

**Prädiktiver Wert vom eosinophilen cationischen Protein  
und Methacholinprovokation  
bei Verdacht auf frühkindliches Asthma bronchiale**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn**

**vorgelegt von      Petra Strutz  
aus                      Essen  
Erscheinungsjahr 2007**

**Angefertigt mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

**1. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Zielen**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. J. Lentze**

**Tag der Mündlichen Prüfung: 16.04.2007**

**Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn**

**Adenauerallee 119**

**53113 Bonn**

**Direktor: Prof. Dr. med. M. J. Lentze**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	Seite 5
<b>1. Einleitung</b>	
1.1 Definition	Seite 6
1.2 Geschichte des Asthma bronchiale	Seite 6
1.3 Klinik	Seite 6-7
1.4 Ätiologie und Diagnose	Seite 7-9
1.5 Lungenfunktion und Methacholinprovokation	Seite 10-11
1.6 ECP	Seite 11-12
1.7 Ziel der Studie	Seite 12
<b>2. Material und Methoden</b>	
2.1 Patienten	Seite 13-14
2.2 Lungenfunktion	Seite 14-15
2.3 Methacholinprovokation	Seite 15-16
2.4 Sauerstoffsättigung	Seite 16
2.5 ECP-Messung	Seite 16
2.6 Follow-up durch Briefzusendung	Seite 17-18
2.7 Statistische Methoden	Seite 19
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Initiales ECP und BHR	Seite 20
3.1.1 Initiale Methacholinkonzentration	Seite 20
3.1.2 Initiales ECP	Seite 21
3.1.3 Vergleich des initialen ECP und BHR	Seite 21-23
3.2 Follow-up I	Seite 24
3.2.1 Klinischer Verlauf bei Follow-up I	Seite 24
3.2.2 Vergleich Methacholindosis mit Klinik bei Follow-up I	Seite 24-26

3.2.3 Vergleich ECP mit Klinik bei Follow-up I	Seite 27-28
3.3 Follow-up II	Seite 29
3.3.1 Klinische Einteilung bei Follow-up II	Seite 29
3.3.2 Vergleich klinische Gruppen von Follow-up I mit Follow-up II	Seite 29-30
3.3.3 Vergleich Methacholindosis mit Klinik bei Follow-up II	Seite 30-32
3.3.4 Vergleich ECP mit Klinik bei Follow-up II	Seite 33-34
<b>4. Diskussion</b>	
4.1 Definition	Seite 35
4.2 Klinik	Seite 35-36
4.3 ECP und Klinik	Seite 36-37
4.4 BHR und Klinik	Seite 38-41
4.5 ECP und BHR	Seite 41
4.6 Follow-up	Seite 41-42
4.7 Ergebnis der Studie	Seite 42
<b>5. Zusammenfassung</b>	Seite 43-44
<b>6. Anhang</b>	
6.1 Anhang 1, Brief I (März 2000)	Seite 45-46
6.2 Anhang 2, Brief II (Mai 2001)	Seite 47
6.3 Anhang 3, Ruheatmung	Seite 48
6.4 Anhang 4, Single-Occlusion	Seite 49
6.5 Anhang 5, Tabelle, Demographische Daten	Seite 50-52
6.6 Anhang 6, Tabelle, Gesamtkollektiv	Seite 53-56
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	Seite 57-62

## Abkürzungsverzeichnis:

BHR	:	bronchiale Hyperreagibilität, Reizempfindlichkeit
CrsSO	:	Compliance
DNCG	:	Dinatriumcromoglycinat
ECP	:	eosinophiles cationische Protein
IgE	:	Immunglobulin E
n	:	Anzahl der Kinder
NaCl	:	Natriumchlorid
P1	:	Mundstückdruck während der Occlusion
PD	:	Provokationsdosis
Prick-Test	:	Hauttest zum Nachweis hautsensibilisierender mastzellgebundener IgE-Antikörper
Ptc <sub>o2</sub>	:	transkutaner Sauerstoffdruck
PVF	:	Flußvolumenkurve
Rapp	:	Apparaturwiderstand
RAST	:	Radio-Allergo-Sorbent-Test, Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Blut
r	:	Atemwegsradius
R	:	Resistance
RrsSO	:	Resistance
RSV-Bronchiolitis	:	Respiratory-syncytial-Virus-Bronchiolitis
SPSS-Statistiksystem	:	Statistical Package for the Social Sciences
SST Tuben	:	Serum Separator Tubes
V`ext	:	expiratorisches Volumen nach der Occlusion
V` <sub>maxFRC</sub>	:	positive Reaktion bei 40% Abfall von V` <sub>maxFRC</sub>
V <sub>t</sub>	:	Atemzugvolumen
WHO	:	World Health Organisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition

Das Asthma bronchiale ist nach der World Health Organisation definiert als 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.

## 1.2 Geschichte des Asthma bronchiale

Die Geschichte des Asthma bronchiale geht bis in die Antike zurück. Der Name leitet sich vom griechischen Wort "asthaimo" ab und heißt sinngemäß "schwer atmen". Das erste medizinische Dokument ist die Papyrus von Ebers (1568 vor Christus) und beschreibt das klinische Symptom der Atemnot als Unverträglichkeitsreaktion. Der griechische Arzt und Naturphilosoph Hippokrates (460-377 vor Christus) bezeichnete später unterschiedliche Krankheiten, die mit dem einheitlichen Symptom der Kurzatmigkeit einhergehen, als Asthma [12,20]. Im 18. Jahrhundert wurde der Begriff des Asthma bronchiale als eigenständige Erkrankung der Atemwege mit Bronchospasmus und entzündlichen Prozessen beschrieben [20,38,42]. Erst 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 die Unterteilung des Asthma bronchiale in eine extrinsische und intrinsische Form [38].

## 1.3 Klinik

Das Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung der Atemwege im frühen Kindesalter dar, an der 8% aller Kinder leiden. Dabei scheint die Häufigkeit des Asthma bronchiale weltweit anzusteigen [7,41,61]. Die alarmierende Zunahme von Asthma bronchiale erfordert eine frühe Erkennung der Risikokinder, die möglicherweise ein Asthma bronchiale entwickeln, um irreversible Schäden an der Lunge zu vermeiden.

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 [62]. 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 [40,51]. In dieser Gruppe, der sogenannten "Persistierenden Wheezern", scheint die Ursache obstruktiver Bronchitiden inhalative Allergene wie Hausstaubmilben-, Tierhaar- und Pollenallergien zu sein [8,32]. 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.

#### **1.4 Ätiologie und Diagnose**

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 [60].

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 [57].

**Tabelle 1: Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter**

<p><b>Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atopische Diathese</li><li>• Eingeschränkte Lungenfunktion bei Geburt</li><li>• Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft</li><li>• Nikotinbelastung vor und nach der Geburt, Schadstoffbelastung</li><li>• Frühgeburtlichkeit, Mangelgeburtlichkeit</li><li>• Perinatale Atemwegsprobleme</li><li>• Viruserkrankungen (RSV und andere Atemwegsinfekte)</li></ul>
--

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.

Differentialdiagnostisch müssen Infektionen (rezidivierende Sinusitis), gastroösophagealer Reflux, zystische Fibrose, Fremdkörperaspiration, Immunmangelerkrankungen, angeborene Fehlbildungen (Tracheomalazien, vaskuläre Ringe, tracheo-ösophagale Fistel), Ziliendysfunktion, adipositas-assoziiertes pfeifendes Atemgeräusch ausgeschlossen werden (Tabelle 2) [8].



**Tabelle 2: Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Kind**

**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, tracheo-ösophageale Fistel)→ Röntgen-Thorax, Bronchoskopie
- Zilienfunktion→ Frequenzmessung
- Adipositas-assoziierte pfeifende Atemgeräusche→ Körpergewicht

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 1).

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.

## 1.5 Lungenfunktionsprüfung und Methacholinprovokation

Die Lungenfunktionsprüfung kann eine Einschränkung der Atemfunktion zeigen. 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", letztere benutzen wir in unserer Studie [50].

Die anschließend durchgeführte Methacholinprovokation misst die bronchiale Übererregbarkeit, die eine wichtige Komponente des Asthma bronchiale darstellt [6]. Diese bronchiale Hyperreaktivität 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) [30].

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) [48].

Die bronchiale Reaktivität kann mit Hilfe eines Inhalationstests mit Histamin oder Methacholin gemessen werden [31,53]. Methacholin ist ein Acetylcholinanalogon und dem Histamin verwandte Substanz. Es stimuliert die glatte Muskulatur direkt, während Histamin via nervaler Reizeptoren und vagalen Reflexen agiert [5]. Die Folge ist eine Obstruktion der Atemwege, die sich durch einen Anstieg des Atemwegswiderstands, Resistance, aufgrund der Abhängigkeit

$R \approx r^4$  (R (Resistance)= Atemwegswiderstand; r= Atemwegsradius), einen Abfall der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität, FEV<sub>1</sub>, und einem Abfall des Sauerstoffdrucks und der Sättigung aufgrund Veränderungen im Ventilations-/Perfusionsverhältnis widerspiegelt [10,31, 35,55,58,59,64].

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<sub>1</sub>
- ein 30% Abfall von V<sub>maxFRC</sub>
- ein 10 oder 15% Abfall des transkutanen Sauerstoffpartialdruck, Ptc<sub>o2</sub>
- ein 50% Anstieg von RrsSo

Kinder, die ein hyperreagibles Bronchialsystem besitzen, weisen eine frühe Reaktion (< 200 µg 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 [53].

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 µg Methacholin angenommen.

Es wird angenommen, dass diese bronchiale Hyperreagibilität die Schwere der asthmatischen Symptome widerspiegelt [11,18].

## 1.6 ECP

Ein weiteres Kennzeichen des Asthma bronchiale ist die eosinophile Entzündung der Atemwege [24,46]. 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 [2]. 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) und Leukotriene in das Bronchialsystem frei.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass das ECP ein Marker für die Krankheitsaktivität und den Erfolg einer Asthmatherapie ist [26,29,66]. 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 [25].

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.

### **1.7 Ziel der Studie**

Ziel dieser Studie war es, die Frage zu untersuchen, wie groß die Wertigkeit von ECP im Vergleich zur Messung der bronchialen Reizempfindlichkeit (BHR) ist, ein Asthma bronchiale vorherzusagen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Einschlußkriterien für die Studie waren:  $\geq 3$  obstruktive Episoden in den letzten 12 Monaten, Alter  $<36$  Monate. Ausschlußkriterien für diese Studie waren: ein Gestationsgewicht von  $<2500\text{g}$ , ein Gestationsalter von weniger als 38 Schwangerschaftswochen, schwerwiegende angeborene Abnormalitäten, Herzfehler und chronische Lungenerkrankungen wie z.B. zystische Fibrose.

107 Kinder wurden gescreent, davon wurden 14 Kinder aufgrund der Ausschlußkriterien ausgeschlossen, so dass 93 Kinder verblieben. Von den 93 Kinder liegen uns für 56 Kinder vollständige Datensätze für den ECP-Wert und die BHR vor.

Im März 2000 wurden die Eltern der 93 Kinder per Post und durch Telefonate kontaktiert (Follow-up I). Klinische Angaben für das Follow-up I lagen für 66 Kinder vor. 27 Kinder (29%) fielen beim Follow-up I aus der Studie.

Im Mai 2001 erfolgte eine erneute Kontaktierung per Post und Telefonate (Follow-up II). Klinische Angaben lagen für 62 Kinder vor.

Der Beobachtungszeitraum bewegte sich zwischen Juli 1998 und Mai 2001 (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Gesamtübersicht Studienein- und ausschüsse**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Ausschluß wegen schwerer Begleiterkran- kungen</b>	<b>Follow-up I</b>	<b>Follow-up II</b>
<b>Anzahl, n</b>	107	14	66	62

Die 66 Kinder (42 Jungen und 24 Mädchen) waren bei der Erstvorstellung im Alter von 5 bis 33 Monaten, Median 15.0 Monate. Das durchschnittliche Alter beim Follow-up I (März 2000) betrug

12,5 Monate (Range 6-20 Monate), Median 26,5 Monate. Das durchschnittliche Alter beim Follow-up II (Mai 2001) war 26.5 Monate (Range 20-34 Monate). Eine atopische Dermatitis wurde bei 10/65 (15,4%), eine positive Familienanamnese für Asthma bronchiale bei 24/65 (36,9%) und eine familiäre Rauchbelastung bei 26/64 (40,6%) gefunden (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Demographische Daten**

	Median	Range	Anzahl
<b>Alter (Monate) bei Erstvorstellung</b>	15.0	5-33	
<b>Männlich</b>			42/66 (63,6%)
<b>Raucher</b>			26/64 (40,6%)
<b>Positive Familienanamnese für Asthma</b>			24/ 65 (36,9%)
<b>Atopische Dermatitis</b>			10/65 (15,4%)
<b>Alter bei Follow-up I, (Zeitraum 1. Visite- März 2000) (Monate)</b>	12.5	6-20	
<b>Alter bei Follow-up II, (Zeitraum 1. Visite- Mai 2001) (Monate)</b>	26.5	20-34	

## 2.2 Lungenfunktion

Bei der Erstvorstellung und in den vergangenen 2 Wochen litt keines der Kinder an einer akuten Episode mit pfeifender Atmung. 4 Wochen vor der Methacholinprovokation erfolgte keine Corticoid- oder Chromoglyceratinhalation. Eine Behandlung mit Bronchodilatoren wurde 12 Stunden vor der Methacholinprovokation eingestellt. Die Lungenfunktionstests mit Methacholinprovokation wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen bei Verdacht auf frühkindliches Asthma bronchiale durchgeführt.

Zur Methacholinprovokation wurden alle Kinder mit Chloralhydrat sediert (80 mg/kg Körpergewicht). Anschließend erfolgte eine Aufzeichnung der Ruheatmung mit Hilfe des "MasterScreen Paed" (Jaeger Würzburg, Germany, Version MasterLab 4.34). Dem schlafenden

Kind wurde eine Inhalationsmaske (Astra, Schweden) über Nase und Mund aufgesetzt (Abbildung 1). In der Ruheatmungsanalyse wurden Atemfrequenz, Atemzugvolumen, sowie die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Flußes und die Form der Fluß-Volumen-Kurve bewertet (Abbildung 2), (Anhang 3).

In der anschließenden Single-Occlusion-Messung wurden die Resistance, **RrsSO**, und Compliance, **CrsSO** mit Hilfe der expiratorischen Flußvolumenkurve (PVF) ermittelt. Dabei errechnete sich die Compliance (Lungendehnbarkeit) aus dem Quotienten  $V_{ext}$  (expiratorisches Volumen nach der Occlusion) und P1 (Mundstückdruck während der Occlusion) [ml/kPa]. Die Resistance gibt den Atemwiderstand des respiratorischen Systems wider und errechnet sich aus dem Quotienten P1 (Mundstückdruck während der Occlusion) und  $V'_{ext}$  (expiratorischer Fluß) abzüglich Rapp (Apparaturwiderstand) [kPas/l] (Anhang 4).

### 2.3 Methacholinprovokation

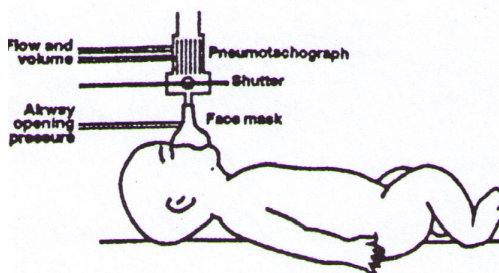
Nach den Ausgangsmessungen erfolgte die Methacholinprovokation. Dabei wurde ein 10 Liter Plastikbeutel 3 mal mit 0,9 % NaCl vernebelt, um die elektrostatischen Effekte zu verringern. Man verwendete hierfür ein Pari Provo II Vernebler (Pari GmbH, Starnberg / Deutschland). Die Methacholin Lösung wurde am Tag der Methacholinprovokation zusammengestellt. Dabei wurde eine 1% Methacholin-Lösung hergestellt, indem 200 mg Methacholin und 20 ml 0,9% NaCl verwendet wurden. Die Methacholinkonzentration pro Liter errechnet sich aus der Formel :

$$\text{Methacholin-Lösung (1\%)} \times \text{Verneblungs-Konstante (93)} \text{ durch } 1000 \text{ ml}$$

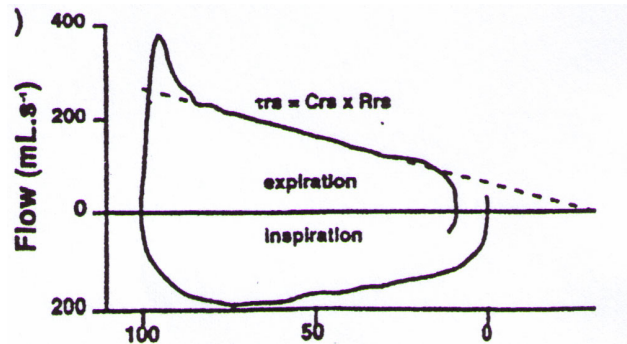
und ergibt 0,093 mg (gerundet 0,1 mg bzw. 100 µg) Methacholin pro Milliliter.

Diese Methacholinkonzentration von 0,1 mg/ml im Plastikbeutel atmete das Kind über eine Atemmaske ein. Es wurde zunächst mit 5 Atemzügen begonnen. Dies entspricht einer Inhalationsmenge von 50 µg Methacholin bei einem Atemzugvolumen von 100 ml. Die Sauerstoffsättigung wurde kontinuierlich transkutan gemessen. Die Methacholindosis wurde alle 2 Minuten verdoppelt (10, 20, 40 und 80 Atemzüge), solange keine positive Reaktion auftrat. Eine positive Reaktion wurde definiert als ein Abfall der Sauerstoffsättigung von mindestens 4%. Wenn dieser Fall eintrat bzw. wenn die Kinder Symptome wie Tachypnoe oder Giemen zeigten, wurde die Resistance und Compliance gemessen.

Klinische Zeichen wie pfeifende Atmung, Husten, Zyanose und Tachypnoe und ein Resistanceanstieg von 50 % galten als positive Reaktion und die Methacholinprovokation wurde beendet. Maximal wurden 80 Atemzüge inhaliert. Die Resistance und Compliance wurden spätestens nach 40 und 80 Atemzüge Methacholin bestimmt (Anhang 4).



**Abbildung 1: Apparatur bei der Lungenfunktionsmessung mit Methacholinprovokation (Quelle 47)**



**Abbildung 2: Passive Fluß-Volumen-Kurve beim Single-Occlusion-Manöver**

## 2.4 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung wurde während der Lungenfunktionsprüfung und der Methacholinprovokation mit Hilfe einer Elektrode gemessen, die am Finger des Kindes befestigt wurde. Hierzu wurde eine Nellcor Puritan Bennett NPB-40-Elektrode (Nellcor INC / USA) verwendet.

## 2.5 ECP-Messung

Zur Bestimmung des ECP-, Gesamt-IgE- und spezifischen IgE-Spiegels erfolgte bei der Erstvorstellung eine venöse Blutentnahme.

Die Blutproben wurden in SST Tuben (SST, Becton Dickinson, Bedford, MA / USA) bei Raumtemperatur für 60-120 Minuten inkubiert. Anschließend erfolgte eine Zentrifugation mit 1500 g für 10 Minuten und ein Einfrieren des Serums bei - 20°C. Der ECP-Wert wurde mit Hilfe der Chemilumineszenzmethode (Immulite, DPC Biermann, Bad Nauheim / Deutschland) bestimmt.



## **2.6 Follow-up durch Briefzusendung**

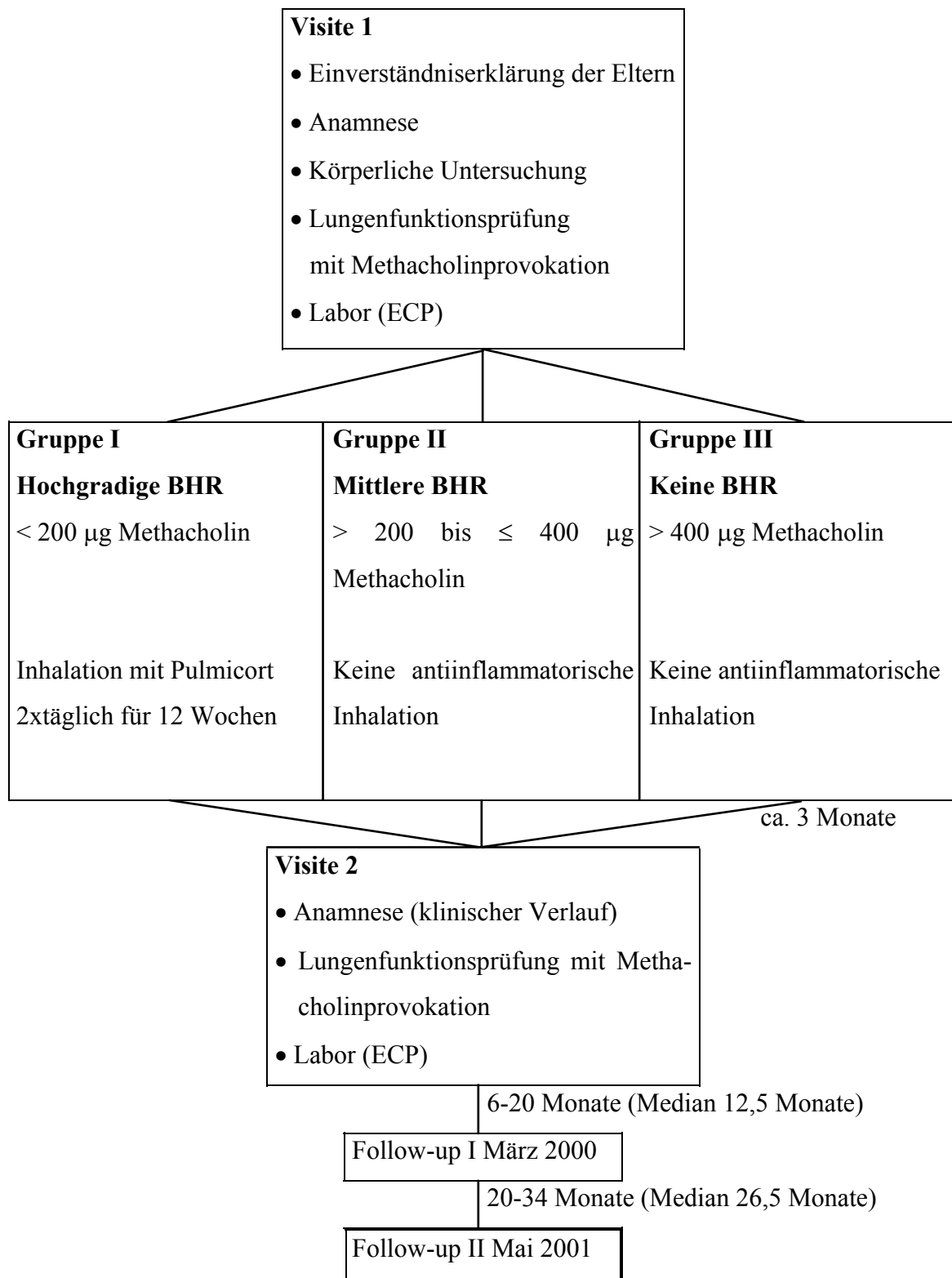
Um eine Aussage darüber zu treffen, ob der ECP-Wert oder die BHR (bronchiale Reizempfindlichkeit) prädiktive Marker sind, benötigt man die klinische Verlaufsbeobachtung der betreffenden Kinder.

Kinder, die bei einer Methacholinkonzentration von  $< 200 \mu\text{g}$  reagierten, wurden als hochgradige BHR (bronchiale Reizempfindlichkeit) definiert. Diesen Kindern wurde eine Inhalation mit Budesonid (Pulmicort® Respules, Astra, UK,  $0.5 \text{ mg}/2 \text{ ml}$ ) zweimal täglich für 12 Wochen mit dem PariBoy® (Pari GmbH, Starnberg / Germany) empfohlen.

Kinder, die bei einer Methacholinkonzentration von  $200 - 400 \mu\text{g}$  reagiert hatten, wurden als mittlere BHR (bronchiale Reizempfindlichkeit) definiert und führten keine antiinflammatorische Therapie durch. Alle Kinder wurden nach 3 Monaten erneut in die Allergieambulanz der Universitätskinderklinik Bonn einbestellt.

Für das Follow-up wurden die Familien zweimal (März 2000, Mai 2001) schriftlich zur klinischen Symptomatik (pfeifende Atmung, Luftnot und Giemen), zur Häufigkeit und Stärke der klinischen Symptome, zu Inhalationstherapien mit Pulmicort, DNCG, Sultanol, Atrovent und NaCl sowie zur Anzahl der notfallmäßigen Krankenhausaufenthalte befragt (Anhang 1 und 2).

Der erste Brief (Anhang 1) wurde im März 2000 und der zweite Brief (Anhang 2) im Mai 2001 an die Eltern verschickt.



**Abbildung 3 Übersicht Studiendesign**

## **2.7 Statistische Methoden**

Für die statistische Auswertung werden folgende Parameter verwendet: Median, Mittelwert, Standardabweichung, Range (Maximum und Minimum). Dabei wurde das SPSS-Statistiksystem benutzt. Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde zum Gruppenvergleich bei klassifizierbaren Ergebnissen (z.B. Ja/Nein; symptomatisch/asymptomatisch) angewendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Gruppenvergleich bei numerischen Ergebnissen (z.B. ECP-Wert, Methacholindosis) angewendet. Als signifikant wird ein Ergebnis bei  $p < 0,05$  bezeichnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Initiales ECP und BHR

Von dem Gesamtkollektiv (107 Kinder) lagen bei 56 Kinder vollständige Datensätze für die Methacholinprovokation und ECP-Werte vor.

##### 3.1.1 Initiale Methacholinprovokation

21 Kinder von 56 Kindern reagierten (37.5%) bei einer Methacholinkonzentration von  $\leq 200 \mu\text{g}$ . Diese Kinder besaßen eine hochgradige bronchiale Reizempfindlichkeit (BHR) und wurden in die Gruppe I eingeteilt. Eine mittlere bronchiale Reizempfindlichkeit (BHR),  $> 200$  bis  $\leq 400 \mu\text{g}$  Methacholin, zeigten 16 Kinder (28.6%) und waren in Gruppe II. 19 Kinder (33.9%) reagierten bei einer Dosis von  $> 400 \mu\text{g}$  und wiesen keine bronchiale Reizempfindlichkeit (BHR) auf und gehörten in die Gruppe III (Tabelle 5).

Die durchschnittliche Methacholinkonzentration des Gesamtkollektives betrug  $325,0 \mu\text{g}$  (Range  $33,0 - 976,0 \mu\text{g}$ ).

**Tabelle 5: Bronchiale Reizempfindlichkeit (BHR) bei initialer Methacholinprovokation ( n=56 Kinder )**

<b>Initiale Methacholinprovokation (n=56 Kinder)</b>	<b>Gruppe I Hochgradige BHR &lt; 200 <math>\mu\text{g}</math></b>	<b>Gruppe II Mittlere BHR &gt; 200 bis <math>\leq 400 \mu\text{g}</math></b>	<b>Gruppe III Keine BHR &gt; 400 <math>\mu\text{g}</math></b>
<b>n=Anzahl der Kinder</b>	21 (37.5%)	16 (28.6%)	19 (33.9%)

### 3.1.2 Initiales ECP

Der Normbereich des ECP-Wertes lag bei  $< 18 \mu\text{g/l}$ . Von 56 Kindern bei einem Gesamtkollektiv von 107 lagen uns ECP-Werte vor.

Die initialen ECP-Werte lagen zwischen  $3,0-95,0 \mu\text{g/l}$ , Median  $15,0 \mu\text{g/l}$  (Tabelle 6). Bei 36 Patienten von 56 gemessenen ECP-Werten (64.3%) fand sich ein normwertiges ECP ( $< 18 \mu\text{g/l}$ ).

**Tabelle 6: ECP initial ( n=56 Kinder )**

<b>Initiales ECP (n= 56 Kinder)</b>	<b>Median (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>	<b>Range (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>
<b>ECP-Wert (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>	15,0	3,0-95,0

### 3.1.3 Vergleich des initialen ECPs und der bronchialen Reizempfindlichkeit (BHR)

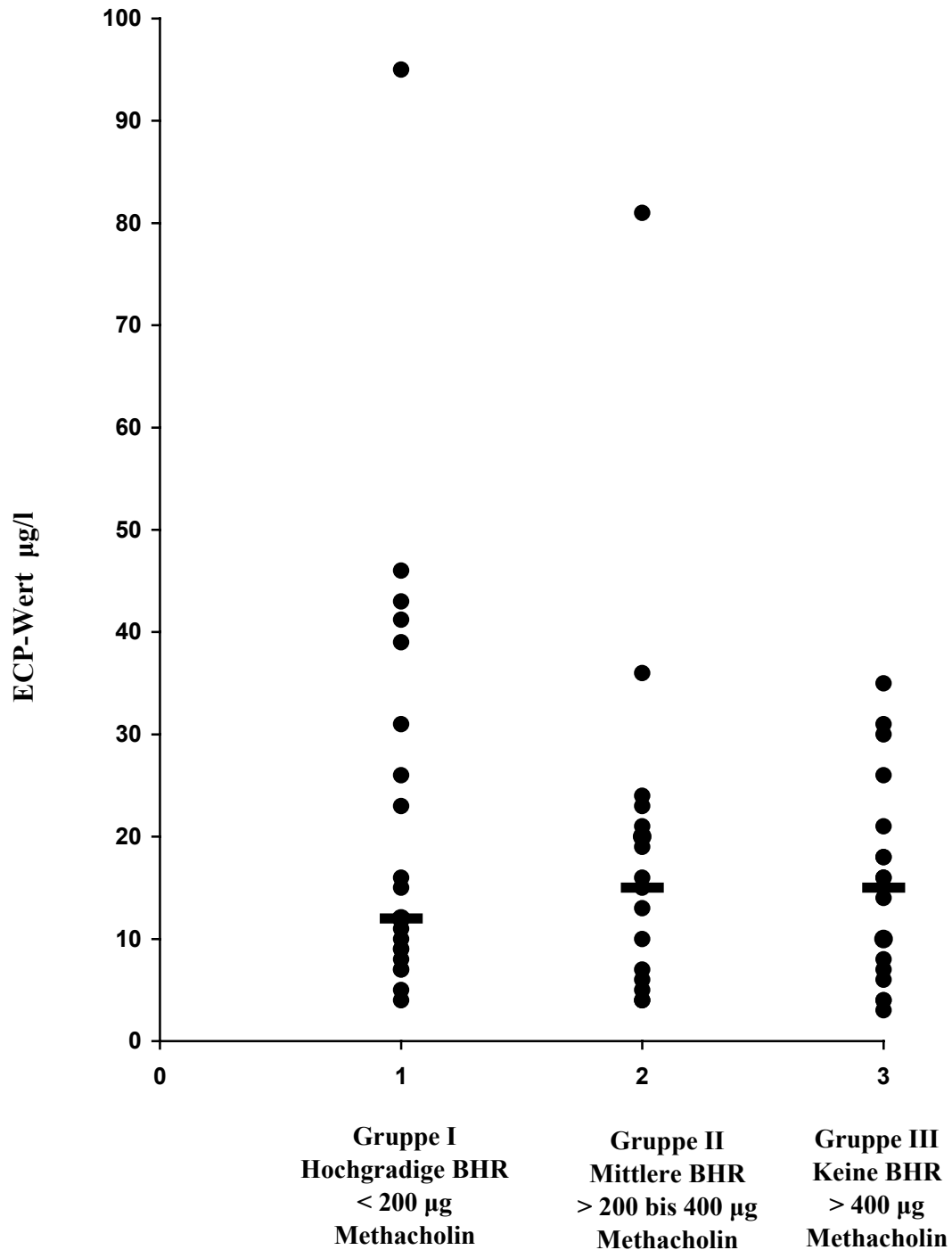
Die 56 vorliegenden ECP- und Methacholinwerte verteilten sich folgendermaßen auf die 3 Methacholingruppen:

In der Gruppe I ( $< 200 \mu\text{g}$ , hohe BHR) betrug die durchschnittliche ECP Konzentration  $12,0 \mu\text{g/l}$  (Range  $4,0-95,0 \mu\text{g/l}$ ), in der Gruppe II ( $200-400 \mu\text{g}$ , mittlere BHR)  $15,0 \mu\text{g/l}$  (Range  $4,0-81,0 \mu\text{g/l}$ ) und in der Gruppe III ( $> 400 \mu\text{g}$ , normal)  $15,0 \mu\text{g/l}$  (Range  $3,0-35,0 \mu\text{g/l}$ ) (Tabelle 7, Abbildung 4).

Es zeigte sich im Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 7: Vergleich der BHR-Gruppen (bronchiale Reizempfindlichkeit) mit initialen ECP  
( n= 56 Kinder )**

	<b>Gruppe I Hochgradige BHR &lt; 200 µg</b>	<b>Gruppe II Mittlere BHR &gt; 200 bis ≤ 400 µg</b>	<b>Gruppe III Keine BHR &gt; 400 µg</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	21 (37.5%)	16 (28.6%)	19 (33.9%)
<b>ECP-Wert ( Median ) (µg/l)</b>	12	15	15
<b>Range (µg/l)</b>	4,0 - 95,0	4,0 - 81,0	3,0 - 35,0



n= Anzahl in der BHR-Gruppe initial

Abbildung 4: Vergleich der BHR-Gruppen (bronchiale Reizempfindlichkeit) mit initialen ECP (n=56 Kinder)

### 3.2 Follow-up I

Von 107 initialen Kindern lagen für 66 Kindern Angaben zum klinischen Verlauf für das Follow-up I vor (62%).

#### 3.2.1 Klinischer Verlauf bei Follow-up I

Anhand der schriftlichen und telefonischen Befragungen konnten die Kinder abhängig von der Anzahl der obstruktiven Episoden in drei Gruppen eingeteilt werden: keine, 1-2,  $\geq 3$  obstruktive Episoden.

Von den 66 Kindern im Follow-up I befanden sich in der Gruppe A Kinder, die keine obstruktiven Episoden im Follow-up I aufwiesen (Zeitraum 6-20 Monate, Median 12,5 Monate). In dieser Gruppe gesunder Kinder sind 28 Kinder (42.4%). Die Gruppe B setzte sich aus Kindern zusammen, die 1 oder 2 obstruktive Episoden hatten. Dies waren 14 Kinder (21.2%).

Die Gruppe C bestand aus 24 Kindern (36.4%), die  $\geq 3$  obstruktive Episoden (chronisches Asthma) hatten (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Einteilung der klinischen Gruppen bei Follow-up I ( n= 66 Kinder )**

<b>Follow-up I (n=66 Kinder)</b>	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	28 (42.4%)	14 (21.2%)	24 (36.4%)

#### 3.2.2 Vergleich Methacholindosis mit Klinik bei Follow-up I

Für die 66 Kinder im Follow-up I betrug die initiale durchschnittliche Methacholinkonzentration 376  $\mu\text{g}$  ( Range 69-976  $\mu\text{g}$  ) in der Gruppe A ( keine obstruktive Episoden ) , in der Gruppe B (3 obstruktive Episoden) 352  $\mu\text{g}$  (Range 66-840  $\mu\text{g}$ ) und in der Gruppe C ( $\geq 3$  obstruktive Episoden) 231  $\mu\text{g}$  (Range 33-808  $\mu\text{g}$ ).

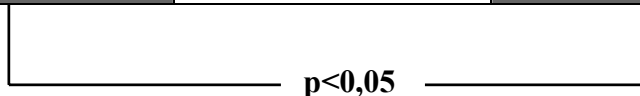
Die Unterschiede der Methacholindosen zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Vergleicht man dagegen die Methacholindosen für die klinische Gruppe A (gesund) und C



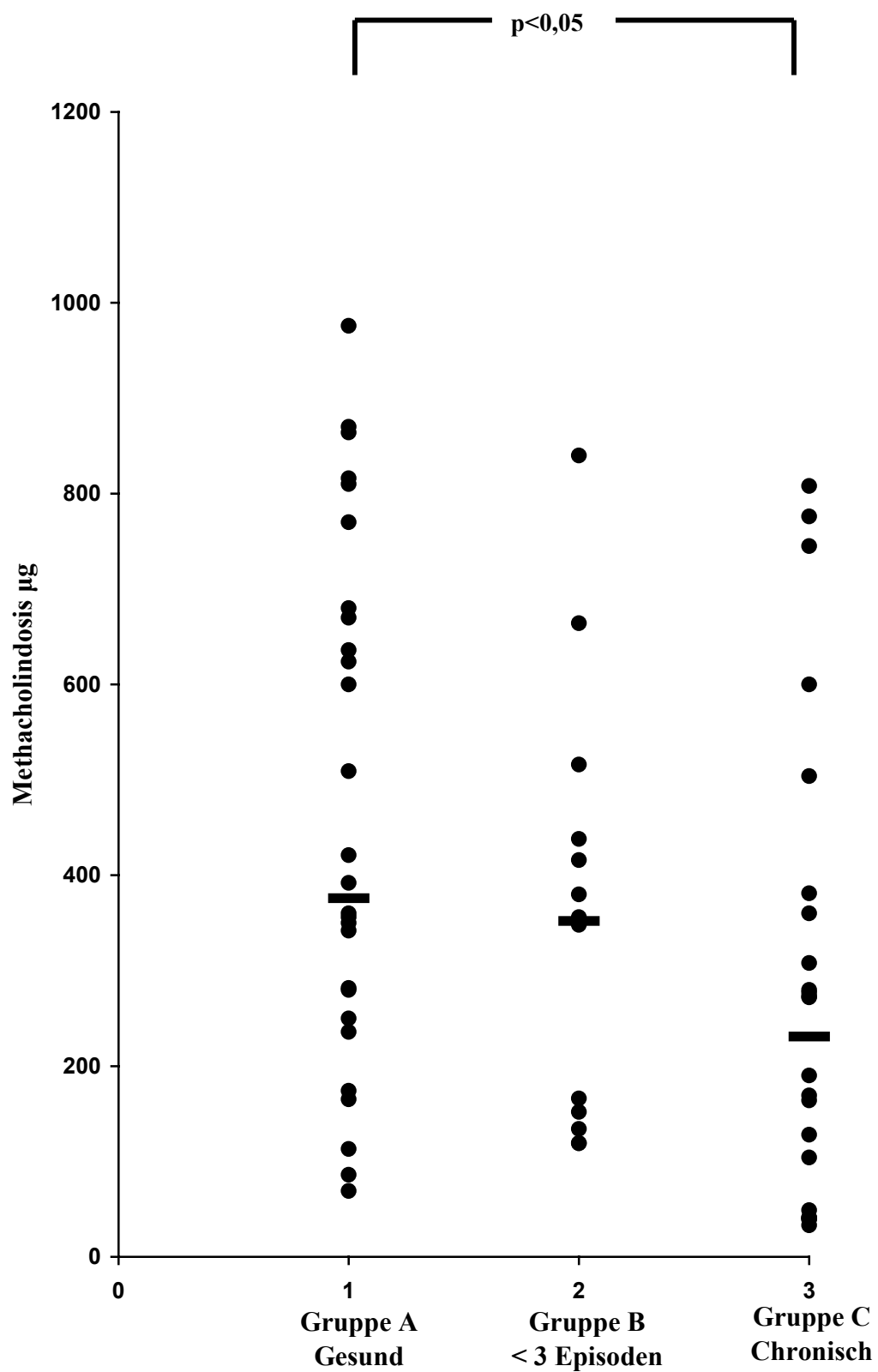
(chronisch) mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Testes, zeigt sich mit  $p < 0,05$  ein signifikanter Unterschied, d.h. Kinder mit persistierenden asthmatischen Symptomen fielen initial durch eine geringere Methacholindosis auf (Tabelle 9 und Abbildung 5).

**Tabelle 9: Vergleich der klinischen Gruppen mit der Methacholindosis bei Follow-up I ( n= 66 Kinder )**

<b>Follow-up I (n= 66 Kinder)</b>	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	28 (42.4%)	14 (21.2%)	24 (36.4%)
<b>Methacholindosis ( Median ) (µg)</b>	376	352	231
<b>Range (µg)</b>	69 - 976	66 - 840	33 - 808



**statistisch signifikant**



n=Anzahl in den klinischen Gruppen bei Follow-up I

Abbildung 5: Vergleich der klinischen Gruppen mit der Methacholindosis bei Follow-up I ( n= 66 Kinder )

### 3.2.3 Vergleich ECP mit Klinik bei Follow-up I

ECP-Werte lagen für 56 von 66 Kindern im Follow-up I vor. Der Median des ECP-Wertes betrug in der Gruppe A (gesund)= 18,0 µg/l (Range 3,0-41,0 µg/l), in der Gruppe B (1-2 obstruktive Episoden)= 13,0 µg/l (Range 4,0-95,0 µg/l) und in der Gruppe C (chronisch)= 12 µg/l (Range 4,0-81,0 µg/l). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Tabelle 10, Abbildung 6).

**Tabelle 10: Vergleich Klinik mit ECP bei Follow-up I ( n=56 Kinder )**

<b>Follow-up I (n=56 Kinder)</b>	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	26 (46.4%)	9 (16.1%)	21 (37.5%)
<b>ECP-Wert ( Median ) (µg/l)</b>	18,0	13,0	12,0
<b>Range (µg/l)</b>	3,0 - 41,0	4,0 - 95,0	4,0 - 81,0

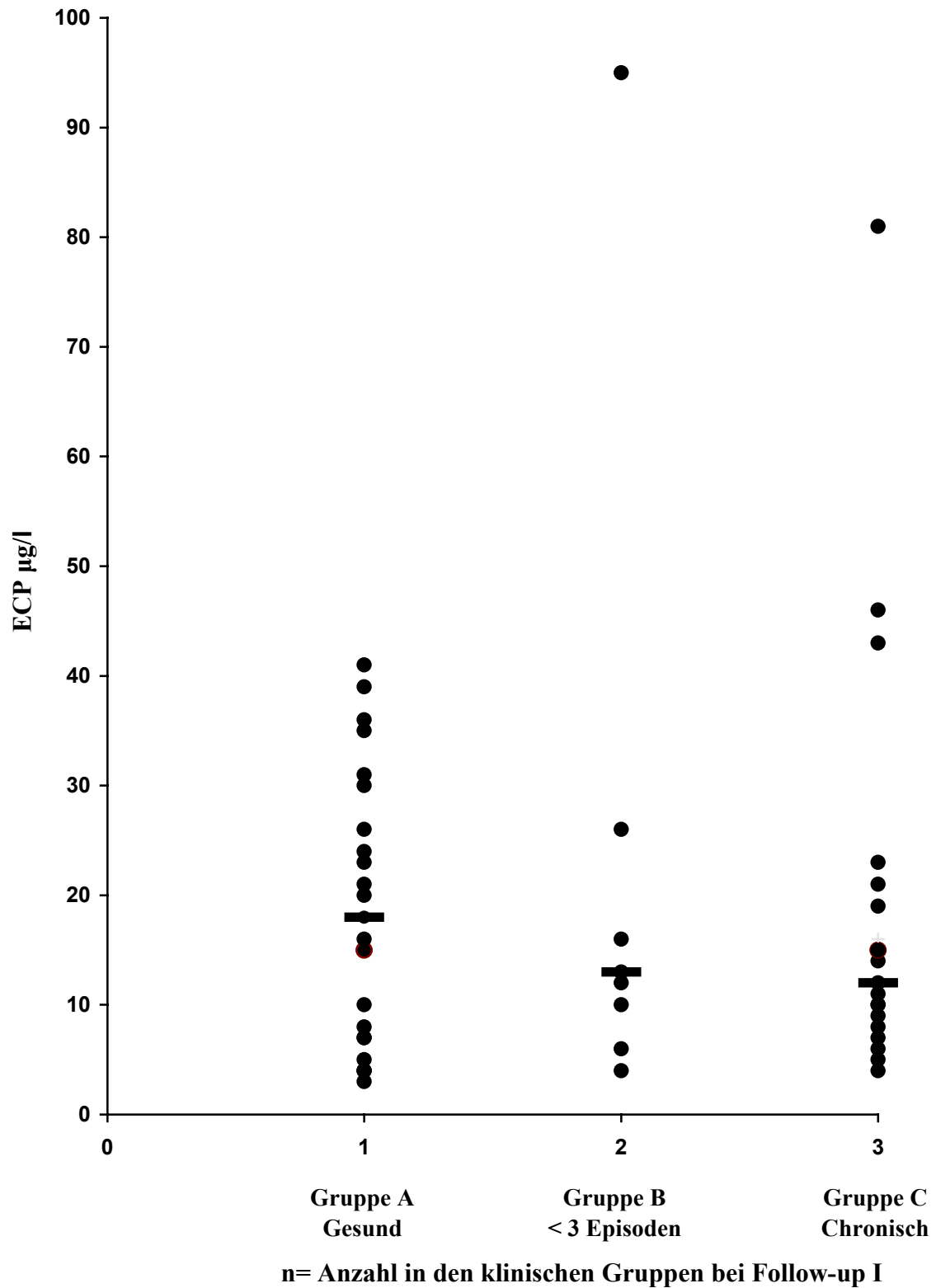


Abbildung 6: Vergleich Klinik mit ECP bei Follow-up I ( n=56 Kinder )

### 3.3 Follow-up II

Von initialen 107 Kindern lagen uns für 62 Kindern Angaben zum klinischen Verlauf im Follow-up II (Mai 2001) vor (58%). Der durchschnittliche Abstand von der 1. Krankenhausvisite bis zum Follow-up II (Mai 2001) lag zwischen 20-34 Monate, Median 26.5 Monate.

#### 3.3.1 Klinische Einteilung bei Follow-up II

Von den 62 Kindern im Follow-up II zeigten 32 Kinder (51.6%) keine obstruktiven Episoden (Gruppe A) und 11 Kinder (17.7%) weniger als 3 obstruktive Episoden (Gruppe B). 19 Kinder (30.6%) wiesen mindestens 3 obstruktive Episoden (Gruppe C) auf (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Einteilung der klinischen Gruppen bei Follow-up II ( n=62 Kinder )**

<b>Follow-up II (n=62 Kinder)</b>	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	32 (51.6%)	11 (17.7%)	19 (30.6%)

#### 3.3.2 Vergleich der klinischen Gruppen von Follow-up I mit Follow-up II

Vergleicht man die Verteilung auf die klinischen Gruppen von Follow-up I und Follow-up II, sieht man einen Trend zu einer klinischen Verbesserung (siehe Tabelle 9). 42.4% (28/66) der Kinder im Follow-up I und 51.6% (32/62) der Kinder im Follow-up II waren gesund (Gruppe A). In der Gruppe B mit < 3 obstruktiven Episoden befanden sich 21.2% (14/66) der Kinder in Follow-up I und 17.1% (11/62) der Kinder in Follow-up II. In der Gruppe C (chronisches Asthma) waren im Follow-up I 36.4% (24/66) der Kinder und im Follow-up II 30.6% (19/62) der Kinder (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Vergleich der klinischen Gruppen von Follow-up I ( n= 66 Kinder ) und Follow-up II ( n= 62 Kinder )**

	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>Follow-up I, n= 66 Kinder</b>	28 (42.4%)	14 (21.2%)	24 (36.4%)
<b>Follow-up II, n= 62 Kinder</b>	32 (51.6%)	11 (17.7%)	19 (30.6%)

### **3.3.3 Vergleich Methacholindosis mit Klinik bei Follow-up II**

Von 62 Kindern im Follow-up II reagierten 32 gesunde Kinder (51.6%) bei einer initialen Methacholinprovokation von durchschnittlich 360 µg (Range 45-976 µg) Methacholin. In der klinischen Gruppe B (< 3 obstruktive Episoden) zeigten 11 Kinder (17.7%) eine bronchiale Obstruktion bei 272 µg (Range 40-810 µg) Methacholin. Dagegen reagierten die 19 chronisch erkrankten Kinder (30.6%) bei einer durchschnittlichen Methacholindosis von 166 µg (Range 39-770 µg).

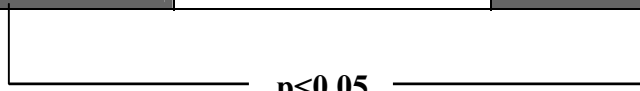
Ähnlich wie im Follow-up I zeigte sich im Chi<sup>2</sup>-Test zwischen Gruppe B (1-2 obstruktive Episoden) und C (chronisch) bzw. A (gesund) und B (1-2 obstruktive Episoden) kein signifikanter Unterschied.

Dagegen war der Unterschied der Methacholindosen zwischen Gruppe A (gesund) und C (chronisch) im Chi<sup>2</sup>-Test ist mit p<0,05 statistisch signifikant. Dieses bedeutet, dass Kinder, die persistierende Asthmasymptome haben, initial bei einer geringen Methacholindosis reagiert hatten (Tabelle 13, Abbildung 7).

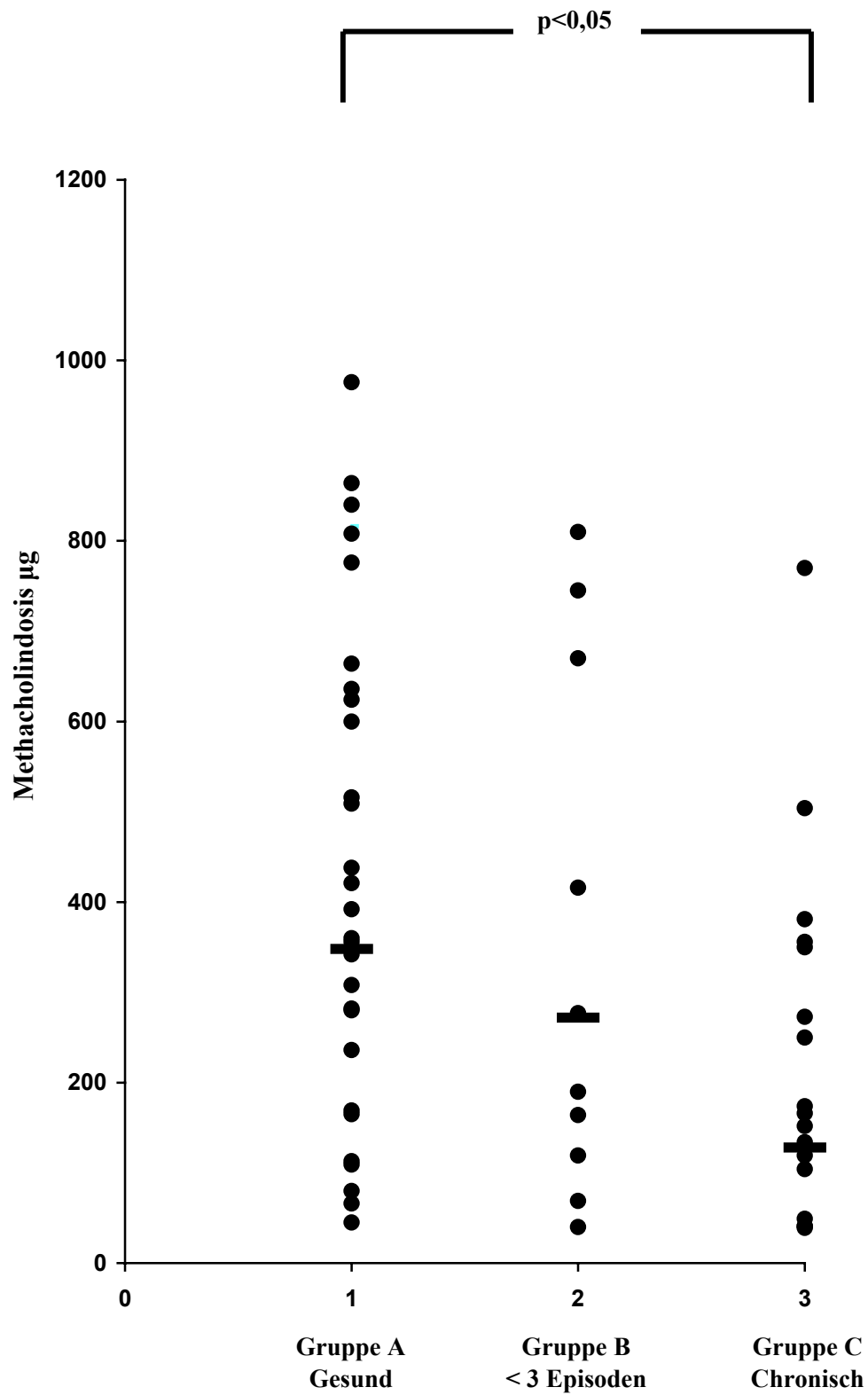
**Tabelle 13: Vergleich Methacholindosis und klinische Gruppen bei Follow-up II**

**( n= 62 Kinder )**

<b>Follow-up II (n= 62 Kinder)</b>	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	32 (51.6%)	11 (17.7%)	19 (30.6%)
<b>Methacholindosis ( Median ) (µg)</b>	360	272	166
<b>Range (µg)</b>	45-976	40-810	39-770



**statistisch signifikant**



n= Anzahl der klinischen Gruppen bei Follow-up II

Abbildung 7: Vergleich Methacholindosis und klinische Gruppen bei Follow-up II  
( n= 62 Kinder )



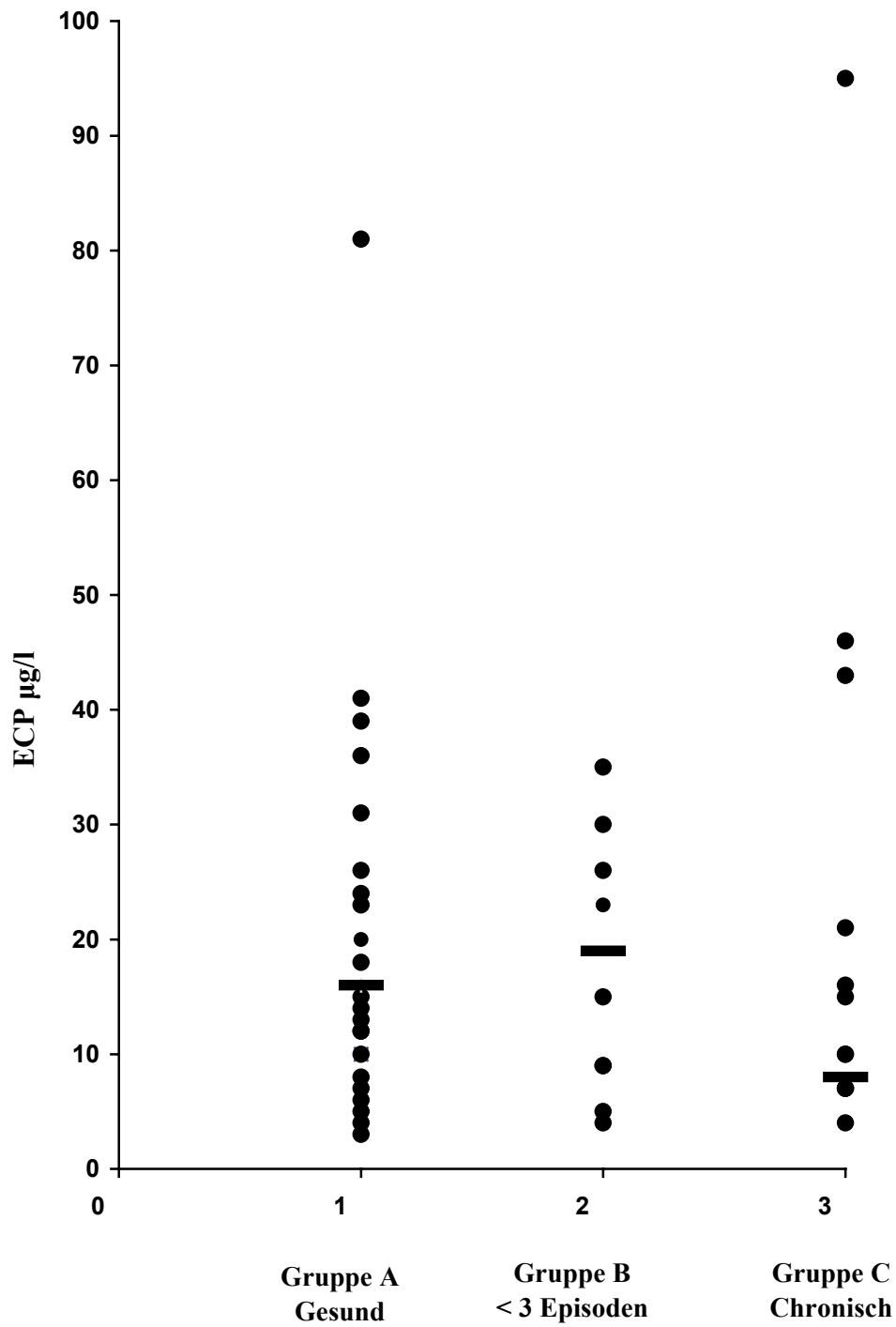
### 3.3.4 Vergleich ECP mit Klinik bei Follow-up II

Von 52 Kindern lagen ECP-Daten für das Follow-up II vor. In der klinischen Gruppe A (keine obstruktiven Episoden, gesund, n=28, 53.8%) betrug der durchschnittliche ECP-Wert 15,5 µg/l (Range 3,0-81,0 µg/l). Die Gruppe B (n=11, 21.2%), die durch weniger als 3 obstruktive Episoden charakterisiert ist, hatte einen durchschnittlichen ECP-Wert von 17,0 µg/l (Range 4,0-35,0 µg/l). In der Gruppe C (mehr als 3 obstruktive Episoden, chronisch) befanden sich 14 Kinder (26.9%) mit einem durchschnittlichen ECP-Wert von 10,0 µg/l (Range 4,0-95,0 µg/l). Ähnlich wie beim Follow-up I bestand bei Vergleich der beiden Parameter, ECP und Klinik, kein signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Tabelle 14, Abbildung 8).

**Tabelle 14: Vergleich ECP mit den klinischen Gruppen bei Follow-up II**

**( n=52 Kinder )**

<b>Follow-up II (n= 52 Kinder)</b>	<b>Gruppe A ( Gesund )</b>	<b>Gruppe B ( &lt; 3 Episoden )</b>	<b>Gruppe C ( Chronisch )</b>
<b>n= Anzahl der Kinder</b>	28 (53.8%)	10 (21.2%)	14 (26.9%)
<b>ECP-Wert ( Median ) (µg/l)</b>	15,5	17,0	10,0
<b>Range (µg/l)</b>	3,0-81,0	4,0-35,0	4,0-95,0



n= Anzahl der klinischen Gruppen bei Follow-up II

Abbildung 8: Vergleich ECP mit den klinischen Gruppen bei Follow-up II ( n= 52 Kinder )

## 4. Diskussion

### 4.1 Definition

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 [8,63]. Es fehlt eine "Goldstandard-Methode".

### 4.2 Klinik

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-oesophageale 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 [33,60]. 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 [33].

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. [1,28].

Asthma bronchiale ist ein multifaktorielles Geschehen, das durch genetische Faktoren, atopischer Diathese und Umweltfaktoren beeinflusst wird [60], 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 Diagnose eines frühkindlichen Asthma bronchiale darstellen.

### **4.3 ECP und Klinik**

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 [2,17]. Wir konnten in unserer Studie zeigen, 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 unserem Kollektiv Kinder ohne asthmatische Symptome oder milden Symptomen höhere ECP-Werte aufwiesen als Kinder mit schwer asthmatischen Symptomen. Dieses nicht signifikante Ergebnis überrascht, da in den meisten Studien klinisch erkrankte Kinder hohe ECP-Werte aufweisen als klinisch gesunde oder Kinder mit milden asthmatischen Symptomen [27,43].

Im Gegensatz dazu fanden andere Autoren eine signifikante Korrelation zwischen ECP und asthmatischen Symptomen [9,26,27,43,67]. Hierbei sind Unterschiede im Studiendesign zu beachten. Wir werten unsere Ergebnisse als nicht signifikante Meßvarianz.

Bei Vergleich unserer Studie mit anderen 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 unserer Studie (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 [9].

In unserer Studie besaßen in der Gruppe A (gesund) 28.6% (8/28) der Kinder im Follow-up I bzw. 26.9% (7/26) im Follow-up II eine positive Familienanamnese für Atopie bzw. wiesen 17.9% (5/28) der Kinder im Follow-up I und 15.4% (4/26) der Kinder im Follow-up II eine atopische Dermatitis auf.

In der Gruppe B (<3 obstruktive Episoden) zeigten 28.6% (4/14) der Kinder im Follow-up I und 40.9% (9/22) der Kinder im Follow-up II eine atopische Familienanamnese. 7.1% (1/14) der Kinder im Follow-up I und 9.1% (2/22) der Kinder im Follow-up II wiesen eine atopische Dermatitis auf.

In der Gruppe C (chronisch) bestand bei 45.8% (11/24) der Kinder im Follow-up I und 40.9% (9/22) der Kinder im Follow-up II eine atopische Familienanamnese. 16.7% (4/24) der Kinder im Follow-up I und 9.1% (2/22) 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 wir, 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 [9].

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 [23,56]. 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 [17,25,3], welche wir in unserem Kollektiv nicht zeigen konnten.

#### 4.4 BHR und Klinik

Asthmatische Kinder weisen eine bronchiale Hyperreagibilität der Atemwege auf [22]. 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 [49].

Es gibt verschiedene Verfahren, diese bronchiale Hyperreagibilität zu messen, unter anderem durch eine Histamin- (LeSouëf) [31] oder Methacholinprovokation (Tepper) [53]. Wir verwendeten in unserer Studie Methacholin als Provokationssubstanz und die "Single-Occlusion-Technik" als Lungenfunktionstest [2,34]. Diese Methode ist eine sichere Methode, um bronchiale Hyperreagibilität zu messen [4].

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 sahen wir eine erhöhte Methacholin-konzentration (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). In der mittleren Gruppe (Gruppe B, n= 14) war die Methacholinkonzentration 352 µg.

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

Dieses würde heißen, dass Kinder mit einer initialen hochgradigen BHR (< 200 µg) 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 µg) im Vergleich zu der chronisch erkrankten Gruppe C (n=19, Median 166 µg). Die mittlere Gruppe (Gruppe B, n=11) weist Werte dazwischen auf (Median 272 µg). 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 in der Gruppe B (n= 4 Kinder). Im Gegensatz dazu befinden sich die meisten Kinder ohne BHR (n 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 konnten wir in unserer Studie einen Zusammenhang zwischen aktueller Krankheitsaktivität sowie weiteren klinischen Verlauf und der Methacholindosis zeigen. Somit würde der BHR-Wert ein prädiktiver Parameter für den aktuellen Krankheitszustand und ein klinischer Verlaufparameter darstellen.

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 [34,54]. Einige Autoren konnten wie wir einen Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und der Asthmaschwere aufzeigen [14,21].

Nishimura [37], Lyle J Palmer [39] und Saga [47] 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 [14] oder Stick [48] 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  $\dot{V}_{\text{maxFRC}}$  (maximaler expiratorischer Fluß der funktionellen Residualkapazität, positive Reaktion bei 40% Abfall von  $\dot{V}_{\text{maxFRC}}$ , Lyle J. Palmer [39]) oder  $P_{\text{tcO}_2}$  (transkutaner Sauerstoffdruck, positive Reaktion bei 10% Abfall von  $P_{\text{tcO}_2}$ , Saga [46], Nishimura [36]) 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 ( $\dot{V}_{\text{maxFRC}}$ ) gesteigert. In der Literatur finden sich vergleichende Messungen zum  $P_{\text{tcO}_2}$ -/ $\text{CO}_2$  Abfall während Provokationstestungen und Resistance-Veränderungen. Hier zeigte sich ein  $P_{\text{tcO}_2}$ -/ $\text{CO}_2$ -Abfall und Resistance-Anstieg nach Histamin- oder Methacholinprovokation [31,36,53]. Dabei scheinen Resistance und  $\dot{V}_{\text{maxFRC}}$  eher die Lungenmechanismen widerzuspiegeln, während  $P_{\text{tcO}_2}$ -/ $\text{SO}_2$  das Ventilations-/Perfusion Mißverhältnis darstellt.

Wir verwendeten in unserer 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 [15], 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.



## **4.5 ECP und BHR**

Beim Vergleich von ECP mit der Methacholinprovokation konnten wir keine Beziehung zwischen bronchialer Hyperreagibilität und dem ECP-Wert erkennen. Dieser fehlender Zusammenhang bestätigt frühere Berichte [16,27,45,56]. Andere Studien konnten allerdings eine signifikante Beziehung zwischen ECP und bronchialer Hyperreagibilität zeigen [44].

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 [43]. Diese Vermutung wird durch Studien von Crimi [13] untermauert, der eine fehlende Beziehung zwischen Methacholinprovokation und der Zahl der eosinophilen Granulozyten in Atemwegen, Sputum, bronchialer Lavage und bronchialer Biopsie, festgestellt hat.

## **4.6 Follow-up**

Der klinische Verlauf der Kinder wurde durch Fragebögen, die an die Eltern geschickt wurden, ermittelt.

Beim Vergleich der klinischen Gruppen von Follow-up I und Follow-up II sieht man insgesamt einen Trend zur klinischen Verbesserung. Beim Follow-up II sind 51,6% der Kinder in der Gruppe A (gesund) und 30,6% der Kinder in der Gruppe C (chronisch). Dabei stellen sich Probleme in der Auswertung, die subjektiv von Seiten der Eltern geprägt ist, und im Design der Fragebögen. Desweiteren spielt für die Auswertung die Rückantworten der Fragebögen eine Rolle. Der Rücklauf war insgesamt gut.

In Bezug auf den ersten Brief im März 2000 wurde auf den genauen Zeitpunkt der klinischen Symptome sowie -falls durchgeführt- einer Inhalationstherapie nicht genau eingegangen. Dieser Mangel wurde im zweiten Brief im Mai 2001 verbessert. Es ist daher möglich, dass im ersten Follow-up die Eltern keine asthmatischen Symptome angaben, weil zur Zeit eine Inhalationstherapie mit Cortison oder  $\beta$ 2-Sympathikomimetikum durchgeführt wurde. Desweiteren ist die Bewertung der klinischen Symptomen durch die Eltern sehr subjektiv mit Erinnerungsverlust in Bezug auf die klinischen Symptome bzw. Inhalationstherapien. Auch Angst vor einer erneuten "schädlichen" Cortisontherapie kann zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.

#### **4.7 Ergebnis der Studie**

Auf der Suche nach prädiktiven Parametern für die Früherkennung eines frühkindlichen Asthma bronchiale wurde der ECP-Wert, der sowohl den aktuellen klinischen Status als auch einen Voraussagewert darstellen soll, in vielen Studien in den Vordergrund gestellt. Wir konnten in unserer Studie weder einen Bezug des ECP-Wertes zum aktuellen klinischen Status noch zum weiteren klinischen Verlauf feststellen.

Die Babylungenfunktion mit Methacholinprovokation dagegen ergab 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 korreliert.

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

Für die Zukunft werden größere Studien über einen längeren Beobachtungszeitraum mit einer größeren Anzahl Kinder für die Suche nach prädiktiven Parametern für ein frühkindliches Asthma bronchiale benötigt, um eine frühe Therapie einleiten und Folgeschäden verhindern zu können.

## 5. 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 glemender und brummender Atmung.

Zwei Parameter werden zur Krankheitsaktivitätsbestimmung des frühkindlichen Asthma bronchiale verwendet: der ECP-Wert und die BHR, 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 war 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.

Der initiale ECP-Spiegel zeigte weder beim Follow-up I nach 12.5 Monaten, gemessener Zeitraum von 1. Visite bis März 2000, noch beim Follow-up II nach 26.5 Monaten, gemessener Zeitraum von 1. Visite bis Mai 2001, einen prädiktiven Wert.

In der klinischen Gruppe A (keine obstruktive Episoden, gesund, n= 28) lag der ECP-Wert bei 15,5 µg/l, Range 3,0-81,0 µg/l; in der Gruppe B (weniger als 3 obstruktive Episoden, n= 10) bei 17,0 µg/l, Range 4,0-35,0 µg/l und in der Gruppe C (mehr als 3 obstruktive Episoden, chronisch, n= 14) bei 10,0 µg/l, Range 4,0-95,0 µg/l.

Im Gegensatz hierzu zeigte die Methacholin-Messung eine Zunahme der BHR innerhalb der 3 klinischen Gruppen: Gruppe A (gesund)= 360 µg, Range 45-976 µg; Gruppe B (< 3 Episoden)= 272 µg, Range 40-810 µg; Gruppe C (chronisch)=166 µg, Range 39-770 µg.

Zwischen der klinisch gesunden Gruppe A und der chronischen Gruppe C war der Unterschied mit  $p < 0,05$  signifikant.

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

Zusammengefasst konnten wir feststellen, 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.

# 6. Anhang

## 6.1 Anhang 1

Rheinische Friedrich - Wilhelms - Universität  
Medizinische Einrichtungen Bonn  
Allgemeine Pädiatrie und Poliklinik: Direktor Prof. Dr. M.J. Lentze  
Zentrum für Kinderheilkunde  
Prof. Dr. Stefan Zielen  
Schwerpunkt: Allergologie / Pneumologie / Mukoviszidose  
Sekretariat Mo. bis Do. 8.30 - 12.30 Uhr Telefon und FAX: 0228 / 287-3446  
E-Mail: [zielen@mail.meb.uni-bonn.de](mailto:zielen@mail.meb.uni-bonn.de) Termine für Patienten: Tel.: 0228/ 287-3340

Univ.-Kinderklinik  
Adenauerallee 119  
D-53113 Bonn

Dr. med. J. Reichenbach  
Allg. Pädiatrie  
UKK Bonn  
Adenauerallee 119  
53113 Bonn

### Liebe Eltern

Bei ihrem Kind haben wir eine Baby-Lungenfunktion durchgeführt.

Da ihr letzter Vorstellungstermin in unserer Ambulanz bereits längere Zeit zurück liegt, möchten wir uns heute erneut über das Befinden ihres Kindes erkundigen.

Für die Beantwortung folgender Fragen wären wir daher sehr dankbar.

1. Wurde bei ihrem Kind seit dem letzten Vorstellungstermin eine Inhalationstherapie durchgeführt?

JA

NEIN

2. Wenn ja mit welchem Medikament?

**Pulmicort**

**DNCG**

**NaCl+Sultanol/ Bricanyl+Atrovent?**

JA

JA

JA

NEIN

NEIN

NEIN

3. Wie lange wurde die Inhalationstherapie durchgeführt?

Von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

4. Wie war die Dosierung der Inhalationstherapie? Bitte notieren sie die genaue Dosis der inhalierten Medikamente:

---

5. Hat Ihr Kind seit der letzten Lungenfunktion folgende Symptome gehabt?

Pfeifende Atmung

JA

NEIN

Luftnot

JA

NEIN

Trockener Husten

JA

NEIN

6. Hatte Ihr Kind seit der letzten Lungenfunktion einen Krankenhausaufenthalt?

JA

NEIN

Grund: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7. Hatte ihr Kind jemals Probleme mit der Haut ( trockene, schuppige Haut, Ekzemneigung ) ?

JA

NEIN

8. Gibt es Raucher in der Familie oder in der Umgebung des Kindes?

Familie ( wer )

JA

NEIN

Umgebung

JA

NEIN

Vielen herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit ! Alles Gute für Sie und ihr Kind.

Mit freundlichen Grüßen

**Abbildung 8: 1. Brief (März 2000)**

## 6.2 Anhang 2

Rheinische Friedrich - Wilhelms - Universität  
Medizinische Einrichtungen Bonn  
Allgemeine Pädiatrie und Poliklinik: Direktor Prof. Dr. M.J. Lentze  
Zentrum für Kinderheilkunde  
Prof. Dr. Stefan Zielen  
Schwerpunkt: Allergologie / Pneumologie / Mukoviszidose  
Sekretariat Mo. bis Do. 8.30 - 12.30 Uhr Telefon und FAX: 0228 / 287-3446  
E-Mail: [zielen@mail.meb.uni-bonn.de](mailto:zielen@mail.meb.uni-bonn.de) Termine für Patienten: Tel.: 0228/ 287-3340

Univ.-Kinderklinik  
Adenauerallee 119  
D- 53113 Bonn

Dr. med. J. Reichenbach  
Allg. Pädiatrie  
UKK Bonn  
Adenauerallee 119  
53113 Bonn

### Liebe Eltern

Vielen Dank für die Beantwortung des letzten Fragebogens.

Ergänzend bitten wir Sie noch um folgende Angaben:

Falls bei ihrem Kind eine Inhalationstherapie durchgeführt wurde, bitten wir Sie , die Dosis, Häufigkeit und die Dauer der Inhalationstherapie in die Kästchen einzutragen.

Wenn bei ihrem Kind Symptome wie Pfeifen, Luftnot und trockener Husten, aufgetreten sind, tragen Sie bitte die Häufigkeit und Schwere dieser in die Kästchen ein. Dabei bedeutet 0=keine, 1=leichte, 2=mäßige und 3=schwere Beschwerden.

War ihr Kind im entsprechenden Zeitraum im Krankenhaus, tragen Sie bitte Dauer und Grund des Krankenhausaufenthaltes in das entsprechende Kästchen ein.

	Jan. 00	Feb. 00	März 00	April 00	Mai 00
Inhalation Pulmicort					
Inhalation Sultanol,Atrovent,NaCL (Kochsalz)					
Pfeifen					
Trockener Husten					
Luftnot					
Krankenhausaufenthalt					

Danach senden Sie bitte den Fragebogen mit beiliegenden Freiumschlag unbedingt zurück.

Vielen herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit! Alles Gute für Sie und ihr Kind.

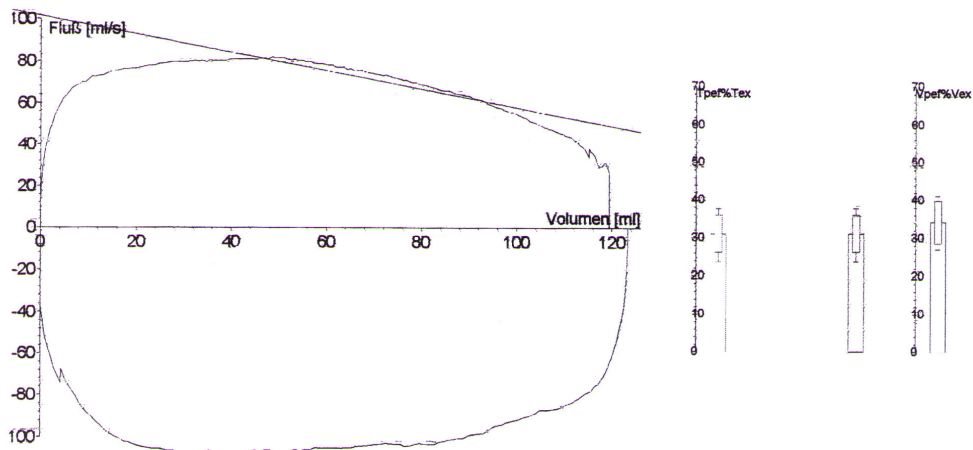
Mit freundlichen Grüßen

### **Abbildung 9: 2. Brief (Mai 2001)**

## 6.3 Anhang 3

Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität  
 Zentrum für Kinderheilkunde  
 Prof. Dr. Stefan Zielen  
 Adenauerallee 119

### Ruheatmung



	Best	Ist1	Ist2	Ist3	Ist4	Ist5
tPTEF	0.59	0.59				
tPTE-L	23.9	23.9				
VPEF	41.9	41.9				
MTEF	64	64				
MTIF	89	89				
VT	122.1	122.1				
BF	18.3	18.3				
tI	1.38	1.38				
tE	1.90	1.90				
tTot	3.28	3.28				
tI/tE	0.73	0.73				

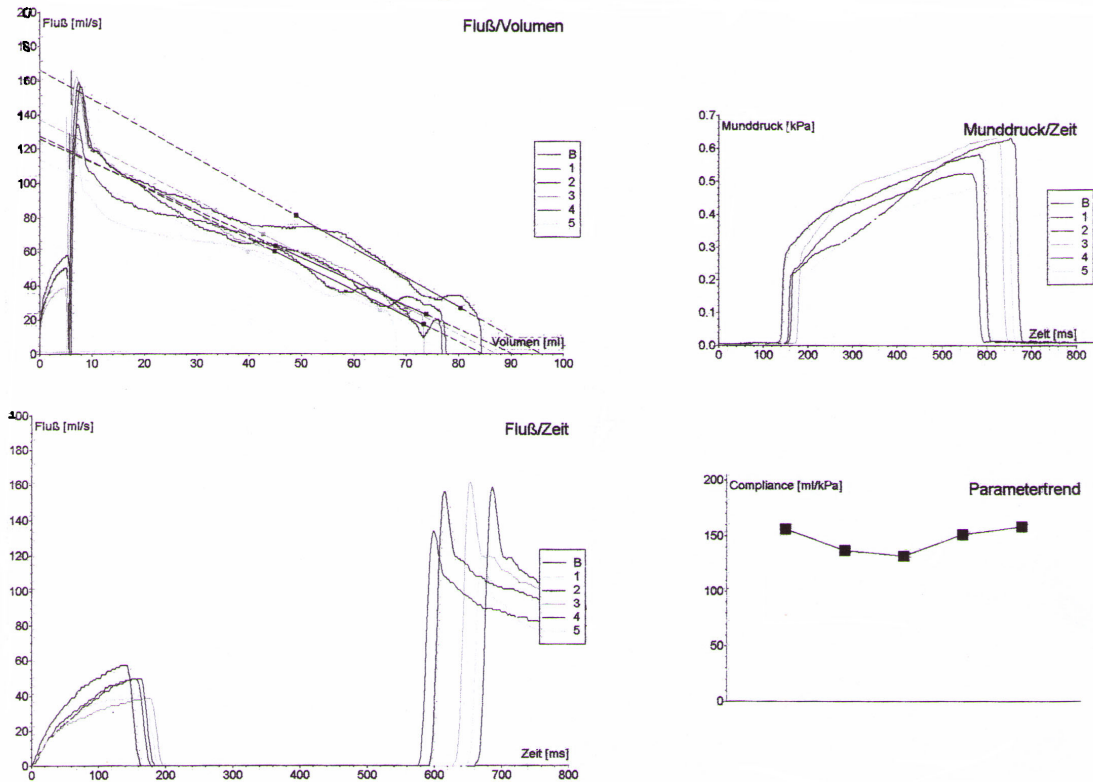
Abbildung 10 : Ruheatmung



## 6.4 Anhang 4

Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität  
Zentrum für Kinderheilkunde  
Prof. Dr. Stefan Zielen  
Adenauerallee 119

### Single-Occlusion



	Best	Ist1	Ist2	Ist3	Ist4	Ist5
RrsSO*	3.83	2.98	4.53	4.14	3.69	3.95
CrssO	147.2	156.91	137.39	132.12	151.28	158.49
Vext	83	90	85	82	79	79
Vl m	74	59	70	78	80	81
Subst.						

Abbildung 11: Single-Occlusion

## 6.5 Anhang 5

**Tabelle 14: Demographische Daten**

	Nr.	Geschlecht (M/W)	Alter initial (Monate)	Alter I (Monate)	Alter II (Monate)	AD (ja/nein)	R (ja/nein)	FA (ja/nein)
<b>Hochgradige BHR, &lt; 200 µg Methacholin</b>	1	W	12	15	29	nein	ja	ja
	2	M	15	9	23	nein	ja	nein
	3	M	12	15	29	nein	ja	nein
	4	M	6	15	29	ja	nein	nein
	5	M	7	16	30	nein	ja	ja
	6	M	12	15	29	nein	ja	nein
	7	M	11	16	30	nein	nein	nein
	8	W	10	12	26	nein	ja	ja
	9	M	16	15	29	nein	nein	nein
	10	W	31	16	30	nein	ja	ja
	11	M	6	16	30	nein	ja	nein
	12	M	22	15	29	nein	ja	ja
	13	M	22	17	31	nein	nein	nein
	14	M	14	14	28	ja	ja	ja
	15	W	17	11	25	nein	nein	ja
	16	M	8	18	32	nein	nein	nein
	17	M	25	17	31	nein	nein	nein
	18	W	11	13	27	nein	ja	nein
	19	M	10	10	24	ja	nein	nein
	20	M	5	12	26	nein	nein	ja
	21	W	8	12	26	nein	nein	nein
	22	M	24	15	29	nein	nein	nein
	23	W	7	13	27	ja	ja	ja
	24	W	29	14	28	nein	nein	nein

	Nr.	Geschlecht (M/W)	Alter initial (Monate)	Alter I (Monate)	Alter II (Monate)	AD (ja/nein)	R (ja/nein)	FA (ja/nein)
<b>Mittlere BHR, &gt; 200 bis ≤ 400 µg Methacholin</b>	25	M	21	6	20	nein	nein	nein
	26	M	13	11	25	nein	ja	nein
	27	M	6	8	22	nein	nein	nein
	28	W	6	20	34	nein	ja	ja
	29	W	13	7	21	nein	nein	nein
	30	M	14	14	28	nein	nein	ja
	31	M	11	13	27	nein	nein	nein
	32	M	25	12	26	nein	ja	nein
	33	W	18	8	22	nein	nein	ja
	34	W	7	12	26	nein	ja	nein
	35	W	19	15	29	nein	nein	nein
	36	W	15	15	29	nein	nein	ja
	37	W	19	20	34	nein	nein	nein
	38	M	13	17	31	nein	nein	nein
	39	M	22	15	29	nein	nein	ja
	40	M	32	16	30	nein	nein	ja
	41	M	32	10	24	nein	nein	nein
	42	M	16	20	34	nein	ja	nein
	43	M	9	11	25	nein	ja	nein
	<b>Keine BHR, &gt; 400 µg Methacholin</b>	44	M	11	6	20	nein	nein
45		W	19	7	21	ja	ja	nein
46		W	15	10	24	nein	ja	nein
47		M	26	12	26	ja	nein	ja
48		W	10	9	23	nein	nein	nein
49		M	20	7	21	nein	ja	nein
50		M	20	14	28	ja	ja	ja
51		M	33	11	25	nein	nein	nein
52		M	14	12	26	nein	nein	nein
53		M	17	8	12	nein	ja	ja
54		W	10	15	29	ja	nein	ja
55		M	18	6	20	nein	nein	nein
56		W	30	7	21	nein	nein	ja
57		W	22	18	32	ja	nein	ja
58		M	15	9	23	ja	ja	nein
59		W	12	12	26	nein	ja	n.u.
60		M	12	8	22	nein	nein	ja
61		M	25	16	30	nein	nein	nein
62		W	11	11	25	nein	nein	nein
63		W	23	6	20	ja	nein	ja
64		W	28	8	22	nein	nein	nein
65		M	9	9	23	ja	ja	ja
66		M	27	14	28	nein	nein	Nein

	Nr.	Geschlecht (M/W)	Alter initial (Monate)	Alter I (Monate)	Alter II (Monate)	AD (ja/nein)	R (ja/nein)	FA (ja/nein)
<b>Hochgradige BHR, &lt; 200 µg Methacholin</b>	67	M	10	12	26	nein	ja	ja
	68	M	6	16	30	nein	nein	nein
<b>Mittlere BHR, &gt; 200 bis ≤ 400 µg Methacholin</b>	69	W	15	4	18	ja	nein	n.u.
	70	M	20	7	21	ja	nein	nein
	71	M	8	14	28	nein	ja	nein
	72	W	8	15	29	nein	ja	nein
	73	M	8	11	25	nein	ja	nein
	74	M	25	9	23	nein	nein	nein
	75	M	12	6	20	nein	ja	nein
	76	M	15	19	33	ja	nein	ja
	77	M	5	8	22	nein	nein	ja
	78	W	13	11	25	nein	nein	ja
79	W	10	3	17	nein	nein	nein	
<b>Keine BHR, &gt; 400 µg Methacholin</b>	80	W	9	11	25	ja	ja	ja
	81	M	21	6	20	nein	ja	nein
	82	M	24	4	18	ja	ja	nein
	83	M	23	7	21	n.u.	n.u.	n.u.
	84	M	12	20	34	nein	nein	nein
	85	W	9	9	23	nein	nein	nein
	86	M	20	8	12	nein	nein	nein
	87	M	14	14	28	nein	nein	nein
<b>Keine Messdaten für BHR vorhanden</b>	88	M	19	14	28	nein	ja	ja
	89	M	5	11	25	nein	nein	nein
	90	W	17	15	29	nein	nein	nein
	91	M	12	4	18	ja	nein	nein
	92	M	9	3	17	nein	nein	nein
	93	W	4	16	30	nein	nein	nein

## 6.6 Anhang 6

**Tabelle 15: Gesamtkollektiv**

Nr.	ECP	ECP	BHR	R vor	R nach	C vor	C nach	Vt	Vt	BHR	R vor	R nach	C vor	C nach	K I	K II
	V 1	V 2	V1	V 1	V 1	V 1	V 2	V 1	V 2	V 2	V 2	V 2	V 2	V 2		
	(µg/l)	(µg/l)	(µg)	(kPas/l)	(kPas/l)	(ml/kPa)	(ml/kPa)	(ml)	(ml)	(µg)	(kPas/l)	(kPas/l)	(ml/kPa)	(ml/kPa)		
1	4,7	24,8	109	1,24	4,49	0,52	0,14	54,5	72	533	2,35	2,79	2,94,4	249	A	A
2	39,4	15,7	113	3,42	6,17	213,5	158,8	113	103	820	1,73	2,14	211,9	133,2	A	A
3	n.u.	13,9	45	5,34	5,89	0,2	0,12	90	99	396	3	3,56	220,7	224,9	C	A
4	11,8	5,1	169	1,31	3,91	0,5	0,08	85	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	A
5	12,4	9,9	66	3,76	4,77	0,1	0,13	66	68	135	7,16	8	216,1	134,5	B	A
6	30,5	13,5	165	3,41	3,58	87,6	77,4	110	97	388	2,11	3,29	245,3	162,1	A	A
7	41,1	21,0	86	2,97	3,67	0,1	0,1	86	104	156	3,16	4,49	190,9	156,3	A	A
8	8,6	6,9	190	2,77	3,18	240	187	95	123	492	3,47	3,74	403,6	264,5	C	B
9	8,8	3,7	40	4,09	n.u.	0,1	n.u.	80	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	B
10	26,1	32,3	119	2,03	2,96	0,3	0,24	119	131	60	2,56	4,34	166	60	B	B
11	4,0	3,7	69	4,76	6,75	0,04	0,08	69	97	776	2,83	3,07	158,3	126,4	A	B
12	45,7	24,7	41	2,16	3,21	0,3	0,12	82	88	352	2,94	4,47	247,3	232,6	C	C
13	10,1	n.u.	41	1,29	1,63	0,3	0,19	82	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	C
14	7,2	4	174	3,34	3,87	0,1	0,11	87	109	436	3,95	3,15	330	227	A	C
15	43	20,4	39	3,93	4,48	119,3	84,04	78	95	570	2,64	4,95	150,1	111,8	C	C
16	n.u.	38,1	152	8,66	11,11	0,07	0,05	76	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	C
17	n.u.	n.u.	134	2,5	3,27	0,29	0,25	134	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	C
18	7,4	16,4	104	4,74	5,32	228	213	69	78	624	2,95	2,63	52,8	200,7	C	C
19	4,9	16,2	166	3,78	5,7	160,6	108,1	83	94	94	3,98	6,93	193	55	B	C
20	95	6,9	119	2,97	2,54	206,3	188,6	119	125	750	1,72	2,45	333,3	178	B	C
21	23	5,9	164	3,58	3,93	n.u.	257,2	82	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	B
22	8,1	8,2	128	0,93	2,08	0,1	0,2	128	119	477	1,79	1,58	281	275,5	C	C
23	10,5	5	33	4,56	5,59	120,6	99,41	65	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	0
24	14,9	n.u.	49	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	98	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	C

Hochgradige BHR, < 200 µg Methacholin

	Nr.	ECP	ECP	BHR	R vor	R nach	C vor	C nach	Vt	Vt	BHR	R vor	R nach	C vor	C nach	K I	K II	
		V 1	V 2	V1	V 1	V 1	V 1	V 2	V 1	V 2	V 2	V 2	V 2	V 2	V 2			
		(µg/l)	(µg/l)	(µg)	(kPas/l)	(kPas/l)	(ml/kPa)	(ml/kPa)	(ml)	(ml)	(µg)	(kPas/l)	(kPas/l)	(ml/kPa)	(ml/kPa)			
<b>Mittlere BHR, &gt; 200 bis ≤ 400 µg Methacholin</b>	25	9,6	35,8	236	4,49	2,97	96,3	171,1	59	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A	
	26	7	2,7	282	1,69	2,89	232,7	158,9	70,6	104	375	3,89	10,63	195	68,6	A	A	
	27	19,6	5,7	342	2,93	4,83	91,1	59,1	57	69	550	3,61	4,12	99,3	105,8	A	A	
	28	n.u.	n.u.	308	4,25	7,82	0,1	0,04	77	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	A	
	29	15,9	n.u.	280	3,23	2,19	97,5	146,5	46,7	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A	
	30	23,6	22,6	360	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	120	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A
	31	5,9	5,9	360	1,81	5,59	0,4	0,1	80	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	A
	32	14,9	n.u.	392	1,68	2,58	284,9	229,6	98	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A
	33	19,1	5,5	277	2,63	4,53	162,7	61,7	92,3	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	B
	34	21,1	6,5	350	6,08	4,45	184,7	68	70	92	736	5,11	4,84	157,4	78,5	A	C	
	35	3,8	17,8	356	3,29	3,33	0,2	0,1	89	88	616	2,34	2,78	187,5	187,5	B	C	
	36	n.u.	n.u.	380	2,99	5,18	0,3	0,1	95	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	C
	37	12,8	n.u.	348	3,54	9,38	139,8	22,4	87	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	A
	38	23,3	n.u.	356	4,04	6,47	0,1	0,1	89	88	704	5,85	4,91	0,11	0,1	A	A	
	39	9,8	n.u.	273	2,71	3,57	0,3	0,2	137	145	578	3,27	2,62	292,6	272,7	C	C	
	40	81,1	49,6	280	3,23	3,96	0,2	0,1	140	110	220	2,39	4,12	257	229	C	A	
	41	3,5	3,5	381	1,94	2,65	241,7	251,8	95,3	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	C
	42	n.u.	23,1	250	3,88	4,82	0,2	0,1	125	121	218	2,24	2,9	0,3	0,2	A	C	
	43	5,4	49,4	272	3,8	6,89	141,7	88,6	68	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	B
<b>Keine BHR, &gt; 400µg Methacholin</b>	44	17,6	13,0	776	2,8	3,1	182,6	236,5	97	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	A	
	45	25,7	n.u.	421	1,29	2,34	351,5	214,5	105	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A	
	46	9,1	n.u.	438	4,44	7,35	90,5	39,7	73	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	A	
	47	9,9	n.u.	976	2,69	2,58	246,3	215	122	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A	
	48	17,6	n.u.	509	5,51	8,2	97,6	34,7	67	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A	
	49	8	n.u.	600	1,71	1,68	210,6	192,1	75	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A	
	50	n.u.	n.u.	636	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A
	51	5,5	8	664	2,49	3,87	234,5	194,6	166	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	A
	52	4,2	n.u.	864	3,32	2,92	240,9	189,8	108	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A
	53	3,3	4,9	816	2,95	2,15	481	380,9	102	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A
	54	n.u.	n.u.	416	3,28	3,9	0,08	0,07	104	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	B
	55	30	n.u.	810	1,96	1,72	197,7	133,7	101	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	B
	56	34,9	42,7	670	1,68	2,39	231,5	188,1	134	143	572,4	1,85	3,06	215,49	176,02	A	B	
	57	n.u.	6,9	504	n.u.	2,3	0,2	0,01	126	40	396	1,57	2,66	251,9	239,7	C	C	
	58	6,6	1,9	770	3,34	4,49	155,2	80,1	110	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	C
	59	15,3	24,6	745	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	124	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	B
	60	15,9	52	808	2,89	3,99	223,2	212,2	101	99	591	4,03	5,04	224,4	283,7	C	A	
	61	16,2	n.u.	516	2,5	2,73	0,26	0,16	129	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	A
	62	4	n.u.	624	3,2	3,1	120,4	158,8	78	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	A
	63	31,4	n.u.	870	1,58	1,62	281,2	291,2	109	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0
	64	3,9	n.u.	680	1,14	1,86	644	281	85	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0
	65	21,4	n.u.	600	3,93	5,34	108	78,5	75	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	0
	66	n.u.	n.u.	840	2,77	3,54	0,12	0,11	105	103	824	3,31	3,83	0,12	0,1	B	1	

**Gescreente Kinder, kein Studieneinschluss**

	Nr	ECP V 1 (µg/l)	ECP V 2 (µg/l)	BHR V1 (µg)	R vor V 1 (kPas/l)	R nach V 1 (kPas/l)	C vor V 1 (ml/kPa)	C nach V 2 (ml/kPa)	Vt V 1 (ml)	Vt V 2 (ml)	BHR V 2 (µg)	R vor V 2 (kPas/l)	R nach V 2 (kPas/l)	C vor V 2 (ml/kPa)	C nach V 2 (ml/kPa)	K I	K II	
<b>Hochgradige BHR, &lt; 200 µg Methacholin</b>	67	16	5,1	118	5,87	5,72	95,2	125,4	59	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	68	2,8	n.u.	47	5,66	6,49	0,16	0,14	47	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
<b>Mittlere BHR, &gt; 200 bis ≤ 400 µg Methacholin</b>	69	5,8	n.u.	310	2,43	3,04	241	189,7	39	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0	
	70	23,4	4,1	360	1,77	3	250,6	151,0	100	79	600	2,41	2,83	212,3	185,95	0	A	
	71	7,5	n.u.	340	4,21	6,92	0,1	0,05	85	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	A	
	72	5,8	35,8	300	1,61	4,14	0,42	0,18	60	61	31	5,53	12,48	109,17	27,4	0	0	
	73	11,1	5,5	236	4,59	4,95	100,8	77,9	59	93	466	2,34	3,13	173,1	100,4	0	0	
	74	20,6	n.u.	390	3,01	5,37	92,3	71,8	130	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	75	28,2	n.u.	210	2,89	2,69	133,4	101,3	59,2	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	76	5,4	n.u.	220	4,08	n.u.	0,23	n.u.	110	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0
	77	5,4	n.u.	238	5,10	11,28	82,21	53,5	60	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	0
78	16,4	37,2	337	2,09	1,61	212,0	236,1	84	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	0	
79	2,4	n.u.	393	4,16	4,13	129	118	79	76	608	4,16	4,81	258,27	254	A	0		
<b>Keine BHR, &gt; 400 µg Methacholin</b>	80	13,4	n.u.	744	6,41	4,9	142,6	89,6	93	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	81	28,8	n.u.	468	1,57	2,16	202,5	161,6	117	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	82	41,2	20,0	687,2	2,18	4,52	211,2	116,7	86	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	83	15,8	n.u.	673	1,6	2,23	228	82	96	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	C	0
	84	19	n.u.	714	5,83	5,32	75,5	103,0	119	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	85	4,9	2,3	618	3,4	3,94	151,8	129,1	77	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0	0	
	86	14,4	n.u.	603	2,18	5,18	145	111,7		n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0
87	52,8	21,9	540	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0	
<b>Keine Messdaten für BHR vorhanden</b>	88	7,2	8,7	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	95	381	2,61	4,12	250,7	231,4	C	0	
	89	2,4	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	B	0	
	90	50,7	26,6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	113	57	2,97	2,89	287,7	275,1	0	0	
	91	3,5	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	107	107	3,15	4,9	160,2	113,8	0	0	
	92	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0
	93	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	A	0

Nr., Patientennummer;

ECP V1, ECP-Wert bei Visite 1 (µg/l); ECP V2, ECP-Wert bei Visite 2 (µg/l);

BHR V1, BHR-Wert bei Visite 1 (µg); BHR V2, BHR-Wert bei Visite 2 (µg);

R vor V1, Resistance (Rrs SO) vor der Methacholinprovokation bei Visite 1 (kPas/l); R nach V1, Resistance (Rrs SO) nach der Methacholinprovokation bei Visite 1 (kPas/l);

C vor V1, Compliance (Crs SO) vor der Methacholinprovokation bei Visite 1 (ml/kPa); C nach V1, Compliance (Crs SO) nach der Methacholinprovokation bei Visite 1 (ml/kPa);

Vt V1, Atemzugvolumen bei Visite 1 (ml); Vt V2, Atemzugvolumen bei Visite 2 (ml);

R vor V2, Resistance (Rrs SO) vor der Methacholinprovokation bei Visite 2 (kPas/l); R nach V2, Resistance (Rrs SO) nach der Methacholinprovokation bei Visite 2 (kPas/l);

C vor V2, Compliance (Crs SO) vor der Methacholinprovokation bei Visite 2 (ml/kPa); C nach V2, Compliance (Crs SO) nach der Methacholinprovokation bei Visite 2 (ml/kPa);

KI, klinische Gruppe bei Follow-up I (Brief März 2000); K II, klinische Gruppe bei Follow-up II (Brief Mai 2001) (Gruppe A: gesund, Gruppe B < 3 Episoden, Gruppe C chronisch, Gruppe 0: keine Klinik vorhanden);

n.u., keine Daten aufgrund computertechnischer Probleme, mangelnder Dokumentation oder nicht durchgeführter Untersuchung

M, männlich; W, weiblich; R, Raucher (ja/nein); FA, atopische Familienanamnese (ja/nein); AD, atopische Dermatitis (ja/nein);

Alter initial, Alter bei Visite 1 (Monate);

Alter I, Alter bei Follow-up I (März 2000) ausgehend von Visite 1 (Monate);

Alter II, Alter bei Follow-up II (Mai 2001) ausgehend von Visite 1 (Monate);

Nr., Patientenummer;

n.u.: nicht untersucht, da keine Daten vorhanden



## 7. Literaturverzeichnis

- 1 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
- 2 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
- 3 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
- 4 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
- 5 Blosser S, Mitzner W, Wagner EM. Effects of increased bronchial blood flow on airway morphometry. *J App Physiol* 1987; 62 : 1115-1159
- 6 Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 : 389-413
- 7 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
- 8 Carlsen KH. What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers? *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 : 40-45
- 9 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
- 10 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
- 11 Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 1977; 7 : 235-243
- 12 Cohen SG. Asthma in Antiquity: The Ebers Papyrus. *Allergy Proc* 1992; 13 : 147-154
- 13 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

- 14 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
- 15 Dundas I, Dezateux CA, Fletcher ME, Jackson EA, Stocks J. Comparison of single-breath and plethysmographic measurements of resistance in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 : 1451-1458
- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 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
- 20 Glück U. Die Geschichte des Asthma bronchiale. *Therapeutische Wochenschau* 1992; Band 49: Heft 10
- 21 Gustafsson PM, Kjellmann B. Asthma from childhood to adulthood: course and outcome of lung function. *Respir Med* 2000; 94 : 466-474
- 22 Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O' 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
- 23 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
- 24 Kay AB. Eosinophils and asthma. *N Engl J Med* 1991; 324 : 1514-1517
- 25 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

- 26 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
- 27 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
- 28 König P. Evidence for benefits of early intervention with non-steroidal drugs in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15 : 34-39
- 29 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
- 30 Leitlinien Lungenfunktionsprüfungen in der Arbeitsmedizin (DGAUM), November 2000
- 31 LeSouëf PN, Geelhoed GC, Turner DJ, Morgan SEG. Response of normal infants to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 : 62-66
- 32 Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15 : 9-12
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 Nolte D. Sternstunden der Pneumologie. Asthma- eine unendliche Geschichte. *Atemw-Lungenkr* 1999; 25 : 105-108

- 39 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
- 40 Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61 : 642-646
- 41 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
- 42 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
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 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
- 47 Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest* 2001; 119: 685-690
- 48 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
- 49 Stocks J. Respiratory function testing in early childhood: Where have we come from and where are we going? *Pediatric Pulmonology* 1999; 18 : 24-28
- 50 Stocks J. Lung function testing in infants. *Pediatric Pulmonol* 1999; 18 : 14-20
- 51 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

- 52 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
- 53 Tepper RS. Airway reactivity in infants: A positive response to methacholine and metaproterenol. *J App Physiol* 1987; 62 : 1155-1159
- 54 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
- 55 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
- 56 Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. *Allergy* 1998; 53 : 415-419
- 57 Virchow JC Jr. Bronchial asthma: extrinsic, intrinsic or mixed? *Med. Wochenschr. Wien* 1996; 146 : 415-418
- 58 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
- 59 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
- 60 von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996; 51 : S3-S6
- 61 von Mutius E. The application of modern epidemiological methods to paediatric respiratory disorders. *Eur Respir Monogr* 2 : 236-276
- 62 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
- 63 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

- 64 Young S, Geelhoed GC, Stick SM, Landau LI, LeSoëuf PN. The effect of age on oxygen desaturation during histamine inhalation challenge in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 158-162
- 65 Young S, Arnott J, LeSouëf PN, Landau LI. Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994; 12 : 681-688
- 66 Zimmermann B. Clinical experience with the measurement of ECP: usefulness in the management of children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 : 8-12
- 67 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