

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

**Asthma bronchiale im Kindesalter**

**Allergiestatus und Lungenfunktion nach einem  
Beobachtungszeitraum von zehn Jahren**

**Dissertation**

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

**vorgelegt von**

**Mamblekos Georgios**

**aus**

**Trostberg**

**2003**







**Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

**Asthma bronchiale im Kindesalter**

**Allergiestatus und Lungenfunktion nach einem  
Beobachtungszeitraum von zehn Jahren**

**Dissertation**

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

**vorgelegt von**

**Mamblekos Georgios**

**aus**

**Trostberg**

**2003**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Nowak**

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: .....**

**Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter**

**Tag der mündlichen  
Prüfung: 05. 06. 2003**

## **Widmung**

Diese Arbeit möchte ich meinen Eltern  
Konstantinos und Hellena Mamblekos  
widmen.



## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Stand der Forschung und Literaturübersicht .....</b>                 | <b>1</b>  |
| <b>1.2. Fragestellungen .....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>2. Methoden und Material .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2.1. Studiendesign.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2.2. Patientenauswahl.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>2.3. Untersuchungen.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>2.3.1. Haut-Pricktest .....</b>   | <b>18</b> |
| <b>2.3.2. Lungenfunktionsuntersuchungen.....</b>                             | <b>22</b> |
| <b>2.4. Statistik .....</b>  | <b>31</b> |
| <b>3. Ergebnisse .....</b>   | <b>32</b> |
| <b>3.1. Einfluß zusätzlicher atopischer Erkrankungen auf den Verlauf des</b> |           |
| <b>Asthma bronchiale .....</b>   | <b>32</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3.2. Einfluß von Zahl und Art allergischer Sensibilisierungen auf den Verlauf des</b> |           |
| <b>Asthma bronchiale .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>3.3. Einfluß verschiedener Lungenfunktionsparameter auf den Verlauf des</b>           |           |
| <b>Asthma bronchiale .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>4. Diskussion.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>4.1. Allgemeines .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>4.2. Patientenauswahl.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>4.3. Einfluß zusätzlicher atopischer Erkrankungen auf den Verlauf des</b>             |           |
| <b>Asthma bronchiale .....</b>   | <b>53</b> |
| <b>4.4. Einfluß von Zahl und Art allergischer Sensibilisierungen auf den Verlauf des</b> |           |
| <b>Asthma bronchiale .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>4.5. Einfluß verschiedener Lungenfunktionsparameter auf den Verlauf des</b>           |           |
| <b>Asthma bronchiale .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>5. Zusammenfassung.....</b>   | <b>62</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>65</b> |

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| <b>7. Anhang</b> .....      | <b>72</b> |
| <b>8. Legenden</b> .....    | <b>77</b> |
| <b>9. Danksagung</b> .....  | <b>81</b> |
| <b>10. Lebenslauf</b> ..... | <b>82</b> |



# **1. Einleitung**

## **1.1. Stand der Forschung und Literaturübersicht**

Nach den Kriterien der American Thoracic Society (ATS) von 1987 (1) ist das Asthma bronchiale definiert als eine obstruktive Lungenerkrankung mit einer bronchialen Hyperreagibilität gegenüber einer Vielzahl von endogenen und exogenen Stimuli bei einem hohen Grad an Reversibilität des obstruktiven Prozesses entweder spontan oder nach bronchodilatatorischer Behandlung. Diese Definition berücksichtigt allerdings nicht die Erkenntnisse der letzten 5 – 8 Jahre, wonach dem Asthma bronchiale letztendlich eine chronisch eosinophile Entzündung zu Grunde liegt (15). In Folge dieser Entzündung dürfte auch die bronchiale Hyperreagibilität entstehen, wobei der Zusammenhang jedoch noch nicht vollständig geklärt ist, da eosinophile Entzündung und bronchiale Hyperreagibilität auch dissoziieren können.

Die gesteigerte Reaktivität des Bronchialsystems findet Ausdruck in einer generellen Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Der Schweregrad dieser typischerweise variablen Atemwegsobstruktion ändert sich entweder spontan oder unter medikamentöser Therapie. Charakteristische Leitsymptome sind episodische Atemnot, Giemen und Husten.

Bei der Definition der Atemwegsobstruktion unter diesen funktionellen Gesichtspunkten, ergibt sich die Schwierigkeit, inwieweit die obstruktive Säuglings- und Kleinkindbronchitis einem Asthma entspricht oder evtl. in ein Asthma übergeht (17). Die Besonderheiten der pathologisch-anatomischen Gegebenheiten des Atemtraktes im Säuglingsalter, die aufgrund der Reifung des Immunsystems bestehende besondere Infektanfälligkeit und die Unzulänglichkeit der diagnostischen Methoden im Säuglings- und Kleinkindalter beschränken die Anwendung dieser Definition nach ausschließlich funktionellen Gesichtspunkten für die verschiedenen Lebensaltersklassen des Kindes.

Eine Eingrenzung des Asthma bronchiale kann durch sog. diagnostische Haupt- und Nebenkriterien erfolgen. Als Hauptkriterien gelten hierbei: 1.) rezidivierende Anfälle von

Atemnot, 2.) expiratorisches Giemen und Brummen, 3.) Verlängerung der forcierten Expirationszeit und 4.) im symptomfreien Intervall eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes und/ oder eine Erniedrigung der 1-s-Kapazität nach Provokation durch körperliche Belastung oder Histamininhalation. Daneben wird eine Reihe von Nebenkriterien zur Diagnose herangezogen, wie z. B. ein chronischer oder rezidivierender Husten, eine Erhöhung der Eosinophilenzahl im peripheren Blut auf über 10 %, ein positiver Prick-Hauttest, Bestehen anderer atopischer Erkrankungen (allergische Rhinitis/ Konjunktivitis, atopische Dermatitis) und Atopiekonstellationen in der Familienanamnese (44). Ein Asthma bronchiale kann dann als gegeben angesehen werden, wenn mindestens zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien zutreffen.

Neben dieser Definition nach funktionellen Gesichtspunkten und diagnostischen Kriterien, kann aufgrund der drei verschiedenen Möglichkeiten der Krankheits- bzw. Beschwerdeinduktion ätiologisch unterschieden werden zwischen extrinsic, intrinsic und mixed form. Die pathogenetischen Mechanismen des Asthmas werden dabei in einer chronisch eosinophilen Entzündung mit einem konsekutiven überempfindlichen Bronchialsystem, das auf spezifische (Antigen-IgE-Interaktion) und unspezifische Reize (Infekte, Anstrengung) mit einer Bronchokonstriktion reagiert, gesehen (45).

Somit werden allergisches Asthma bronchiale (atopisch), Infekt- und Anstrengungsasthma (nichtatopisch) anhand der jeweils auslösenden Ursache voneinander abgegrenzt.

In den meisten Untersuchungen wird jedoch oft nicht differenziert zwischen allergischem und nichtallergischem Asthma, womit in diesem Sinne ein inhomogenes Patientengut vorliegt, da die pathogenetischen Mechanismen der Beschwerdeinduktion doch recht unterschiedlich sind. So haben Untersuchungen gezeigt, daß Kinder mit Anstrengungsasthma eine pathologische Noradrenalinausschüttung und eine verminderte Zahl oder Affinität adrenerger Rezeptoren im Bronchialsystem haben (46, 47). Beim Infektasthma wird virusbedingt durch polymorphkernige und eosinophile Leukozyten als auch durch retrograde Mastzellaktivierung und Leukotrienfreisetzung die Bronchokonstriktion ausgelöst (28). Speziell beim Anstrengungsasthma stellt sich ferner die Frage, ob es überhaupt einen eigenen Krankheitswert darstellt, oder lediglich Ausdruck für ein hyperreagibles Bronchialsystem ist (45).

Zahlreiche Studien zur Prävalenz des Asthma bronchiale im Kindesalter, die sich z. B. in der ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergy in Children) (18), in der mehr als 450 Schulkinder aus 56 Ländern erfaßt wurden, niedergeschlagen haben, konnten zeigen, daß in den einzelnen Ländern bis zu 20-fache Unterschiede in der Prävalenz existieren, wobei die höchsten Raten in Australien, Neuseeland und Großbritannien, niedrigere dagegen in Entwicklungsländern oder in europäischen Regionen gefunden wurden (19). Innerhalb Europas existiert zudem ein Ost-West-Gefälle.

Resultate verschiedener Studien, die nach dem Fall der kommunistischen Systeme in Osteuropa durchgeführt wurden, haben große Unterschiede in der Prävalenz allergischer Erkrankungen zwischen Ost- und Westeuropa aufzeigen können. In Westdeutschland war die Prävalenz des Heuschnupfens (8,6 % vs. 2,7 %,  $p < 0,0001$ ), des Asthma bronchiale (9,3 % vs. 7,2 %,  $p < 0,05$ ) und der bronchialen Hyperreagibilität (8,3 % vs. 5,5 %,  $p < 0,001$ ) bei 9 – 11 Jahre alten Kindern signifikant höher als in Ostdeutschland (35). In ähnlicher Weise wurde eine höhere Prävalenz der atopischen Sensibilisierung bei Kindern im Alter von 10 – 12 Jahren in Schweden im Vergleich zu Estland und Polen (19,9 % vs. 13,6 %, 13,3 %,  $p < 0,001$ ) gefunden (6). Neue Untersuchungen weisen darauf hin, daß das Asthma bronchiale, wie auch andere allergische Manifestationen, in ländlichen Gebieten deutlich geringer ist, als in städtischen Ballungsräumen mit einer hohen Populationsdichte (25).

Eine deutsche Studie an 9- bis 11-jährigen Kindern aus München ergab für Asthma bronchiale, das die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter ist (45), eine Prävalenz von 8,7 %. Dabei wurde die Dunkelziffer für diese Altersgruppe auf weitere 8,1 % geschätzt (36).

Longitudinale Untersuchungen in vielen westlichen Ländern haben, obwohl diesen Studien unterschiedliche Definitionen des Asthma bronchiale zu Grunde liegen, zeigen können, daß es in den letzten Jahrzehnten zu einem signifikanten Anstieg atopischer Manifestationen, darunter auch des Asthma bronchiale, gekommen ist (37). Die Ermittlung einer atopischen Sensibilisierung oder einer bronchialen Hyperreagibilität wurde von den meisten Untersuchern nicht berücksichtigt. Studien, in denen die objektive Erfassung der bronchialen Hyperreagibilität mit einbezogen wurde, weisen jedoch ebenfalls darauf hin, daß der Prävalenzanstieg des Asthma bronchiale über die letzten Jahrzehnte real ist. Aufgrund verschiedener Daten (7, 42) kann

davon ausgegangen werden, daß sich in den letzten 15 Jahren die Prävalenz des Asthma bronchiale in etwa verdoppelt hat.

Die Frage nach den Ursachen für die Zunahme des Asthma bronchiale und der Bedeutung von sozioökonomischen Einflüssen kann bisher nicht beantwortet werden. Sicher ist, daß genetische und Umweltfaktoren in einem multifaktoriellen komplexen Zusammenspiel die Entstehung des Asthma bronchiale beeinflussen. Die Komplexität der Erkrankung und die Fülle von Pathomechanismen, die an der Entstehung beteiligt sind, sprechen dafür, daß es sich um einen polygenen Vererbungsmodus handelt. Kopplungsanalysen (Linkage-Studien), Geschwister-Analysen und Assoziationsstudien konnten in der Zwischenzeit Kandidatengene identifizieren, die an der Entstehung von Asthma bronchiale beteiligt sind.

Die unterschiedlichen Methoden zur Identifikation verschiedener an der Entstehung des Asthma bronchiale beteiligter Gene haben zur Entdeckung von einer Vielzahl an Polymorphismen geführt (3, 4, 10, 12, 16, 21, 22, 59). Die Genomregion, die insbesondere für die Auslösung eines allergischen Asthma bronchiale in Frage kommt, betrifft die Regionen 5q31 – 33 sowie 11q13. Über diese Genorte wird u.a. die Produktion von IL4, IL13 und IgE reguliert. Aber auch eine Reihe von Polymorphismen in anderen Genen, die andere Interleukine wie IL5 oder proinflammatorische Faktoren, sowie adrenerge  $\beta$ -Rezeptoren kodieren, wurden für das Asthma bronchiale verantwortlich gemacht (8, 13).

Während die genannten Interleukine als Genprodukte die bronchiale Hyperreagibilität und/ oder das Ausmaß der chronischen Eosinophilie bzw. der spezifischen IgE-Produktion regulieren (23), haben proinflammatorische Faktoren einen direkten Einfluß auf die chronische Entzündung von Asthma bronchiale, wobei adrenerge  $\beta$ -Adrenozeptoren die Weite des Bronchiallumens regulieren.

Neben der Erkenntnis, daß die Kombination von genetischen Varianten in diesem System, desweiteren Polymorphismen in einer Vielzahl von anderen Regelkreisen an der Entstehung des Asthma bronchiale und der Allergie beteiligt sind, besteht Einigkeit darüber, daß auch Umwelteinflüsse einen entscheidenden Einfluß auf die Expression von allergischen Erkrankungen haben. So weisen viele Asthmatiker eine Sensibilisierung gegen spezifische inhalative Allergene auf, die bei Exposition zur Auslösung von Symptomen führen können.

Diese Sensibilisierung erfolgt in der Regel, ebenso wie die Manifestation von Asthmasymptomen, während der ersten Lebensjahre. Daraus leitet sich die Hypothese ab, daß das Ausmaß der Exposition in den ersten Lebensjahren die Entstehung des Asthmas beeinflusst, wobei diese Sensibilisierung wahrscheinlich auf einer genetischen Prädisposition beruht (55).

Studien in Wüsten-Gegenden Australiens und Amerika, in denen bestimmte Allergene nicht vorkommen, haben jedoch gezeigt, daß die Prävalenz von Asthma nicht durch die Sensibilisierung gegenüber einem bestimmten Allergen verursacht wird.

Diese Beobachtung legt den Schluß nahe, daß die Sensibilisierung von Asthmatikern nicht durch eine genetische Prädisposition zur Sensibilisierung gegenüber einem bestimmten Allergen, z. B. der Hausstaubmilbe verursacht wird, sondern daß eine tieferliegende Veränderung des Immunsystems vorliegt, welche unabhängig von der Art des Allergenkontakts zu einer IgE-vermittelten Sensibilisierung führt (23, 29). Unabhängig von dem bisher noch nicht vollständig verstandenen Modell der Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen (Allergene, Infekte etc.) kommt es als Folge dieser individuellen, aber auch in einem komplexen Wechselspiel einwirkenden Faktoren auf das Immunsystem zu einer Verschiebung des TH1- TH2-Gleichgewichts zu Gunsten der TH2-Zellen (14). Diese TH2-Zellen exprimieren schließlich Interleukine, die entweder wie das IL4 und IL13 die Produktion von allergenspezifischem IgE durch die B-Zellen oder wie das Interleukin5 die Rekrutierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten auslösen. Durch diese Interleukine wird dann am Ende der Reaktionskette die chronisch eosinophile Entzündung vermittelt.

In der Regel setzen die genannten Pathomechanismen, die zur Entstehung des Asthma bronchiale beitragen, im frühen Kleinkind- bzw. Schulalter ein. Die Frage, ob eine obstruktive Atemwegserkrankung im frühen Kindesalter bereits ein Asthma bronchiale darstellt oder nicht, ist jedoch in vielen Fällen schwierig zu beantworten.

Untersuchungen verschiedener Autoren zeigten, daß mind. 20 % (33) oder sogar über 30 % (43) der Asthmatiker bereits im Säuglingsalter eine rezidivierende chronische Bronchitis als disponierenden Faktor aufwiesen.

Ungefähr die Hälfte einer Zufallsstichprobe von Kindern, die als Neugeborene in einer Geburtenkohortenstudie in den USA aufgenommen worden waren, wiesen ab Geburt bis zum

Altern von 6 Jahren irgendwann einmal gierende Atmengeräusche auf (31). Die Ergebnisse der genannten Kohortenstudie zeigten dabei, daß nur die Kinder, die im Säuglingsalter mit ihren obstruktiven Bronchitiden begannen, aber ihre Beschwerden im Alter von etwa 3 Jahren verloren, kein Asthma bronchiale entwickelten. Dagegen waren die Kinder, bei denen die Beschwerden über das 3. Lebensjahr hinaus persistierten bzw. die erst nach dem 3. Lebensjahr anfangen, obstruktive Atemwegsepisoden zu entwickeln, prädisponiert für ein Asthma bronchiale (31).

Die Gruppe der Kinder, die ihre obstruktiven Bronchitiden nach dem 3. Lebensjahr „verloren“, stellte wiederum etwa die Hälfte der Kinder dar, die insgesamt während der ersten 6 Lebensjahre entweder frühe Atemwegsobstruktionen, persistierende oder erst spät nach dem 3. Lebensjahr einsetzende obstruktive Atemwegsepisoden entwickelt hatten. Die Gruppe der Kinder, deren obstruktive Atemwegsepisoden nach dem 3. Lebensjahr sistierten, war ausgezeichnet durch, wie die Lungenfunktionsanalysen ergaben, Patienten, die von Geburt an enge Atemwege hatten. Dagegen zeigten die Kinder, die seit dem 1. Lebensjahr bis zum Alter von 6 Jahren wiederholt an obstruktiven Episoden bzw. erst nach dem 3. Lebensjahr an Episoden litten, eine normale Lungenfunktion bei Geburt. Sie entwickelten jedoch im Alter von 9 Monaten erhöhte IgE-Werte und wiesen im Alter von 6 Jahren eine atopische Sensibilisierung auf. Diese Kinder hatten zudem häufig eine positive Familienanamnese für Asthma bronchiale oder selbst eine atopische Dermatitis. Die Lungenfunktion, die im Säuglingsalter normal gewesen war, wies dann im Alter von 6 Jahren deutliche Hinweise auf eine Atemwegsobstruktion auf. Es waren mehr Knaben als Mädchen betroffen (31).

Erstaunlich wenig ist jedoch über das Fortschreiten des Asthma bronchiale vom Kindesalter über die Adoleszenz bis ins Erwachsenenalter bekannt. Aus klinischen Studien wurde berichtet, daß bis zu 80 % der Asthmatiker ihre Beschwerden, auch die bronchiale Hyperreagibilität, während der Adoleszenz verlieren (39, 41). Definitionsgemäß muß sich der Patient hierbei seit mindestens zwei Jahren in einer beschwerdefreien Remissionsphase befinden, in der er keine Medikamente benötigt. In diesem Zusammenhang berichten allerdings Kokkonen und Linna, daß sich der Anteil der Patienten, die nach der Pubertät ihre Krankheit ablegen, seit 1950 nicht verändert hat (27).

In einer Kohortenstudie bei australischen Schulkindern, die im Alter von 8 – 10 Jahren und dann erneut im Alter von 12 – 14 Jahren untersucht wurden, korrelierte die Persistenz der bronchialen Hyperreagibilität im jugendlichen Alter mit dem Ausmaß des Schweregrades im Atopiestatus und einer positiven Familienanamnese für Asthma bronchiale bei den Eltern. Der Großteil der Kinder, die eine leichte bis mittelgradige Hyperreagibilität im Kindesalter hatten, verlor diese im Alter von 12 – 14, während dies bei Kindern mit einem schweren Asthma bronchiale nur bei 15,4 % der Fall war (42).

In einer anderen Untersuchung wurde eine Zufallsstichprobe von 323 Kindern mit obstruktiven Atemwegsbeschwerden, die vor dem 7. Lebensjahr begonnen hatten, mit einer Kontrollgruppe gesunder Kinder bis hin zum Alter von 28 Jahren verglichen. Es zeigte sich, daß die Hälfte der Kinder mit gelegentlichem Giemen im Kindesalter ihre Beschwerden bis zu einem Alter von 21 Jahren verloren, wobei die andere Hälfte weiterhin nur gelegentlich Beschwerden aufwies.

Allerdings gielten 31 der Individuen, die im Alter von 21 Jahren beschwerdefrei gewesen waren, erneut im Alter von 28 Jahren, was darauf hinweist, daß bei diesen Patienten offenbar die bronchiale Hyperreagibilität über einen langen Zeitraum, auch bis in das Erwachsenenalter, erhalten blieb (40).

Insgesamt sind jedoch epidemiologische Daten zur Problematik, ob das Asthma bronchiale im Kindesalter bis in das Erwachsenenalter persistiert und welche Faktoren einen möglichen Übergang des Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter bestimmen, rar. Dies liegt zum einen an der unterschiedlichen Definition des Asthma bronchiale, zum anderen aber auch daran, daß aufgrund der wesentlichen Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie des Asthma bronchiale in den letzten 10 Jahren eine Verfolgung des Asthma bronchiale über lange Zeiträume vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter mit Hilfe objektiver Methoden, wie einer Allergietestung und einer Lungenfunktionsuntersuchung, bisher nur unzureichend möglich war.

## **1.2. Fragestellungen**

In der vorliegenden retrospektiven Studie sollte anhand eines großen, in der Asthmaambulanz der Kinderpoliklinik der LMU München betreuten Kollektivs untersucht werden, ob und unter welchen Bedingungen Asthma bronchiale im Kindesalter in das Erwachsenenalter übergeht und welche prädiktiven Faktoren einen solchen Übergang beeinflussen können.

Zur retrospektiven Evaluation wurden dabei sowohl die Anamnese, als auch die Lungenfunktionsparameter wie das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde (FEV<sub>1</sub>), die Vitalkapazität (VC), der Quotient aus FEV<sub>1</sub> und Vitalkapazität (FEV<sub>1</sub>/ VC), der maximale expiratorische Fluß (PEF), der Atemwegswiderstand (R), sowie der Allergiestatus der Patienten im Erwachsenenalter untersucht und mit den Ergebnissen des Kindesalters verglichen.

Als wichtige Basis- und Standardparameter für die Diagnostik, die Schweregradeinteilung und die Therapie des Asthma bronchiale wurde beobachtet, ob sich diese Parameter innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren verändert hatten.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, welche Faktoren letztendlich den Krankheitsverlauf beeinflusst hatten.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende Untersuchung über den Verlauf des Asthma bronchiale vom Kindesalter über die Adoleszenz bis ins Erwachsenenalter wurde in Form einer retrospektiven Kohortenstudie durchgeführt.

In einem ersten Schritt wurde das gesamte asthmatische Patientengut, das in der Kinderpoliklinik der LMU München in den Jahren 1981 bis 1991 in Betreuung war, erfaßt.

Anschließend wurden allergische Asthmapatienten, die vor zehn Jahren in einer systematischen ambulanten Behandlung waren, einbestellt und mit identischen Tests nachuntersucht: Lungenfunktionsprüfungen, Allergiestatus (Prick-Hauttest, Vorhandensein einer allergischen Rhinitis/ Konjunktivitis bzw. einer atopischen Dermatitis) und Beschwerdezustand (aktuelle Anamnese, Anfälle pro Jahr) wurden dabei in der gleichen Jahreszeit wie in der ersten Untersuchung erhoben, um mögliche saisonale Einflüsse auszuschließen.

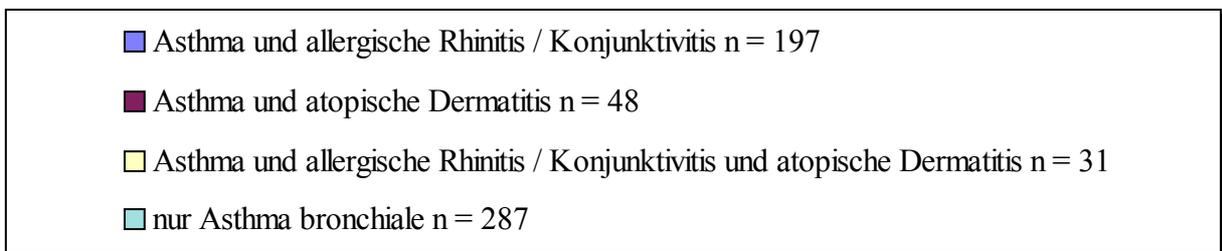
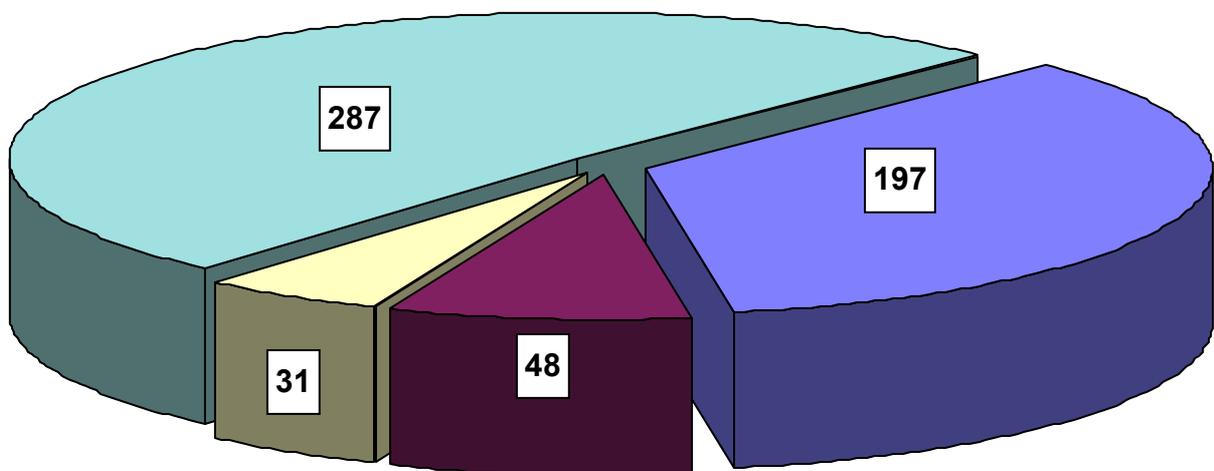
Im Kindesalter fand die Primäruntersuchung der asthmatischen Patienten am Vormittag statt. Um den normalen Klinikablauf der Allergieambulanz nicht zu stören, erfolgte die Nachuntersuchung im Erwachsenenalter am Nachmittag. Dabei wurden alle Patienten zwischen 17 und 18 Uhr untersucht, um auch hier eventuelle tageszeitliche Schwankungen der Untersuchungsergebnisse zu vermeiden.

Schließlich waren die Patienten aufgefordert, einen Tag vorher nicht zu rauchen und keine Medikamente einzunehmen. Vor allem sollte eine antiinflammatorischen Dauertherapie mit DNCG kurzfristig eingestellt sein und am Tag der Nachuntersuchung kein Kurzzeit- $\beta$ 2-Sympathomimetikum inhaliert werden.

## 2.2. Patientenauswahl

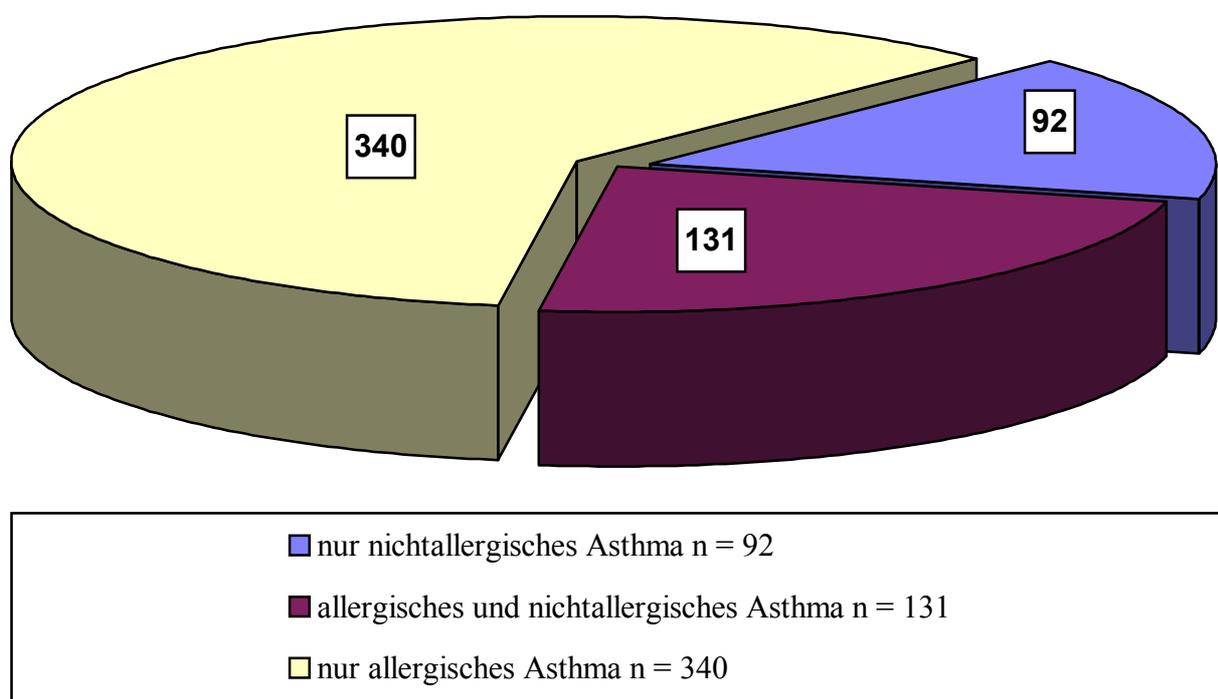
Zunächst wurde das gesamte asthmatische Patientengut, das sich 10 Jahre vor dem Stichtag in der Kinderpoliklinik der LMU München vorgestellt hatte, erfaßt. Aus den Aufzeichnungsdaten in den Akten ergab sich, daß von den insgesamt 563 gefundenen Asthmatikern 287 Patienten (51 %) ausschließlich ein Asthma bronchiale, 197 Patienten (35 %) eine zusätzliche atopische Belastung in Form einer allergischen Rhinitis und Konjunktivitis, 48 Patienten (9 %) eine zusätzliche atopische Dermatitis, sowie 31 Patienten (5 %) sowohl eine allergische Rhinitis und Konjunktivitis als auch eine atopische Dermatitis zusätzlich zum Asthma bronchiale aufwiesen.

**Abbildung 1 :** Kombination allergischer Manifestationen bei 563 Patienten, bei denen in den Jahren 1981 – 1991 im Rahmen einer ambulanten Untersuchung an der Kinderpoliklinik der LMU München erstmals ein Asthma bronchiale diagnostiziert wurde.



Die Erfassung des Gesamtkollektivs nach ätiologischen Ursachen für das Asthma bronchiale ergab, daß 340 Patienten (61 %) ausschließlich Hinweise für ein allergisches Asthma bronchiale boten. 92 Kinder (16 %) hatten ein Asthma bronchiale ohne Hinweise auf eine allergische Sensibilisierung. Bei diesen Patienten spielten vor allen Dingen Infekte sowie körperliche Belastung eine Auslösefunktion. Bei 131 Patienten (23 %) waren aufgrund der Aktenlage sowohl Hinweise für eine inhalative Allergie als auch Infekte, körperliche Belastung oder andere unspezifische Triggerfaktoren als auslösende Faktoren für das Asthma bronchiale zu eruieren.

**Abbildung 2** : Ätiologie des Asthma bronchiale bei 563 Patienten, bei denen in den Jahren 1981 – 1991 im Rahmen einer ambulanten Untersuchung an der Kinderpoliklinik der LMU München erstmals ein Asthma bronchiale diagnostiziert wurde.



Da zwar in der Regel allergische Faktoren als pathogenetische Ursache für das Asthma bronchiale im Kindesalter am häufigsten sind, in der Regel jedoch auf dem Boden einer Allergie auch andere Faktoren als Auslösemechanismen eine Rolle spielen, dürften die aus den Aktdaten eruierten Zahlen für die unterschiedlichen Formen des Asthma bronchiale irrealer Verhältnisse widerspiegeln. Um ein möglichst einheitliches Kollektiv zu erfassen, wurden daher solche Patienten für die Studie ausgesucht, die sowohl im Haut-Pricktest als auch im RAST eindeutige Hinweise für eine Allergie hatten. Asthmatiker ohne Nachweis von Allergien, d. h. solche bei denen nur Infekte oder nur unspezifische exogene Stimuli als Hauptauslösefaktoren für das Asthma aus den Akten zu eruieren waren, wurden von der weiteren Evaluation ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden, um eine möglichst einheitliche ethnische Population zu untersuchen, nur Kinder deutscher Nationalität in die Studie aufgenommen.

Insgesamt erfüllten von den primär 563 erfaßten Patienten 203 die genannten Kriterien. Diese Personen wurden schriftlich gebeten, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen, in der neben einer ausführlichen Anamnese mit Beurteilung des aktuellen Beschwerdezustandes auch der Allergiestatus sowie eine Lungenfunktion einschließlich einer Bodyplethysmographie erhoben wurde.

82 Patienten (40 %) konnten nicht mehr erreicht werden, da sie mittlerweile unbekannt verzogen waren. In 121 Fällen (60 %) konnte jedoch der Krankheitsverlauf zunächst in einem Telefoninterview nachverfolgt werden.

Dabei ergab sich, daß bei 59 Personen (49 %) keinerlei Beschwerden mehr bestanden. Diese ehemals asthmatischen Patienten hatten dabei seit mindestens 2 Jahren über keinerlei Asthmabeschwerden mehr geklagt und auch keine antiasthmatischen Arzneimittel mehr verwendet. Bei 59 Patienten (49 %) bestand immer noch ein Hinweis auf Asthma bronchiale sowie ein Medikamentenbedarf. Nach Angaben der Eltern waren 3 der erfaßten Patienten (2 %) innerhalb des Zeitraums von 10 Jahren an einem Asthma bronchiale verstorben. In allen 3 Fällen verweigerten jedoch die Eltern im Rahmen des Telefoninterviews die genaue Auskunft über Einzelheiten und Ursachen der Todesumstände.

Von den verbliebenen 118 Patienten konnten 67 (57 %) nicht an einer Nachuntersuchung teilnehmen: 28 Personen wohnten mehr als 150 km vom Untersuchungsort entfernt, 15 Jugendliche waren in ausschließlich homöopathischer Behandlung, 14 äußerten keinerlei Interesse an einer Nachuntersuchung und 7 gaben keinen Grund für die Verweigerung zu einer Nachuntersuchung an. 1 Patient absolvierte seinen Militärdienst und war unabhkömmlich, eine weitere Person war wegen ihres Asthma bronchiale auf einer Langzeitkurbelbehandlung und eine Patientin hatte gerade entbunden, so daß sie den geplanten Untersuchungstermin nicht wahrnehmen konnte.

Somit erschienen 51 Personen zu einer Nachuntersuchung in der Allergieambulanz der Kinderpoliklinik der LMU. 31 (61 %) dieser Jugendlichen waren männlichen und 20 (39 %) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 19 Jahre (18,8 +- 3,7 Jahre). Der Krankheitsbeginn lag aufgrund der anamnestischen Daten bei 5 Jahren (5,3 +- 3,2 Jahre). Der Beobachtungszeitraum betrug 10 Jahre (9,9 +- 1,6 Jahre).

20 (39 %) von den einbestellten Personen waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung beschwerdefrei, d. h. sie hatten nach den o.g. Definitionen seit mindestens 2 Jahren keinerlei Asthmasymptome mehr und hatten seit diesem Zeitpunkt auch keinerlei antiasthmatische Therapieprinzipien mehr verwendet. Die Zahl der beschwerdefreien Jugendlichen in der Population, die zur Nachuntersuchung erschien, lag mit insgesamt 39 % deutlich unter dem Anteil der Personen, die bei der telefonischen Befragung eine Beschwerdefreiheit angegeben hatten (49 %). Dies ist sicher darauf zurückzuführen, daß vor allen Dingen die Patienten, welche auch Symptome hatten, zu einer Nachuntersuchung zu bewegen waren. Der Anteil dieser Patienten lag bei 31 (61 %) von insgesamt 51 nachuntersuchten Personen. Diese hatten als Jugendliche bzw. junge Erwachsene immer noch asthmatische Symptome und befanden sich aufgrund der anhaltenden Krankheitssymptomatik auch weiterhin in ärztlicher Behandlung.

Die Gruppe der Personen, die mittlerweile beschwerdefrei waren, wurde der Gruppe A (n = 20), diejenigen, die weiterhin asthmatische Symptome hatten, der Gruppe B (n = 31) zugeordnet. Die individuellen Patientendaten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen. Das Kollektiv der untersuchten Patienten wurde mit der Grundgesamtheit aller Asthmapatienten

verglichen, um festzustellen, ob möglicherweise bestimmte Merkmale unterschiedlich verteilt waren. Dabei ergab sich, daß weder Alter noch Geschlechtsverteilung, Allergiestatus oder Lungenfunktionswerte voneinander abwichen.

**Tabelle 1 :** Individuelle Patientencharakteristika von Patienten mit Asthma bronchiale, bei denen 10 Jahre nach der Erstuntersuchung über 2 Jahre lang Beschwerdefreiheit bestand und die keinerlei Asthmatherapie mehr benötigten (Gruppe A, n = 20).

| <b>n</b> | <b>Geschlecht</b> | <b>Alter bei<br/>Erstunter-<br/>suchung</b> | <b>Alter bei<br/>Nachunter-<br/>suchung</b> | <b>Alters-<br/>differenz</b> | <b>Alter bei<br/>Krank-<br/>heitsbeginn</b> |
|----------|-------------------|---|---|------------------------------|---|
| 1        | M                 | 13  | 21  | 8                            | 9   |
| 2        | M                 | 5   | 17  | 12                           | 3   |
| 3        | W                 | 16  | 28  | 12                           | 14  |
| 4        | W                 | 6   | 14  | 8                            | 1   |
| 5        | M                 | 4   | 14  | 10                           | 2   |
| 6        | W                 | 5   | 16  | 11                           | 2   |
| 7        | M                 | 5   | 15  | 10                           | 1   |
| 8        | M                 | 9   | 17  | 8                            | 9   |
| 9        | W                 | 8   | 18  | 10                           | 7   |
| 10       | M                 | 6   | 17  | 11                           | 3   |
| 11       | M                 | 11  | 22  | 11                           | 6   |
| 12       | W                 | 5   | 16  | 11                           | 5   |
| 13       | W                 | 13  | 24  | 11                           | 12  |
| 14       | M                 | 9   | 18  | 9                            | 3   |
| 15       | M                 | 5   | 14  | 9                            | 3   |
| 16       | W                 | 13  | 21  | 8                            | 13  |
| 17       | M                 | 5   | 17  | 12                           | 5   |
| 18       | M                 | 8   | 17  | 9                            | 8   |

|           |   |   |    |    |   |
|-----------|---|---|----|----|---|
| <b>19</b> | M | 3 | 15 | 12 | 2 |
| <b>20</b> | W | 4 | 16 | 12 | 3 |

**Tabelle 2** : Individuelle Patientencharakteristika von Patienten mit Asthma bronchiale, bei denen 10 Jahre nach der Erstuntersuchung keine Beschwerdefreiheit bestand und die weiterhin eine Asthmatherapie benötigten (Gruppe B, n = 31).

| <b>n</b>  | <b>Geschlecht</b> | <b>Alter bei Erstuntersuchung</b> | <b>Alter bei Nachuntersuchung</b> | <b>Altersdifferenz</b> | <b>Alter bei Krankheitsbeginn</b> |
|-----------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| <b>1</b>  | M                 | 4                                 | 15                                | 11                     | 4                                 |
| <b>2</b>  | M                 | 7                                 | 19                                | 12                     | 7                                 |
| <b>3</b>  | W                 | 16                                | 24                                | 8                      | 9                                 |
| <b>4</b>  | W                 | 13                                | 26                                | 13                     | 9                                 |
| <b>5</b>  | M                 | 15                                | 24                                | 9                      | 6                                 |
| <b>6</b>  | M                 | 9                                 | 19                                | 10                     | 5                                 |
| <b>7</b>  | W                 | 11                                | 21                                | 10                     | 5                                 |
| <b>8</b>  | M                 | 8                                 | 18                                | 10                     | 7                                 |
| <b>9</b>  | W                 | 10                                | 19                                | 9                      | 5                                 |
| <b>10</b> | M                 | 6                                 | 17                                | 11                     | 5                                 |
| <b>11</b> | M                 | 10                                | 19                                | 9                      | 7                                 |
| <b>12</b> | M                 | 7                                 | 19                                | 12                     | 5                                 |
| <b>13</b> | W                 | 13                                | 22                                | 9                      | 7                                 |
| <b>14</b> | M                 | 6                                 | 17                                | 11                     | 2                                 |
| <b>15</b> | W                 | 6                                 | 17                                | 11                     | 5                                 |
| <b>16</b> | M                 | 11                                | 23                                | 12                     | 4                                 |
| <b>17</b> | M                 | 3                                 | 15                                | 12                     | 1                                 |
| <b>18</b> | W                 | 8                                 | 15                                | 7                      | 3                                 |

|    |   |    |    |    |    |
|----|---|----|----|----|----|
| 19 | M | 6  | 14 | 8  | 3  |
| 20 | M | 4  | 12 | 8  | 3  |
| 21 | W | 9  | 20 | 11 | 7  |
| 22 | W | 15 | 24 | 9  | 8  |
| 23 | M | 10 | 18 | 8  | 5  |
| 24 | M | 7  | 19 | 12 | 3  |
| 25 | M | 12 | 20 | 8  | 5  |
| 26 | W | 9  | 17 | 8  | 5  |
| 27 | W | 14 | 25 | 11 | 1  |
| 28 | M | 6  | 16 | 10 | 4  |
| 29 | M | 16 | 23 | 7  | 6  |
| 30 | W | 17 | 25 | 8  | 11 |
| 31 | M | 10 | 18 | 8  | 3  |

Atopische Dermatitis, allergische Rhinitis/ Konjunktivitis und Asthma bronchiale bilden zusammen den atopischen Formenkreis.

Die allergische Rhinitis/ Konjunktivitis äußert sich in Schleimhautschwellungen mit Verlegung der Nasengänge oder wäßriger Rhinorrhoe. Juckreiz an Nase und Gaumen führt dabei zu paroxysmalem Nießen. Die Augen sind im Sinne einer Blepharokonjunktivitis mit Tränensekretion, konjunktivaler Injektion und Juckreiz mit betroffen. Eine Sinusitis mit röntgenologisch nachweisbarer Verschattung der Sinus, verdickten Schleimhautpolstern oder Flüssigkeitsspiegeln kann hinzutreten.

Die atopische Dermatitis (Synonyma: Neurodermitis, endogenes Ekzem) ist von typischen, makulopapulösen Effloreszenzen gekennzeichnet. Dabei sind Ellen-, Handgelenks-, Kniebeugen und das Gesicht charakteristische Prädilektionsorte. Der starke Juckreiz hat an der Haut Kratzeffekte und Exkorationen zur Folge.

Ein Unterschied der atopischen Dermatitis zu den sogenannten Respirationsatopien Asthma bronchiale und allergische Rhinitis/ Konjunktivitis besteht darin, daß hier auch

nichtimmunologische Pathomechanismen eine Rolle spielen, wie z. B. eine gestörte Gefäßmotilität (weißer Dermographismus).

Die Erkrankungen können bei Betroffenen entweder einzeln, alle zusammen oder in verschiedenen Kombinationen zueinander vorkommen. Dabei muß ein vorliegendes Erkrankungsmuster nicht das ganze Leben über beibehalten werden. Häufig wird bei allergischen Patienten ein Wechsel der entsprechenden Zusammensetzung beobachtet. Asthmatische Beschwerden können eine allergische Rhinitis/ Konjunktivitis bzw. eine atopische Dermatitis ablösen oder umgekehrt (sog. Etagensprung). War ein Patient bislang von einer Erkrankung betroffen, kann zu einem späteren Zeitpunkt plötzlich eine zweite oder dritte Allergieform hinzutreten. Ebenso kann eine Person, die z. B. ihr Asthma bronchiale verliert, auch eine gleichzeitig bestehende allergische Rhinitis/ Konjunktivitis ablegen.

Um zu untersuchen, inwieweit neben dem Asthma bronchiale weitere atopische Manifestationen, wie eine allergische Rhinitis und/ oder Konjunktivitis sowie eine atopische Dermatitis, den Verlauf der Asthmaerkrankung (mit)beeinflußten, wurden die Personen beider Gruppen (Gruppe A, n = 20 ,Gruppe B, n = 31) daraufhin untersucht, in wieweit sie nur ein Asthma bronchiale (Gruppe A 1, bzw. Gruppe B 1), eine zusätzliche allergische Rhinitis und/ oder Konjunktivitis (Gruppe A 2, bzw. Gruppe B 2), eine zusätzliche atopische Dermatitis (Gruppe A 3, bzw. Gruppe B 3) sowie eine zusätzliche allergische Rhinitis bzw. Konjunktivitis und eine atopische Dermatitis (Gruppe A 4, bzw. Gruppe B 4) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in ihrer Kindheit hatten.

Anläßlich der Nachuntersuchung erfolgte erneut eine Befragung zum Vorliegen einer weiteren atopischen Manifestationsform zusätzlich zum Asthma bronchiale. Lag keine Veränderung hinsichtlich der Ausgangslage bei der Erstuntersuchung von vor 10 Jahre zu der Nachuntersuchung vor, wurden die Personen in der gleichen Konstellation belassen. War inzwischen eine weitere allergische Manifestation zum Asthma bronchiale hinzugekommen oder weggefallen, wurden die Personen auf Grund des zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden Befundes den entsprechenden Konstellationen 1 – 4 neu zugeordnet.

**Tabelle 3 :** Einteilung der Asthmapatienten (n = 51) entsprechend dem Vorliegen einer allergischen Rhinitis bzw. Konjunktivitis und/ oder einer atopischen Dermatitis zum Vergleich der Ausgangslage in der Kindheit mit dem Zustand bei der Nachuntersuchung im Jugendalter.

| <b>Befund</b>   | <b>nur<br/>Asthma<br/>bronchiale</b> | <b>Asthma und<br/>allergische<br/>Rhinitis/<br/>Konjunktivitis</b> | <b>Asthma und<br/>atopische<br/>Dermatitis</b> | <b>Asthma und<br/>allergische Rhinitis/<br/>Konjunktivitis und<br/>atopische Dermatitis</b> |
|-----------------|--------------------------------------|--|--|---|
| <b>Gruppe A</b> | A1                                   | A2   | A3   | A4  |
| <b>Gruppe B</b> | B1                                   | B2   | B3   | B4  |

### **2.3. Untersuchungen**

#### **2.3.1. Haut-Pricktest**

Der Haut-Pricktest stellt weltweit die anerkannteste, gebräuchlichste und einfachste Methode zum Nachweis einer allergischen Sensibilisierung dar. Sein negativer oder positiver Ausfall gegenüber verschiedenen Allergenextrakten zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung wurde als relevant für die Beurteilung einer allergischen Sensibilisierung herangezogen.

Alle Personen wurden dabei zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit der gleichen Standardtestreihe wie bei der Erstuntersuchung im frühen Kindesalter auf allergische Sensibilisierungen überprüft. Die 14 gängigen Allergenlösungen stammten in beiden Fällen von der Firma Bencard<sup>®</sup>, SmithKline Beecham Pharma GmbH. Getestet wurde mit folgenden

Extrakten: Ei, Milch, Nüsse, Gräser-, Baum-, Kräuter-, Roggenpollen, *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus nigricans*, *Paecilomyces marqandii*, Baumwollflocken, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, Gänsefedern, Hunde-, Pferde-, Kaninchen- und Katzenhaare/-schuppen.

Milch und Eiklar waren in einer Testlösung enthalten. Sie wurden als Allergen 1 bezeichnet. Beide gehören zu den am häufigsten in der Nahrung vorkommenden Allergenen. Man findet sie nicht nur in Sahne, Speiseeis, Quark, Milchkakao, Joghurt, Käse und Schokolade sondern auch in Kuchen, Keksen, Gebäck, Fertigsoßen, Creme, Pralinen, Karamelbonbos, Mayonnaise, Wurst, Pasteten, Senf, Nudeln und Ketchup. Selbst in Getränken wie Likören und Wermutweinen (z.B. Campari) ist Hühnereiklar enthalten.

Während die Milcheiweißallergie die häufigste Nahrungsmittelallergie des ersten Lebenshalbjahres darstellt, ist die Hühnereiweißallergie zum Ende des ersten Lebensjahres die häufigste Nahrungsmittelallergie.

Allergische Reaktionen gegen den zweithäufigsten Vertreter der Nahrungsmittelallergieggruppe, nämlich die Nußmischung, wurde mit dem Mischextrakt Allergen 2 geprüft.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Blütenstaub findet sich v.a. gegen windbestäubte Pflanzen. Zu ihnen gehören Gräser (Allergen 3), Bäume (Allergen 4), Kräuter (Allergen 5) und Roggen (Allergen 6) als aggressivster Vertreter der Getreidepflanzen. Sie alle produzieren im Gegensatz zu den insektbestäubten Blumen und Sträuchern (ihre großen und klebrigen Pollen sollen an den Insekten hängen bleiben) sehr viele kleine, glatte Körnchen, die leicht vom Wind weggetragen werden.

In bestimmten Monaten (Februar bis September) kommen sie in großer Menge in der Luft vor und können bis zu Hunderten von Kilometern weit verbreitet werden. Diese Pollen sind hauptsächlich als Allergieauslöser anzusehen, da sie fast überall anzutreffen sind und leicht in die Atemwege gelangen.

Eine weitere fast ubiquitär vorkommende Allergengruppe sind Schimmelpilze. Zur großen Familie der Pilze, von denen derzeit ca. 250 000 verschiedene Arten bekannt sind, gehören Speisepilz, Schimmel auf Nahrungsmitteln und Stockflecken auf Tapeten.

Schimmelpilze wachsen auf Lebensmitteln (Obst, Gemüse), Papier, Tapeten, Stoffen (Leder, Polstermöbel, Schaumstoffmatratzen), Zimmerpflanzen, in Bad, Keller, Küche, Garten und sogar im Kühlschrank. Ihre Sporen schweben ständig in der Luft, werden eingeatmet oder mit Nahrungsmitteln aufgenommen. Aus schimmelpilzhaltigen Ausgangsprodukten werden Fruchtsäfte, Bier und Wein hergestellt.

Die einzelnen Arten zeigen dabei häufig eine Prävalenz für ein bestimmtes Medium. Mit Allergengruppe 7 wurden die Testlösungen für *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus nigricans* und *Paecilomyces marquandii* bezeichnet.

Als einer der am häufigsten vorkommenden Stoffe wurden Baumwollflocken auf ihre Allergieauslösung untersucht. Sie finden sich in den meisten Kleidungsstücken und in vielen Textilien. Ihre Testlösung war als Allergen 8 benannt.

Hausstaubmilben kommen bis 1 800 m über dem Meeresspiegel in jedem Haushalt vor. Sie ernähren sich von menschlichen Hautschuppen und sind mit bloßem Auge nicht sichtbar. Ihre bevorzugten Aufenthaltsorte sind daher die Matratzen der Betten und Polstermöbel. Als Hauptauslöser der Allergie gelten die getrockneten Kotpartikel der Milben. Die Testlösungen von *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* wurden mit Allergen 9 bezeichnet.

Überempfindlichkeit auf Tierhaare (z.B. von Haustieren) wird auch durch die an ihnen haftenden Hautschuppen hervorgerufen. Diese fliegen als feiner Staub durch die Luft und werden dabei eingeatmet. Außer bei lebenden Tieren kommen Tierhaarallergene auch in Fellen (Bettvorleger, Wandschmuck), Kleidungsstücken (Pelze, Pelzbesätze), Federkissen (Gänsefedern), Matratzen (Pferdehaare) und Teppichen vor.

Die Testlösungen für Hunde-, Pferdehaare/ -schuppen, Gänsefedern, Kaninchen- und Katzenhaare/ -schuppen wurden entsprechend als Allergen 10, 11, 12, 13 und 14 benannt.

Der Haut-Pricktest erfolgte stets an der Volarseite des Unterarms, in dem jeweils ein Tropfen des Allergens in Abständen von 4 cm aufgetragen und mit einer Prick-Lanzette die Hautoberfläche senkrecht durchstoßen wurde.

Zur Überprüfung der Hautreagibilität wurde zusätzlich das Lösungsmittel der Allergenextrakte als Negativkontrolle (hier darf sich keine Reaktion zeigen) sowie eine Histaminlösung als Positivkontrolle (hier muß sich eine Reaktion zeigen) gesetzt.

Die Reaktion wurde nach 15 Minuten abgelesen. Als Maßstab für die Auswertung der Pricktest-Ergebnisse galten die Größe der Quaddel bzw. des Erythems. Bewertet wurde mit Punkten zwischen 0 und 4. Lag keine Quaddel vor und war das Erythem kleiner als 1 mm im Durchmesser, wurde die Reaktion mit der Zahl 0 belegt. Zeigte sich keine Quaddel und nur ein Erythem unter 3 mm Größe, wurde der Wert 1, bei Vorliegen einer Quaddel kleiner als 3 mm und einem deutlichen Erythem wurde der Wert 2, bei einem Quaddeldurchmesser von 3- 5 mm mit deutlichem Erythem der Punkt 3 und bei einer Quaddel größer als 5 mm der Punkt 4 vergeben.

In der nachfolgenden Tabelle 4 ist das Bewertungsschema für die Ergebnisse der Prick-Hauttestung zusammenfassend dargestellt. Auf einem Testreaktionsblatt wurden für jeden Patienten die Reaktionen auf die einzelnen Allergene entsprechend dokumentiert.

**Tabelle 4 :** Reaktionsausmaß beim Prick-Hauttest auf die einzelnen Allergenlösungen und daraus resultierende Bewertung für alle Personen (n = 51) in der Nachuntersuchung im Jugend- bzw. Erwachsenenalter

|                 |   |   |  |   |  |
|-----------------|---|---|--|---|--|
| <b>Reaktion</b> | <b>keine<br/>Quaddel,<br/>Erythem<br/>&lt; 1 mm</b> | <b>keine<br/>Quaddel,<br/>Erythem<br/>&lt; 3 mm</b> | <b>Quaddel<br/>&lt; 3 mm,<br/>deutl.<br/>Erythem</b> | <b>Quaddel<br/>3 - 5 mm,<br/>deutl.<br/>Erythem</b> | <b>Quaddel<br/>&gt; 5 mm,<br/>Pseudo-<br/>podien</b> |
| <b>Punkte</b>   | 0   | 1   | 2  | 3   | 4  |

Eine Reaktion auf ein Allergen wurde als positiv bezeichnet, wenn sie einen Wert zwischen 1 und 4 hatte. Dabei mußte die Positivkontrolle ebenfalls in dieser Bandbreite reagieren und die Negativkontrolle gleichzeitig den Wert 0 haben. Eine negative Allergiereaktion wurde dokumentiert, wenn Testlösung und Negativkontrolle 0 Punkte hatten. Die Positivkontrolle mußte dabei einen Wert größer 1 zeigen.

Alle nachuntersuchten Patienten ließen sich in eine der beiden Reaktionsgruppen einordnen und hatten somit unabhängig von dem Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Allergie eine normale Hautreagibilität.

### **2.3.2. Lungenfunktionsuntersuchungen**

Lungenfunktionsuntersuchungen gehören zum unverzichtbaren Instrumentarium für die Diagnostik und die Schweregradeinteilung, sowie für die Verlaufsbeobachtung des Asthma bronchiale. Die Spirometrie, als auch die Erfassung der Flußvolumenkurven, ferner die Bodyplethysmographie stellen die gängigsten Meßverfahren zur Beurteilung der Lungenfunktion dar.

Mit der Spirometrie können viele diagnostisch wichtige Werte der statischen und dynamischen Lungenvolumina bzw. der Atemflüsse bestimmt werden. Die Messung des Atemwegswiderstandes hingegen geschieht mit der Bodyplethysmographie.

Spirometer sind relativ einfache und kostengünstige Geräte, die einen kleinen Platzbedarf haben. Bodyplethysmographische Apparate sind teuer, technisch sehr aufwendig und setzen in den Untersuchungsräumen ein ausreichendes Raumangebot voraus. Man benötigt hier eine etwa 2 m<sup>3</sup> große Kabine, die zudem luftdicht verschließbar sein muß.

Mit beiden Untersuchungsmethoden zusammen sind vier wesentliche Parameter der Lungenfunktionsprüfung eines asthmatischen Patienten bestimmbar:

In der vorliegenden Untersuchung wurden dabei die standardmäßig bei der ersten Erhebung im Kindesalter erfaßten Parameter wie die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), die Vitalkapazität (VC), der Quotient aus FEV<sub>1</sub> und Vitalkapazität (FEV<sub>1</sub>/VC), der expiratorische Spitzenfluß (peak expiratory flow, PEF), sowie der Atemwegswiderstand (R) den Meßwerten bei der Nachuntersuchung im Lungenfunktionslabor der Kinderpoliklinik gegenübergestellt.

Die Vitalkapazität (VC) ist zwar kein Maß für die Obstruktion, sie kann jedoch als statisches Lungenvolumen über das Vorliegen einer Atemwegsobstruktion Aufschluß geben. Sie ist definiert als Volumendifferenz zwischen maximaler In- und Expiration. Wenn bei einem Bronchospasmus oder Schleimhautödem die Luftwege eines asthmatischen Patienten beim Ausatmen kollabieren (expiratorischer Bronchiolenkollaps), wird Luft distal der Stenose in den Alveolen gefangen (trapped air). Dieses Volumen steht dann bei der Expiration nicht mehr zur Verfügung. In der Messung registriert man einen Abfall der Vitalkapazität.

Manchmal kann diese Reduktion zunächst die einzige Auffälligkeit in der Basis-Lungenfunktionsuntersuchung sein. Dennoch sind die meisten Änderungen der Lungenvolumina vergesellschaftet mit Einschränkungen in den dynamischen Lungenvolumen und in den Flußwerten.

Das forcierte expiratorische Volumen der ersten Sekunde (FEV<sub>1</sub>) gibt das dynamische Volumen an, das nach maximaler Inspiration in der ersten Sekunde unter größter Anstrengung maximal ausgeatmet werden kann. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen, wie z. B. beim

Asthma bronchiale kann aufgrund des erhöhten bronchialen Widerstandes auch bei stärkster Anstrengung in der ersten Sekunde nur ein verminderter Anteil an Vitalkapazität ausgeatmet werden. Die Einsekundenkapazität (FEV1) gemessen in Prozent der verfügbaren Vitalkapazität ist daher vermindert. Der FEV1-Wert, der im wesentlichen die Widerstandsverhältnisse in den großen Atemwegen widerspiegelt, korreliert relativ gut mit dem Schweregrad des Asthma bronchiale und ist ein international gebräuchlicher Parameter zur Abschätzung des Obstruktionsausmaßes.

Der Quotient FEV1 zu VC entspricht im wesentlichen den Veränderungen des FEV1-Wertes und korreliert mit dem Abfall dieses Parameters. Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt den Quotienten FEV1/VC als wichtigste spirometrische Determinierungsgröße für das Vorliegen einer obstruktiven Atemwegserkrankung (2). Ein erniedrigter Wert setzt demnach eine Obstruktion fest. Ihr Ausmaß wird dabei durch den Abfall des FEV1-Wertes bestimmt.

In der Spirometrie spielen neben Volumenmessungen auch dabei auftretende Strömungen bzw. Flüsse eine wichtige Rolle. Das während einer forcierten Expiration meßbare Strömungsmaximum wird als peak expiratory flow (PEF) bezeichnet. Wird während eines Atemmanövers der Fluß gegen das Volumen aufgezeichnet, so erhält man ein Flußvolumendiagramm. Der PEF-Wert wird wesentlich stärker von Störfaktoren beeinflusst als der FEV1-Wert und ist daher noch stärker mitarbeitersabhängig. Der Vorteil der peak flow-Messung besteht jedoch in der einfachen Registriermöglichkeit durch ein relativ simples und einfach zu handhabendes, sowie kostengünstiges Gerät, mit dem auch ein Heimmonitoring möglich ist. Somit ist bei Patienten mit stark wechselndem Obstruktionsgrad die Möglichkeit der Eigenkontrolle gegeben.

Eine Alternative zur Spirometrie stellen Widerstandsmessungen dar. Mit der Bodyplethysmographie werden Lumeneinengungen im Bronchialsystem in einer Erhöhung des Atemwegwiderstandes (Resistance R) dargestellt, weil Bronchialdurchmesser und Strömungswiderstand miteinander korrelieren. Die Erfassung des Atemwegwiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens, die in einer luftdicht abgeschlossenen Kabine erfolgen muß, ist bei Kindern, die älter als 4 Jahre sind, bereits möglich, da keine anstrengenden Atemmanöver

notwendig sind. Der Patient nimmt in einer Kabine Platz, wird an das Mundstück angeschlossen und aufgefordert, ruhig und normal zu atmen.

Die gewonnenen Parameter sind dabei wesentlich geringer mit arbeitsabhängig als die Registrierungen der durch die Spirometrie bzw. die Flußvolumenparameter erfaßten Lungenfunktionsdaten.

Zur Gewährleistung optimaler Meßergebnisse sind die Patienten ausführlichst in den Untersuchungsablauf eingeführt worden. Die Lungenfunktionsprüfung erfolgte jeweils in aufrechter Sitzposition und mit einer Nasenklemme. Bei der bodyplethysmographischen Widerstandsmessung wurde auf folgende Qualitätskontrollen der Testdurchführung besonders geachtet: die Patienten durften bei der Atmung nicht pressen und das Mundstück nicht zubeißen. Ebenso mußte ein Glottisverschluß vermieden werden. Bei korrekter Ausführung erfolgte in der Kontrolle am Computerbildschirm keine Änderung der Atemmittellage.

Die Auswahl der besten forcierten Expiration (FEV 1) erfolgte automatisch nach den ATS-Richtlinien (American Thoracic Society): aus mindestens 3 reproduzierbaren Atemmanövern ermittelte der Rechner den Versuch mit der größten Summe aus forcierter Expiration (FEV 1) plus forcierter Vitalkapazität (FVC).

Die einzelnen Soll-Werte wurden anhand von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht nach dem Jaeger generierten Modul "Standard" berechnet, in dem die europäischen Sollwerte für Erwachsene und Kinder nach EGKS und Zapletal definiert sind. Die gewonnenen Ist-Werte sind als prozentualer Anteil vom vorgegebenen Soll-Wert dargestellt (Ist-/ Soll-Wert x 100 in %).

In der folgenden Tabelle 5 ist der peak expiratory flow (PEF) nicht enthalten, da er üblicherweise nicht in dieser Form zur Schweregradeinteilung mit herangezogen wird. Der praktische Wert dieser Lungenfunktionsvariable liegt viel mehr in der Wiedergabe der aktuellen Beschwerdesymptomatik bzw. der Krankheitsaktivität und in der Bestimmung von tageszeitlichen Schwankungsbreiten (= Amplitudenstreuungen bzw. -variations), woraus sich dann Schweregrade abschätzen lassen.

**Tabelle 5 :** Sollwerte der Lungenfunktion beim männlichen (A) und weiblichen (B) Geschlecht als Grundlage für die Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale. Einteilung anhand von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht nach EGKS und Zapletal.

| <b>Lungen-<br/>funktions-<br/>parameter</b> | <b>Soll-Wert</b> | <b>1.) Grades</b>          | <b>2.) Grades</b>              | <b>3.) Grades</b> |
|---|------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>FEV 1 %</b><br>Männer<br>Frauen          | > 85 %<br>> 80 % | 85 % - 75 %<br>80 % - 70 % | < 75 % - 60 %<br>< 70 % - 55 % | < 60 %<br>< 55 %  |
| <b>VC %</b><br>Männer<br>Frauen             | > 90 %<br>> 85 % | 90 % - 75 %<br>85 % - 70 % | < 75 % - 60 %<br>< 70 % - 55 % | < 60 %<br>< 55 %  |
| <b>FEV 1/ VC %</b><br>Männer<br>+ Frauen    | > 95 %           | 95 % - 82 %                | < 82 % - 65 %                  | < 65 %            |
| <b>R %(body)</b><br>Männer<br>+ Frauen      | 60 % - 160 %     | > 160 %<br>- 235 %         | > 235 %<br>- 400 %             | > 400 %           |

Nachdem die Patienten ausführlich über den Untersuchungsablauf informiert worden waren, erfolgte zum Zeitpunkt der entsprechenden Nachuntersuchungstermine die Lungenfunktionsprüfung mit den drei Standardmeßprogrammen Spirometrie, Flußvolumen und Bodyplethysmographie des Gerätes MasterLab-body 3.4 der Firma Jaeger. Spirometrie und Flußvolumen wurden im sogenannten „offenen System“ mit dem Jaeger-Pneumotachographen erhoben. Die Bodyplethysmographie erfolgte in einer geschlossenen Kabine und einer elektrostatischen BTPS-Korrektur über einen automatischen Schleifencomputer (ASC Kopf).

Die Registrierung der durch die Spirometrie und die Flußvolumenkurven ermittelten Parameter erfolgte bei beiden Untersuchungsterminen mit identischen Methoden. Die Widerstandsmessungen jedoch wurden bei der Erstuntersuchung im Kindesalter oszillatorisch, bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter bodyplethysmographisch ermittelt: Während sich der Patient in einer gleichmäßigen Atemmittellage befindet, wird der Atemwegwiderstand automatisch bestimmt. Hierbei werden Volumenänderungen, die von den Thoraxbewegungen hervorgerufen werden, vom Rechner in Druckänderungen umgewandelt. Daraus läßt sich leicht der bronchiale Strömungswiderstand bestimmen.

Die Ursache für die methodisch unterschiedlichen Widerstandsmessungen war in einer in dem Zeitraum von 10 Jahren erfolgten Gerätemodernisierung begründet. Die oszillatorisch bzw. bodyplethysmographisch erfaßten Atemwegwiderstände sind jedoch als gleichwertig zu bezeichnen, da prinzipiell mit Ist/ Soll-Werten vergleichend gearbeitet wurde. Die Grenzwertmarkierungen wurden entsprechend berücksichtigt, was bedeutet, daß der Atemwegwiderstand R body (= bodyplethysmographisch) von 60 % – 160 % und der Atemwegwiderstand R oszill (= oszillatorisch) von 70 % – 130 % verläuft. Dies wurde in den nachfolgenden Graphiken bzw. Gegenüberstellungen berücksichtigt.

Die ermittelten Lungenfunktionswerte des untersuchten Kollektivs (n = 51) sind in den Tabellen 6 und 7 für alle erfaßten Individualwerte der Gruppe A (n = 20) und der Gruppe B (n = 31) dargestellt. Darüber hinaus wurden die in der Kindheit (Erstuntersuchung) gemessenen Ergebnisse denen im jugendlichen bzw. Erwachsenenalter (Nachuntersuchung) registrierten Werten gegenüber gestellt.

**Tabelle 6 :** Individuelle Lungenfunktionswerte bei Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im jugendlichen Alter beschwerdefrei waren (Gruppe A, n = 20). Die erhobenen Parameter der Erstuntersuchung im Kindesalter sind jeweils denen der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter gegenübergestellt.

| Werte in der Kindheit |         |           |                      |          |        | Werte im Erwachsenenalter |           |                      |          |        |
|-----------------------|---------|-----------|----------------------|----------|--------|---------------------------|-----------|----------------------|----------|--------|
| n                     | VC<br>% | FEV1<br>% | <u>FEV1%</u><br>VC % | PEF<br>% | R<br>% | VC<br>%                   | FEV1<br>% | <u>FEV1%</u><br>VC % | PEF<br>% | R<br>% |
| 1                     | 102     | 93        | 91                   | 98       | 143    | 103                       | 101       | 98                   | 92       | 146    |
| 2                     | 94      | 117       | 125                  | 95       | 87     | 114                       | 124       | 109                  | 126      | 85     |
| 3                     | 87      | 92        | 106                  | 87       | 82     | 100                       | 103       | 103                  | 126      | 71     |
| 4                     | 99      | 105       | 106                  | 95       | 78     | 93                        | 88        | 95                   | 74       | 163    |
| 5                     | 82      | 78        | 95                   | 79       | 114    | 115                       | 122       | 106                  | 113      | 136    |
| 6                     | 71      | 64        | 90                   | 79       | 121    | 113                       | 123       | 109                  | 107      | 237    |
| 7                     | 104     | 98        | 94                   | 79       | 114    | 102                       | 110       | 108                  | 156      | 161    |
| 8                     | 82      | 74        | 90                   | 69       | 76     | 109                       | 129       | 118                  | 174      | 53     |
| 9                     | 66      | 51        | 77                   | 69       | 97     | 108                       | 116       | 107                  | 105      | 143    |
| 10                    | 86      | 81        | 94                   | 59       | 88     | 110                       | 116       | 105                  | 106      | 171    |
| 11                    | 93      | 70        | 75                   | 44       | 155    | 107                       | 110       | 103                  | 97       | 84     |
| 12                    | 65      | 56        | 86                   | 60       | 139    | 104                       | 99        | 95                   | 82       | 147    |
| 13                    | 91      | 94        | 103                  | 89       | 71     | 100                       | 105       | 105                  | 91       | 136    |
| 14                    | 90      | 78        | 87                   | 79       | 48     | 107                       | 110       | 103                  | 83       | 87     |
| 15                    | 97      | 110       | 113                  | 92       | 78     | 103                       | 108       | 105                  | 78       | 117    |
| 16                    | 82      | 89        | 109                  | 89       | 65     | 100                       | 97        | 97                   | 90       | 83     |
| 17                    | 78      | 79        | 101                  | 88       | 96     | 116                       | 127       | 109                  | 137      | 108    |

|           |     |     |     |    |     |     |    |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| <b>18</b> | 87  | 84  | 96  | 79 | 51  | 91  | 99 | 109 | 114 | 174 |
| <b>19</b> | 105 | 105 | 100 | 83 | 101 | 125 | 97 | 78  | 75  | 232 |
| <b>20</b> | 66  | 62  | 94  | 71 | 114 | 84  | 92 | 110 | 76  | 176 |

**Tabelle 7 :** Individuelle Lungenfunktionswerte bei Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im jugendlichen Alter nicht beschwerdefrei waren und weiterhin antiasthmatische Arzneimitteltherapien benötigten (Gruppe B, n = 31). Die erhobenen Parameter der Erstuntersuchung im Kindesalter sind jeweils denen der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter gegenübergestellt.

| Werte in der Kindheit |             |               |   |             |            | Werte im Erwachsenenalter |               |   |             |            |
|-----------------------|-------------|---------------|---|-------------|------------|---------------------------|---------------|---|-------------|------------|
| <b>n</b>              | <b>VC %</b> | <b>FEV1 %</b> | <b><math>\frac{FEV1\%}{VC\%}</math></b> | <b>PEF%</b> | <b>R %</b> | <b>VC %</b>               | <b>FEV1 %</b> | <b><math>\frac{FEV1\%}{VC\%}</math></b> | <b>PEF%</b> | <b>R %</b> |
| <b>1</b>              | 105         | 100           | 95                                      | 81          | 77         | 94                        | 101           | 107                                     | 104         | 230        |
| <b>2</b>              | 69          | 51            | 74                                      | 59          | 117        | 94                        | 61            | 65                                      | 71          | 277        |
| <b>3</b>              | 107         | 88            | 82                                      | 65          | 51         | 101                       | 111           | 110                                     | 97          | 59         |
| <b>4</b>              | 93          | 84            | 90                                      | 65          | 98         | 105                       | 94            | 90                                      | 81          | 83         |
| <b>5</b>              | 101         | 114           | 113                                     | 81          | 63         | 104                       | 98            | 94                                      | 114         | 81         |
| <b>6</b>              | 102         | 86            | 84                                      | 65          | 116        | 98                        | 104           | 106                                     | 88          | 64         |
| <b>7</b>              | 93          | 68            | 73                                      | 67          | 91         | 91                        | 79            | 87                                      | 92          | 87         |
| <b>8</b>              | 91          | 81            | 89                                      | 78          | 81         | 100                       | 118           | 118                                     | 93          | 72         |
| <b>9</b>              | 97          | 82            | 84                                      | 73          | 97         | 92                        | 101           | 110                                     | 100         | 425        |
| <b>10</b>             | 63          | 66            | 105                                     | 47          | 89         | 114                       | 116           | 102                                     | 108         | 106        |
| <b>11</b>             | 111         | 98            | 88                                      | 73          | 87         | 99                        | 97            | 98                                      | 109         | 104        |

|           |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>12</b> | 92  | 79  | 86  | 70 | 122 | 98  | 87  | 89  | 96  | 102 |
| <b>13</b> | 98  | 93  | 95  | 81 | 70  | 98  | 98  | 100 | 85  | 70  |
| <b>14</b> | 107 | 94  | 88  | 71 | 121 | 116 | 77  | 66  | 96  | 237 |
| <b>15</b> | 96  | 86  | 89  | 73 | 97  | 92  | 79  | 86  | 101 | 223 |
| <b>16</b> | 108 | 89  | 82  | 75 | 92  | 107 | 93  | 87  | 104 | 69  |
| <b>17</b> | 109 | 106 | 97  | 88 | 95  | 113 | 90  | 80  | 95  | 177 |
| <b>18</b> | 88  | 75  | 85  | 65 | 58  | 92  | 86  | 93  | 72  | 127 |
| <b>19</b> | 95  | 109 | 115 | 94 | 77  | 96  | 86  | 90  | 97  | 388 |
| <b>20</b> | 96  | 86  | 89  | 73 | 87  | 105 | 76  | 72  | 84  | 487 |
| <b>21</b> | 105 | 88  | 84  | 75 | 122 | 93  | 93  | 100 | 105 | 93  |
| <b>22</b> | 98  | 93  | 95  | 81 | 75  | 100 | 103 | 103 | 76  | 57  |
| <b>23</b> | 96  | 86  | 89  | 73 | 87  | 105 | 94  | 90  | 93  | 188 |
| <b>24</b> | 102 | 84  | 82  | 88 | 81  | 86  | 78  | 91  | 79  | 138 |
| <b>25</b> | 94  | 80  | 85  | 65 | 62  | 93  | 96  | 103 | 83  | 90  |
| <b>26</b> | 98  | 93  | 95  | 81 | 40  | 135 | 129 | 96  | 113 | 435 |
| <b>27</b> | 87  | 70  | 80  | 72 | 107 | 96  | 79  | 82  | 99  | 120 |
| <b>28</b> | 96  | 94  | 98  | 81 | 56  | 113 | 103 | 91  | 129 | 205 |
| <b>29</b> | 87  | 73  | 84  | 65 | 95  | 85  | 94  | 111 | 80  | 90  |
| <b>30</b> | 94  | 84  | 89  | 73 | 80  | 110 | 100 | 91  | 119 | 102 |
| <b>31</b> | 102 | 86  | 84  | 65 | 109 | 105 | 88  | 84  | 99  | 186 |

Die oben angegebenen Soll-Werte und Gradeinteilungsskalen sind allgemein nicht als unumstößliche Fixpunkte anzusehen, sondern können nur im Zusammenhang zueinander beurteilt werden und benötigen darüber hinaus immer zusätzlich eine Interpretation, die auch die Beschwerdesymptomatik berücksichtigen und einschließen muß.

So sind auch hier die gewonnen Ist-Werte stets mit dem aktuellen Beschwerdezustand und dem vorliegenden Schweregrad (Anfälle/ Jahr) abgeglichen worden.

## **2.4. Statistik**

Es wurden das Geschlecht, das Alter bei Krankheitsbeginn, die Assoziation mit einer allergischen Rhinitis bzw. Konjunktivitis und/ oder einer atopischen Dermatitis, sowie die Anzahl der positiven Hautreaktionen auf verschiedene Allergenextrakte als diskrete Variablen auf den Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter geprüft. Die Signifikanz wurde mit einem Pearsons-Chi-Quadrat-Test untersucht. Als Assoziationsmaß wurde die Odds-Ratio berechnet.

Die Vitalkapazität (VC), das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde (FEV 1), der Quotient aus beiden Größen (FEV 1/ VC), der maximale expiratorische Atemfluß (PEF), der Atemwegwiderstand (R) und der Anteil der Personen, die auf ein bestimmtes Allergen positiv reagiert hatten, wurden als kontinuierliche Variablen auf ihre Bedeutung für den Krankheitsverlauf untersucht. Hier fand der Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben Anwendung, um Unterschiede des Medians zwischen noch erkrankten und mittlerweile gesunden Personen zu testen. Angegebene p-Werte sind dabei immer doppelseitig.

Um potentielle Störgrößen zu kontrollieren, wurde ferner ein multivariates logistisches Regressionsmodell den Daten angepaßt. Die Markierung von Sensitivitäts- und Spezifitätsbereichen für den Quotienten FEV 1/ VC wurde mittels ROC-Kurven (Receiver Operation Characteristic) erstellt. Diese wurden nach dem Standardverfahren angefertigt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit den Programmen BMDP und SAS 6.07 am IBE-Institut für medizinische Informationsverarbeitung am Klinikum Großhadern durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Einfluß zusätzlicher atopischer Erkrankungen auf den Verlauf des Asthmas bronchiale**

Bei einem Vergleich des Vorhandenseins weiterer atopischer Manifestationen ergaben sich für die Asthmapatienten sowohl hinsichtlich des Ausgangsstatus im frühen Kindesalter als auch bezüglich des Schweregrades des Asthmas im jugendlichen bzw. im Erwachsenenalter signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ).

In der Gruppe A (zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung beschwerdefreie Personen) hatten 17 Jugendliche (85 %) in ihrer Kindheit zusätzlich eine allergische Rhinitis bzw. Konjunktivitis. 3 Personen (15 %) hatten ausschließlich ein Asthma bronchiale. Keine einzige Person war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zusätzlich mit einer atopischen Dermatitis belastet.

Bei der Gruppe B (zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch vorhandene Asthmabeschwerden) ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede (Chi-Quadrat = 7,9,  $p = 0,04$ ). Hier hatten 10 Personen (32 %) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter ausschließlich ein Asthma bronchiale, 15 Jugendliche (48 %) bei der Erstuntersuchung zusätzlich eine allergische Rhinitis bzw. Konjunktivitis und 6 Patienten (20 %) zeigten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zusätzlich eine atopische Dermatitis.

4 von diesen 6 Patienten, die mit einer atopischen Dermatitis belastet waren, hatten die Kombination Asthma bronchiale, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis/ Konjunktivitis, während bei 2 Patienten die Kombination Asthma bronchiale und atopische Dermatitis ohne allergische Rhinitis/ Konjunktivitis bestand (Tabelle 8).

Das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer allergischen Rhinitis/ Konjunktivitis hatte dabei weder einen protektiven noch einen belastenden Einfluß auf die Krankheitsentwicklung. Der Chi-Quadratwert für den zusätzlichen Befund einer allergischen Rhinitis/ Konjunktivitis lag mit 3,3 unter dem Signifikanzwert von 3,84 für  $p < 0,05$ .

**Tabelle 8 :** Kombination verschiedener allergischer Manifestationen bei Patienten mit Asthma bronchiale bei der Erstuntersuchung im Kindesalter, die bei der Nachuntersuchung im jugendlichen Alter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren.

| <b>Konstellation</b> | <b>nur Asthma bronchiale</b> | <b>Asthma und allergische Rhinitis/ Konjunktivitis</b> | <b>Asthma und atopische Dermatitis</b> | <b>Asthma und allergische Rhinitis/ Konjunktivitis und atopische Dermatitis</b> |
|----------------------|------------------------------|--|--|---|
| <b>Gruppe A</b>      | 3                            | 17   | 0                                      | 0   |
| <b>Gruppe B</b>      | 10                           | 15   | 2                                      | 4   |

n = 51 (Gruppe A, keine Beschwerden n = 20, Gruppe B, Beschwerden n = 31)

Chi-Quadrat = 7,9, p = 0,04

Im Gegensatz dazu stellte das Vorhandensein einer atopischen Dermatitis den entscheidenden Risikofaktor dar. Die Asthmatiker, bei denen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter noch Symptome vorhanden waren (Gruppe B, n = 31), waren in ihrer Kindheit signifikant häufiger an einer atopischen Dermatitis erkrankt (Chi-Quadrat = 4,38, p = 0,036).

Diese unterschiedliche Belastung in den beiden Gruppen fand sich nicht nur in der Kindheit, sie setzte sich auch ins Erwachsenenalter fort: kein einziger Patient der Gruppe A hat im Laufe der Zeit eine atopische Dermatitis entwickelt. Im Gegensatz dazu stieg ihr Anteil in

der Gruppe B von ursprünglich 6 Personen (20 %) im Kindesalter auf 10 Personen (33 %) im Erwachsenenalter (Tabelle 9).

**Tabelle 9 :** Kombination verschiedener allergischer Manifestationen bei Patienten mit Asthma bronchiale bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter, die im jugendlichen Alter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren.

| <b>Konstellation</b> | <b>nur<br/>Asthma<br/>bronchiale</b> | <b>Asthma und<br/>allergische<br/>Rhinitis/<br/>Konjunktivitis</b> | <b>Asthma und<br/>atopische<br/>Dermatitis</b> | <b>Asthma und<br/>allergische Rhinitis/<br/>Konjunktivitis<br/>atopische Dermatitis</b> |
|----------------------|--------------------------------------|--|--|---|
| <b>Gruppe A</b>      | 11                                   | 9  | 0  | 0   |
| <b>Gruppe B</b>      | 10                                   | 11   | 2  | 8   |

n = 51 (Gruppe A, keine Beschwerden n = 20, Gruppe B, Beschwerden n = 31)

Chi-Quadrat = 8,0, p = 0,04

Auch hier spielte die allergische Rhinitis/ Konjunktivitis keine determinierende Rolle für die Krankheitsentwicklung (Chi-Quadrat lag mit 1,3 unter 3,84 für  $p < 0,05$ ).

Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand jedoch bezüglich der Häufigkeit einer atopischen Dermatitis. Sie kam auch im Erwachsenenalter in der Gruppe der Patienten mit noch bestehender Asthmasymptomatik signifikant häufiger vor (Chi-Quadrat = 8,0,  $p = 0,04$ ).

### **3.2. Einfluß von Zahl und Art allergischer Sensibilisierungen auf den Verlauf des Asthma bronchiale**

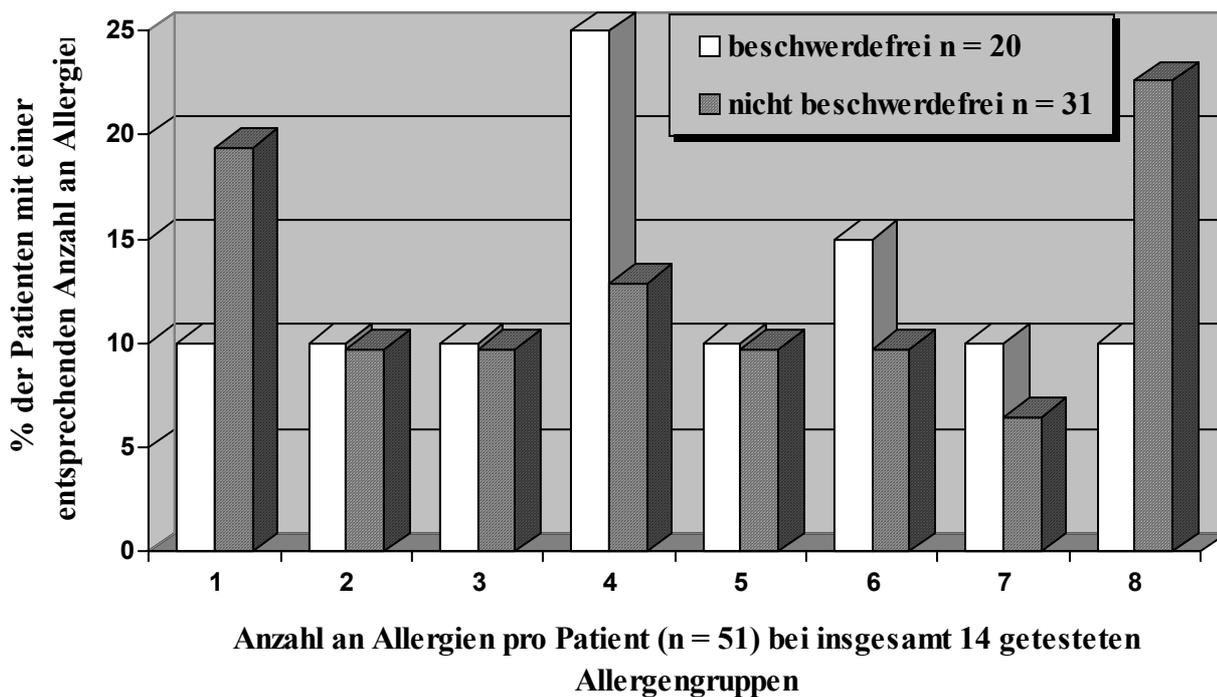
Die durchschnittliche Gesamtzahl der im Prick-Hauttest positiv reagierenden Allergene war bei der Erstuntersuchung im Kindesalter in beiden Gruppen gleich.

Die Prick-Hauttestreaktion zeigte einen Median von 4 mit einer Standardabweichung von 2,14 für Personen, die mittlerweile beschwerdefrei waren (Gruppe A, n = 20). Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter noch Symptome hatten (Gruppe B, n = 31) lag der Median bei der Erstuntersuchung in ihrer Kindheit ebenfalls bei 4 und die Standardabweichung bei 2,6.

Von den 14 verwendeten Testlösungen (A 1 Ei, Milch, A 2 Nüsse, A 3 Gräser-, A 4 Baum-, A 5 Kräuter-, A 6 Roggenpollen, A 7 Schimmelpilz, A 8 Baumwollflocke, A 9 Hausstaubmilbe, A 10 Hunde-, A 11 Pferdehaare/-schuppen, A 12 Gänsefedern, A 13 Kaninchen-, A 14 Katzenhaare/-schuppen) reagierten in beiden Gruppen die Patienten auf mindestens 1 und auf höchstens 8 Allergenextrakte positiv (Abbildung 3).

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Anzahl an Allergien pro Patient (Chi-Quadrat = 3,268, p = 0,8591) bei der Erstuntersuchung im Kindesalter (Abbildung 3).

**Abbildung 3 :** Anzahl allergischer Sensibilisierungen im Prick-Hauttest bei Patienten mit Asthma bronchiale, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Erhebung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter. Insgesamt wurden 14 Allergengruppen getestet.



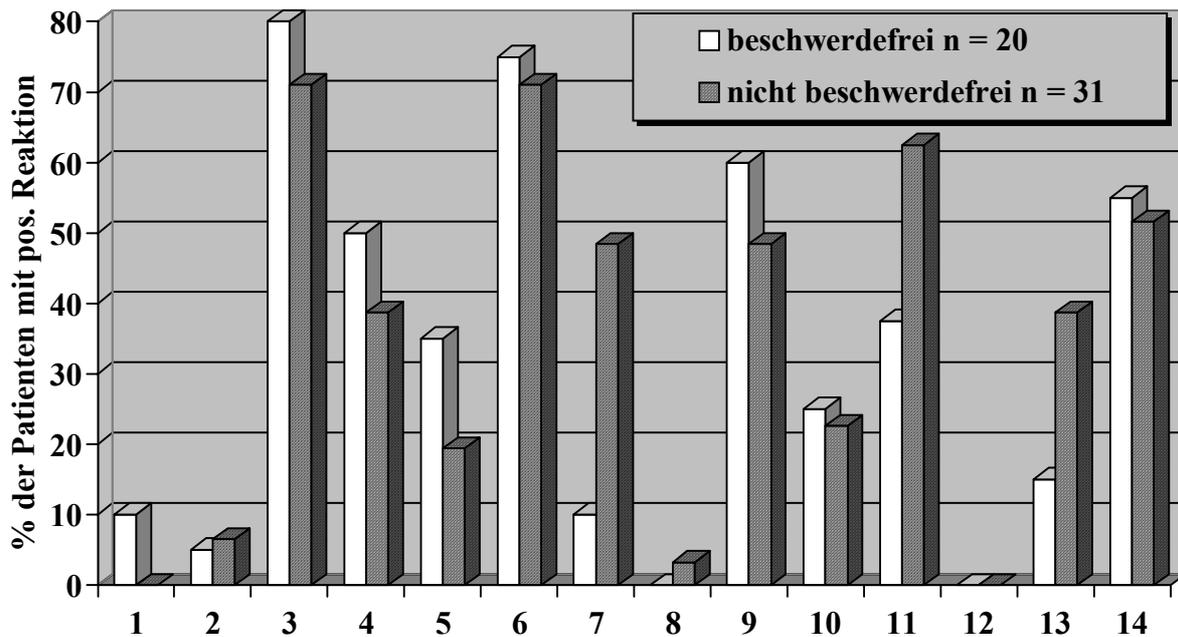
Bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter waren in der Gruppe A in 7 Fällen (35 %) ehemals allergischer Patienten weniger Allergien nachweisbar. In einem Fall (5 %) war eine neue Reaktion auf ein Allergen hinzugekommen. In der Gruppe B hatte die Anzahl der positiven Reaktionen bei drei Patienten (10 %) abgenommen, bei 8 Personen (26 %) jedoch zugenommen.

Tendenziell fiel auf, daß Individuen in Remission eher eine Abnahme von Allergien, noch erkrankte Jugendliche eher eine Zunahme zeigten.

Die Zahl der Asthmapatienten, die zehn Jahre nach der Erstuntersuchung gegen mehr bzw. weniger Allergene eine Sensibilisierung zeigten, war jedoch in beiden Gruppen zu klein, um eine statistische Signifikanz zu ermitteln (Chi-Quadrat = 6,97,  $p = 0,5399$ ). Der Median der Gruppe A lag in der Nachuntersuchung bei 4 Allergenen (+/- 1,9) und der Gruppe B bei 5 (+/- 2,6). Die Bandbreite der reagierenden Testlösungen lag entsprechend immer noch zwischen 1 und 8 Allergenextrakten bei beschwerdefreien Personen (Gruppe A) und zwischen 1 und 9 bei immer noch erkrankten Asthmatikern (Gruppe B).

Ein eindeutiger Unterschied bestand allerdings bezüglich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Allergene pro Person, wie Abbildung 4 zeigt.

**Abbildung 4 :** Anzahl allergischer Sensibilisierungen im Prick-Hauttest bei Personen mit Asthma bronchiale, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Erhebung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jugendalter. Insgesamt wurden 14 Allergenextrakte getestet.



**Allergenextrakte A1-A14: A1 Ei, Milch, A2 Nüsse, A3 Gräser-, A4 Baum-, A5 Kräuter-, A6 Roggenpollen, A7 Schimmelpilze, A8 Baumwollflocke, A9 Hausstaubmilbe, A10 Hunde-, A11 Pferdehaare/-schuppen, A12 Gänsefedern, A13 Kaninchen-, A14 Katzenhaare/-schuppen**

Es zeigte sich, daß eine allergische Sensibilisierung gegen Schimmelpilzextrakt (Testlösung A 7) eindeutig einen negativ belastenden Faktor für die Krankheitsentwicklung darstellte:

Die Asthmatiker, die in der adulten Phase noch erkrankt waren (Gruppe B), hatten in ihrer Kindheit im Vergleich zu den im Erwachsenenalter symptomfreien Personen (Gruppe A) signifikant häufiger eine Schimmelpilzallergie (Chi-Quadrat = 8,06, p = 0,0045).

Nur zwei Personen der Gruppe A (10 %) hatten ursprünglich bei der Erstuntersuchung im Kindesalter eine positive Reaktion auf diesen Allergenextrakt. In der Gruppe B hingegen bestand eine Sensibilisierung bei 15 Kindern (48,7 %), so daß fast jeder zweite Patient in seiner Kindheit davon betroffen war.

Die übrigen Testlösungen (A 1 Ei, Milch, A 2 Nüsse, A 3 Gräser-, A 4 Baum-, A 5 Kräuter-, A 6 Roggenpollen, A 8 Baumwollflocke, A 9 Hausstaubmilbe, A 10 Hunde-, A 11 Pferdehaare/-schuppen, A 12 Gänsefedern, A 13 Kaninchen-, A 14 Katzenhaare/-schuppen) zeigten in ihrer Häufigkeitsverteilung pro Person bei der Erstuntersuchung in der Kindheit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### **3.3. Einfluß verschiedener Lungenfunktionsparameter auf den Verlauf des Asthma bronchiale**

Wie die vorliegende Messung der Lungenfunktion ergab, ließ sich in den Lungenfunktionsparametern bei der Erstuntersuchung in der Kindheit ein prädiktiver Wert für den späteren Verlauf der Erkrankung nachweisen.

So lag der Quotient FEV 1/ VC in der Gruppe A (im Erwachsenenalter gesunde Personen) mit einem Mittelwert von 96,6 % (+- 12,7 %) bei der Erstuntersuchung im Kindesalter signifikant höher ( $p < 0,0391$ ) als in der Gruppe B (im Erwachsenenalter weiterhin erkrankte Personen), wo er nur 89,3 % (+- 11,6 %) erreichte (Tabelle 10).

Gleichzeitig fand sich in den übrigen Lungenfunktionsparametern zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied: Sowohl die Vitalkapazität (VC) mit  $p = 0,23$ , als auch der FEV 1-Wert mit  $p = 0,94$ , sowie der peak expiratory flow (PEF) mit  $p = 0,52$  und der Atemwegswiderstand (R) mit  $p = 0,37$  waren in der Kindheit zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht unterschiedlich ausgefallen.

**Tabelle 10 :** Individuelle Mittelwerte, Standardabweichung und 95 % des Konfidenzintervalls für die Lungenfunktionsparameter von Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter.

**Gruppe A , n = 20  
im Erwachsenenalter beschwerdefrei**

| <b>Lungenfunktionswerte bei Erstuntersuchung im Kindesalter</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>95 % - Konfidenzintervall</b> |
|---|-------------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>FEV 1/ VC %</b>  | 96,6 %            | 12,7 %                    | 90,1 % - 103,2 %                 |
| <b>FEV 1 %</b>  | 84,0 %            | 19,5 %                    | 74,0 % - 94,0 %                  |
| <b>VC %</b>   | 86,3 %            | 13,5 %                    | 79,3 % - 93,2 %                  |
| <b>PEF %</b>  | 79,2 %            | 16,5 %                    | 69,3 % - 89,2 %                  |
| <b>R % (oszill)</b>   | 95,9 %            | 32,9 %                    | 77,6 % - 114,1 %                 |

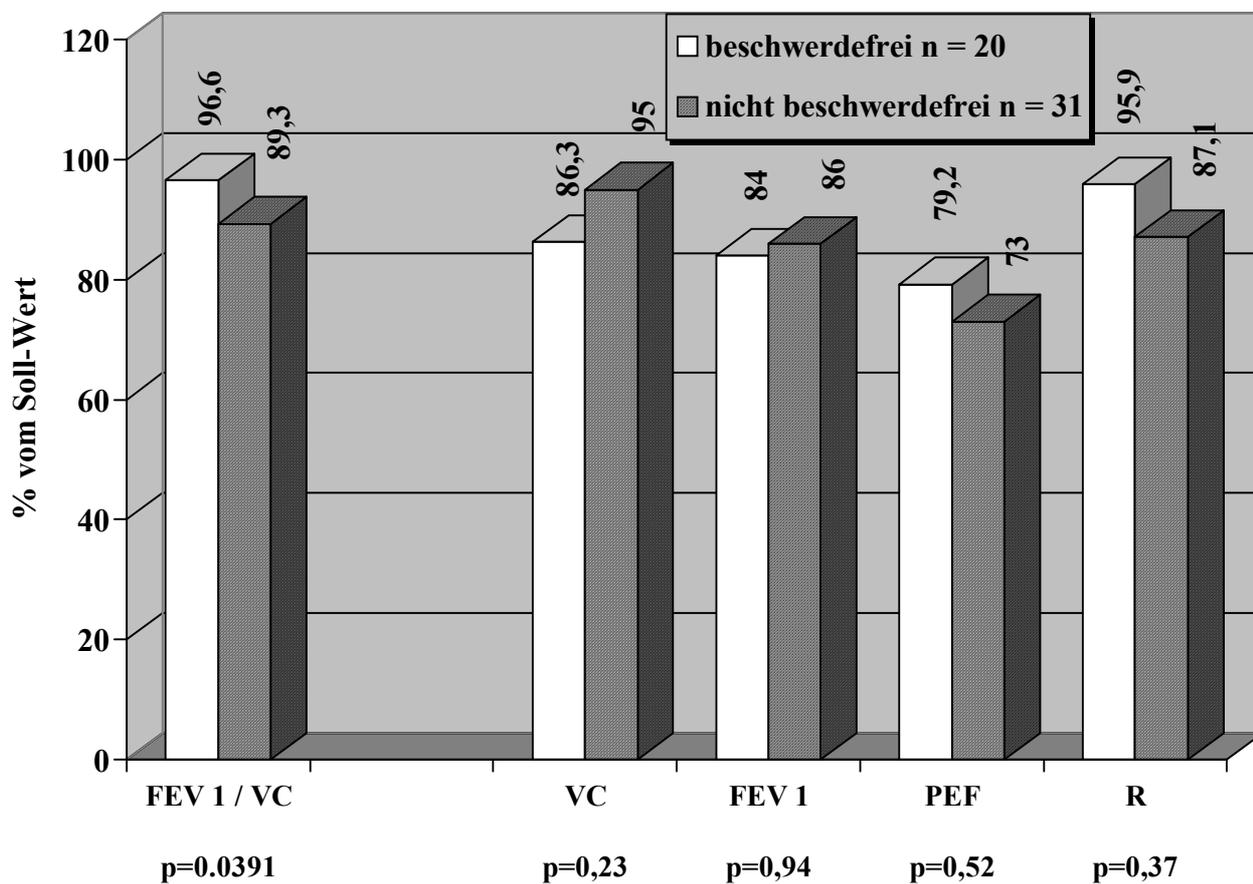
**Gruppe B , n = 31**  
**im Erwachsenenalter nicht beschwerdefrei**

| <b>Lungenfunktionswerte bei Erstuntersuchung im Kindesalter</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>95 % - Konfidenzintervall</b> |
|---|-------------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>FEV 1/ VC %</b>  | 89,3 %            | 11,6 %                    | 83,7 % - 94,9 %                  |
| <b>FEV 1 %</b>  | 86,0 %            | 15,6 %                    | 78,6 % - 93,2 %                  |
| <b>VC %</b>   | 95,0 %            | 12,4 %                    | 89,3 % - 100,6 %                 |
| <b>PEF %</b>  | 73,0 %            | 12,6 %                    | 65,4 % - 80,6 %                  |
| <b>R % (oszill)</b>   | 87,1 %            | 24,3 %                    | 76,9 % - 97,4 %                  |

Der bei der Erstuntersuchung bestehende signifikante Unterschied des Quotienten FEV 1/ VC zwischen den zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung beschwerdefreien (Gruppe A) und nicht beschwerdefreien asthmatischen Patienten (Gruppe B) scheint insbesondere ein differenzierendes Merkmal zu sein, da ansonsten kein signifikanter Unterschied zwischen Vitalkapazität (VC), Ein-Sekunden-Kapazität (FEV 1), peak-flow (PEF) und Atemwegwiderstand (R) zwischen beiden Gruppen in der Kindheit bestand (Abbildung 5).

Der Schweregrad des Asthma bronchiale zwischen den beiden Gruppen, damit auch die Homogenität der Gruppen, war somit primär bei der Erstuntersuchung im Kindesalter identisch.

**Abbildung 5 :** Mittelwerte der Lungenfunktionsparameter bei asthmatischen Patienten im Kindesalter, die als Jugendliche entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter, wobei den einzelnen Lungenfunktionswerten die jeweiligen p-Werte zugeordnet sind.



Um zu untersuchen, ob der Unterschied im Kindesalter in den Werten des FEV 1/ VC-Quotienten sensitiv bzw. spezifisch für die Vorhersage des Krankheitsverlaufes beider Gruppen

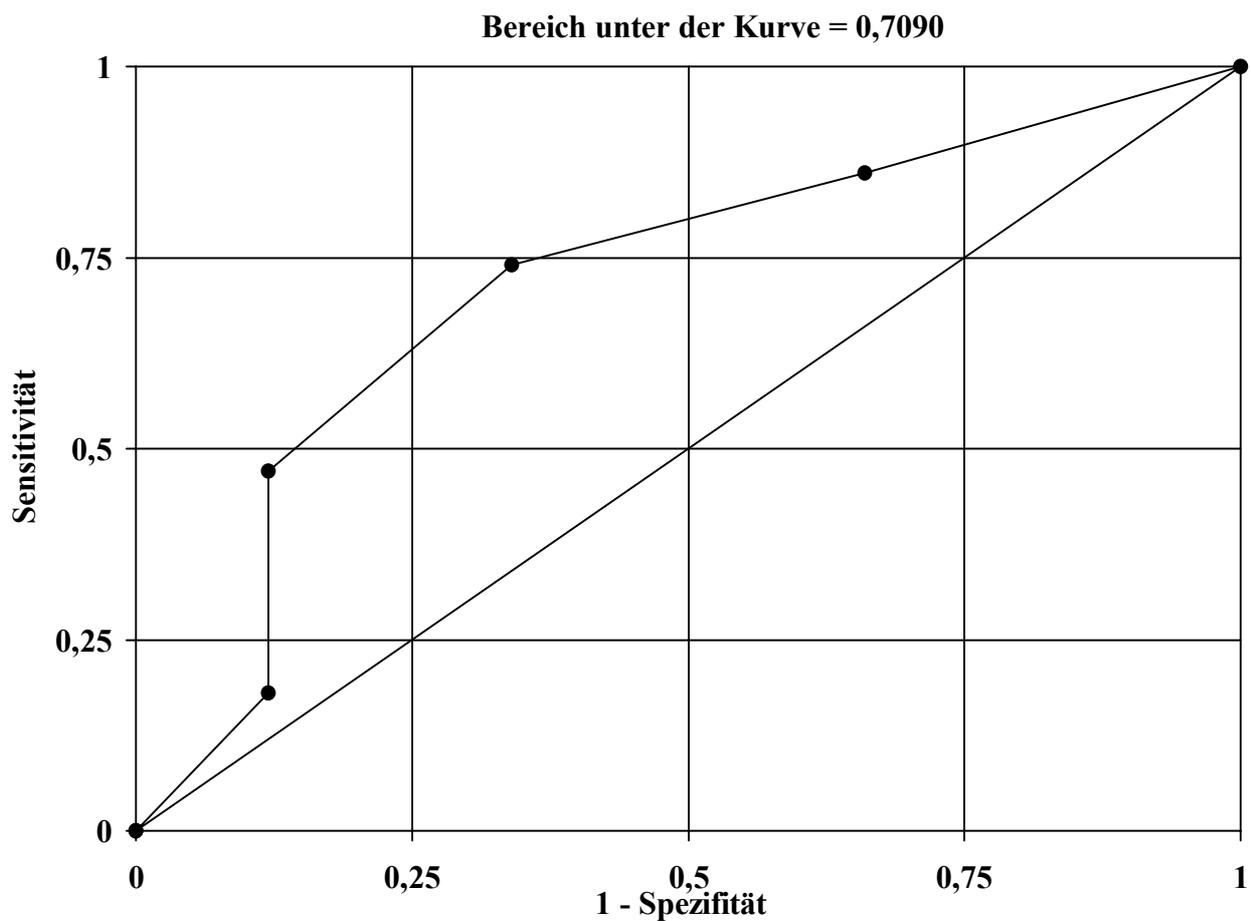
war ( $\chi^2 = 4,26$ ,  $p = 0,0391$ ), erfolgte in der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter eine Sensitivitäts- und Spezifitätsbeurteilung.

Für die dafür benötigte ROC-Kurve (Receiver Operation Characteristic) konnten 4 Cut-Points gezogen werden, wodurch sich 5 Klassen bildeten (Abbildung 6):

- 1.) In der ersten Kategorie lagen Werte kleiner 80 %.
- 2.) Die zweite Gruppe umfaßte Werte zwischen 80 % und 85 %.
- 3.) Die dritte Klasse beinhaltete Quotienten von 85 % bis 93 %.
- 4.) Die vierte Spanne lag zwischen 93 % und 105 %.
- 5.) Die letzte Einheit bildeten schließlich Werte, die mehr als 105 % erreichten.

Die ROC-Kurve bildete mit ihren 4 Cut-Points die dazugehörigen 5 Klassen. In dieser Konstellation zeigte der FEV1/ VC-Quotient von 93 % eine Sensitivität von fast 75 % bei einer gleichzeitigen Spezifität von fast 70 %.

**Abbildung 6 :** ROC-Kurve (Receiver Operation Characteristic) für die Sensitivitäts- und Spezifitätsbeurteilung des FEV1/ VC-Quotienten für die Vorhersage des Krankheitsverlaufes eines Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Jugendalter.



Der prädiktive Aussagewert des Quotienten FEV 1/ VC bestätigte sich auch in den Lungenfunktionswerten im Erwachsenenalter, wobei das Signifikanzniveau sogar von  $p < 0,0391$  auf  $p < 0,0228$  anstieg: die Gruppe A zeigte in der adulten Phase einen FEV 1/ VC - Wert von 103,6 % (+- 14,0 %), die Gruppe B hingegen nur von 93,3 % (+- 14,0 %) (Tabelle 11).

Zusätzlich fand sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0076$ ) in der Ein-Sekunden-Kapazität (FEV 1) für beide Gruppen: Die Personen, die angaben seit zwei Jahren völlig beschwerdefrei zu sein, hatten auch einen hohen FEV1-Wert von durchschnittlich 108,8 % (+- 12,0 %). Die nicht beschwerdefreien Patienten erreichten hingegen nur einen Wert von 93,8 % (+- 14,0 %) (Tabelle 11).

**Tabelle 11 :** Mittelwerte der Lungenfunktionsparameter von Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jugendalter.

**Gruppe A, n = 20**  
**im Erwachsenenalter beschwerdefreie Personen**

| <b>Lungenfunktionswerte der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>95 % - Konfidenzintervall</b> |
|--|-------------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>FEV 1/ VC %</b>   | 103,6 %           | 8,2 %                     | 99,7 % - 107,5 %                 |
| <b>FEV 1 %</b>   | 108,8 %           | 12,0 %                    | 103,2 % - 114,4 %                |
| <b>VC %</b>  | 105,2 %           | 9,5 %                     | 100,8 % - 109,6 %                |
| <b>PEF %</b>   | 105,1 %           | 27,6 %                    | 92,2 % - 118,0 %                 |
| <b>R % (body)</b>  | 135,5 %           | 53,9 %                    | 107,7 % - 163,2 %                |

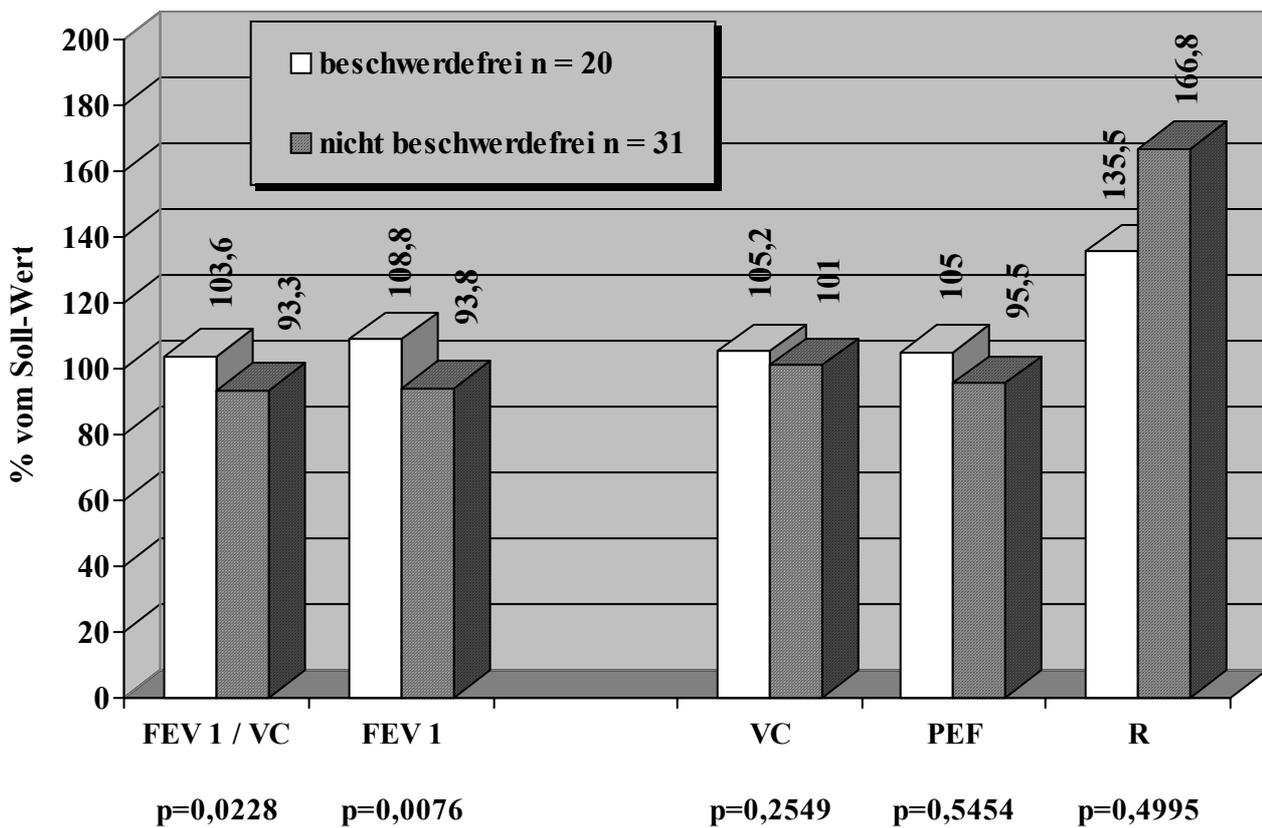
**Gruppe B , n = 31**  
**im Erwachsenenalter nicht beschwerdefreie Personen**

| <b>Lungefunktionswerte der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>95 % - Konfidenzintervall</b> |
|---|-------------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>FEV 1/ VC %</b>  | 93,3 %            | 12,7 %                    | 88,6 % - 97,9 %                  |
| <b>FEV 1 %</b>  | 93,8 %            | 14,0 %                    | 88,7 % - 99,0 %                  |
| <b>VC %</b>   | 101,0 %           | 10,3 %                    | 97,2 % - 104,7 %                 |
| <b>PEF %</b>  | 95,5 %            | 13,8 %                    | 90,5 % - 100,6 %                 |
| <b>R % (body)</b>   | 166,8 %           | 120,8 %                   | 122,5 % - 211,1 %                |

Auch die übrigen Lungenfunktionsparameter wie der PEF und der Atemwegswiderstand R konnten zwischen beschwerdefreien und nicht beschwerdefreien Patienten differenzieren und waren somit in der Lage, die subjektiven Angaben in der Nachuntersuchung zu bestätigen. Aufgrund einer relativ großen Streuung ließen sich jedoch für PEF (peak expiratory flow) und R (Atemwegswiderstand) keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

In der folgenden Abbildung 7 sind die Unterschiede in den spirometrischen bzw. bodyplethysmographischen Untersuchungen aus den Lungenfunktionsprüfungen, die sich bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter ergaben, für beide Gruppen graphisch zusammengefaßt.

**Abbildung 7 :** Mittelwerte der Lungenfunktionsdaten von Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jugendalter mit ihren jeweiligen p-Werten.



## **4. Diskussion**

### **4.1. Allgemeines**

Es gibt eine Reihe von Hinweisen, die zeigen, daß die Prävalenz und die Inzidenz des Asthma bronchiale in den westlichen Ländern in den letzten Jahren um ein erhebliches zugenommen haben. Dabei scheint die Zunahme insbesondere Kinder und junge Jugendliche, nicht jedoch Erwachsene zu betreffen (37). Diese Unterschiede lassen die Frage aufkommen, inwieweit eine Progression des Asthma bronchiale vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter gegeben ist und welche Formen bzw. welche Faktoren schließlich für den Übergang eines kindlichen Asthma bronchiale in ein Erwachsenen-Asthma verantwortlich und prädiktiv sind.

In einer retrospektiven Studie sollte versucht werden, für das in der Kinderpoliklinik der LMU München in einem Zeitraum von 10 Jahren untersuchte Kollektiv mit der Frage nachzugehen, was möglicherweise Faktoren für die Vorhersage über den Verlauf des Asthma bronchiale sind. Patienten mit einem definierten allergischen Asthma bronchiale, die vor 10 Jahren aufgrund der Anamnese, eines Allergietests und einer Lungenfunktionsprüfung als Asthmapatienten eingestuft waren, wurden 10 Jahre später zu einer Nachuntersuchung einbestellt. Von den 51 Patienten, die sich schließlich zu einer Nachuntersuchung einfanden, konnten einige prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale vom Kindes- in das Jugendalter ermittelt werden.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe A (n = 20) umfaßte die Personen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung über 2 Jahre hinweg keinerlei Asthmasymptome mehr gehabt und auch keinerlei Medikation benötigt hatten, während in der Gruppe B (n = 31) nach wie vor Asthmasymptome vorhanden waren, die einer Medikation bedurften.

Die Personen, die im Erwachsenenalter unter keinem Asthma mehr litten, waren in der Kindheit seltener mit einer atopischen Dermatitis belastet ( $p = 0,036$ ), zeigten seltener eine

Schimmelpilzallergie ( $p = 0,0045$ ) und hatten einen höheren Quotienten FEV1/ VC ( $p = 0,0391$ ).

Beide Gruppen wurden dabei in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell auf Störgrößen überprüft. Hierbei zeigte sich, daß die 3 prädiktiven Charakteristika in beiden Gruppen weder durch die Geschlechtsverteilung noch durch das Alter bei Krankheitsbeginn beeinflußt wurden (Tabelle 12).

Bei Ermittlung der Odds-Ratio (OR), die für die einzelnen Variablen bei einem Wert von  $> 1$  den Hinweis auf einen entsprechenden Risikofaktor für den Übergang eines Asthma bronchiale vom Kindes- in das Jugend- und Erwachsenenalter darstellt, zeigte sich für eine atopische Dermatitis ein Wert von 10,45 und für eine Schimmelpilzallergie ein Wert von 37,2. Für den Quotienten FEV1/ VC ergab sich eine Odds-Ratio von 0,898 pro 1 % - Zunahme in diesem Wert.

Speziell für die kontinuierliche Variable FEV 1/ VC fällt auf, daß  $p$  unter 0,05 liegt ( $p = 0,0391$ ). Dies bedeutet, daß ein statistischer Trend vorliegt. Damit wird der prognostische Faktor um so größer, je größer der Wert dieser Variablen ist.

**Tabelle 12:** Ermittlung der Odds-Ratio (OR) für die Vorhersage des Verlaufs eines Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Jugendalter für den Lungenfunktionaparameter FEV 1 zu VC im Kindesalter, für eine atopische Dermatitis im Kindesalter sowie für eine Schimmelpilzallergie im Kindesalter.

Eine Odds-Ratio (OR)  $< 1$  bedeutet, daß der entsprechende Faktor als protektiv, eine Odds-Ratio (OR)  $> 1$ , daß der entsprechende Faktor als Risikofaktor für den Übergang eines Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter gilt.

| <b>Variable</b>                               | <b>OR</b> | <b>p</b> | <b>95 % KI</b> |
|---|-----------|----------|----------------|
| <b>FEV 1/ VC<br/>(pro 1 % -<br/>Zunahme)</b>  | 0,898     | 0,0391   | 0,81 – 0,99    |
| <b>Dermatitis<br/>(ja / nein)</b>             | 10,45     | 0,036    | 0,604 - 107    |
| <b>Schimmelpilz-<br/>Allergie (ja / nein)</b> | 37,2      | 0,0045   | 2,63 - 527     |

OR < 1 = protektiver Faktor

OR > 1 = Risikofaktor

#### **4.2. Patientenauswahl**

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten waren in sich relativ homogen, insofern als sie alle zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter den Nachweis einer allergischen Sensibilisierung hatten.

Ferner gehörten die Patienten einer ganz engen Altersgruppe an. Bei einem mittleren Alter von 8 Jahren in der Erstuntersuchung waren 95 % der Personen im Bereich zwischen 6. und 9. Lebensjahr. Ebenso eng ist das Altersintervall bei Krankheitsbeginn. Bei einem Mittelwert von 5,3 Jahren fallen auch hier 95 % der Kinder in den Bereich zwischen 4. und 7. Lebensjahr. Noch

enger ist sogar die Spanne des Beobachtungszeitraumes. Der liegt für wiederum 95 % der Personen exakt bei 10 Jahren. Damit war auch für die Nachuntersuchung im Erwachsenenalter die Möglichkeit gegeben, eine beinahe spezifische Altersgruppe zu analysieren. Bei einem mittleren Alter von 18 Jahren waren wiederum 95 % der Personen in dem engen Bereich zwischen 16. und 19. Lebensjahr.

Ebenso deckt sich der Anteil an gesunden Personen im Erwachsenenalter, der hier etwa ein Drittel des Ausgangskollektivs darstellte, vollkommen mit den in der Literatur beschriebenen Angaben (20).

Auch die leider an Asthma verstorbenen Kinder (2 %) lagen anteilmäßig in dem sonst beobachteten Bereich. Jönsson (20) z. B. untersuchte 123 Patienten im Alter von 5 bis 15 Jahren über einen Zeitraum von 23 bis 31 Jahren hinweg. Er beschrieb dabei, daß 3 Patienten (2,4 %) im Kindesalter an Asthma verstarben.

Das hier beschriebene Patientengut war nicht nur aus einer klar abgegrenzten Asthmaform aufgebaut (allergische Beschwerdeinduktion) und auf eine enge Altersgrenze konzentriert, sondern entsprach auch mit seiner Geschlechtsverteilung von 3:2 Männern im Vergleich zu Frauen einer typischen und repräsentativen Population von allergischen Asthmapatienten.

In den meisten Studien (36, 48, 49, 50, 51) wird hier allerdings nicht differenziert, obwohl gerade Zusammenhänge zwischen Allergiestatus und Lungenfunktion untersucht werden. Um Ergebnisse nicht zu verfälschen, ist in dieser Studie eine klar definierte und konkrete Form der Erkrankung, nämlich das allergisch induzierte Asthma bronchiale untersucht worden.

Dies erscheint insofern wichtig, als sich das Asthma bronchiale unter anderem in ein allergisch- und infekt-getriggertes bzw. durch Anstrengung auslösbares Krankheitsbild unterscheiden läßt. So gibt es also Patienten, die zwar bei entsprechendem Allergenkontakt Atemnot bekommen, aber andererseits unter Allergenkarenz auch bei größter Anstrengung bzw. bei schlimmsten Infektionen niemals über Beschwerden klagen.

Auf der anderen Seite sind Personen, die zwar keinerlei Allergien haben, bei Anstrengung aber mit schlimmsten asthmatischen Beschwerden kämpfen müssen.

Entsprechend finden sich Patienten, die weder Überempfindlichkeitsreaktionen gegen irgendwelche Allergene haben, noch bei Anstrengung Atemnot bekommen, doch bei Infektionen heftigst an Asthmabeschwerden leiden.

Es zeigt sich also, daß ein gesamtasthmatisches Kollektiv aus eigentlich ganz unterschiedlichen Patienten zusammengesetzt sein kann. So waren auch in diesem ursprünglichen Gesamtpatientengut (alle Asthmapatienten der Kinderpoliklinik der LMU München aus den Jahren 1981 bis 1991) insgesamt 223 Personen (39 %) von einer Form eines nichtallergisch induzierten Asthma betroffen.

Innerhalb dieser Gruppe zeigte eine weitere Differenzierung, daß neben den 131 Personen, die sowohl ein allergisches als auch ein nichtallergisches Asthma hatten, insgesamt 92 Personen (16 %) ausschließlich an einem Infekt- und/ oder Anstrengungsasthma litten. Diese Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden, zeigten keine auf Allergenkontakt zurückzuführende Symptomatik. Selbst bei z. T. durchgeführten Provokationstests ließ sich kein Asthmaanfall auslösen, obwohl die entsprechenden Allergene im Prick-Hauttest teilweise sogar positive Reaktionen zeigten.

Untersuchungen, die die Rolle von Histamin und Noradrenalin beim allergischen Asthma und beim Anstrengungsasthma analysierten, zeigten deutliche Unterschiede. Kinder mit Anstrengungsasthma hatten bei laufbedingter Bronchokonstriktion einen exzessiven Anstieg des Serumnoradrenalins bei normalem Serumhistamin. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei der allergenbedingten Bronchokonstriktion ein Histamin-, nicht jedoch ein Noradrenalinanstieg (46, 47).

Kinder, die ausschließlich ein Anstrengungsasthma haben, zeigen folglich eine Gleichgewichtsstörung des autonomen Nervensystems, wohingegen das Histamin mit seiner Hauptmediatorfunktion der Allergie keine Rolle zu spielen scheint.

Bei vielen in der Literatur beschriebenen Studien (36, 48, 49, 50, 51) klafften zum einen die Alterswerte für die einzelnen untersuchten Patientenpopulationen sehr weit auseinander,

zum anderen wurden Personen einbezogen, bei denen ganz unterschiedliche pathogenetische Faktoren (allergisch/ nichtallergisch) zur Auslösung und Unterhaltung obstruktiver Episoden, insbesondere im Kleinkindalter, beteiligt waren.

Aufgrund von Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Martinez (31), der ein großes Patientenkollektiv prospektiv untersucht hat, kann angenommen werden, daß bei einem Teil der Kinder mit rezidivierenden Atemwegsobstruktionen aufgrund einer Enge der Atemwege die Episoden nach dem dritten Lebensjahr verschwinden. Dagegen sind solche Kinder, die entweder eine Persistenz der Episoden über das dritte Lebensjahr hinaus behalten bzw. die erst nach dem dritten Lebensjahr mit einer rezidivierenden obstruktiven Atemwegssymptomatik beginnen, Kandidaten für die Entwicklung einer Allergie und damit eines Asthma bronchiale. Möglicherweise ist auch eine Abnahme in der Prävalenz des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter darauf zurückzuführen, daß in vielen Studien unter die Gruppe der asthmatischen Kinder, auch solche Patienten subsummiert wurden, die speziell im Rahmen rezidivierender viraler Infektionen eine obstruktive Symptomatik entwickelten, ohne jedoch eine Allergie zu haben.

Eine Reihe von Studien läßt vermuten, daß virusassoziierte obstruktive Episoden im Kleinkindalter eine bessere Prognose haben, als solche, die durch eine Allergie bedingt sind. Möglicherweise läßt sich daraus auch ableiten, daß allergisch bedingte obstruktive Bronchitiden im Kleinkind- und frühen Schulalter in eine spätere schwerere Symptomatik übergehen und daß dieses Kollektiv möglicherweise die Gruppe von Patienten darstellt, die auch im Erwachsenenalter ein Asthma bronchiale behalten (38). Diese Vermutung läßt sich aufgrund der vorliegenden Untersuchung auch bestätigen, da von den zur Untersuchung gekommenen 51 Jugendlichen, die im Kleinkindalter ein allergisches Asthma bronchiale hatten, nur 20 (39 %) keine Symptome mehr aufwiesen, während 31 (61 %) stattdessen immer noch unter asthmatischen Symptomen litten.

### **4.3. Einfluß zusätzlicher atopischer Erkrankungen auf den Verlauf des Asthma bronchiale**

Aus der vorliegenden Untersuchung an einem kleinen, aber homogenen, altersgleichen Kollektiv mit allergischem Asthma bronchiale ließ sich zudem nachweisen, daß die Patienten, die auch im Erwachsenenalter noch ein Asthma bronchiale hatten, signifikant häufiger ( $p = 0,036$ ) im Kindesalter auch an einer atopischen Dermatitis litten. Einige Literaturdaten, die die atopische Dermatitis in die Untersuchung prädiktiver Risikofaktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale einschlossen, bestätigten die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen.

Kaplan und Mascie-Taylor (24) beobachteten englische Kinder von der Geburt bis zum 16. Lebensjahr. Sie stellten fest, daß asthmatische Patienten, die auch von einer atopischen Dermatitis betroffen waren, signifikant länger an Asthma bronchiale erkrankt waren.

Kokkonen (27) bestätigte ebenfalls den negativen Einfluß der atopischen Dermatitis für Asthmapatienten. Er beschrieb bei einem finnischen Patientengut von 78 Kindern eine zusätzliche Belastung mit einem endogenen Ekzem als einen hohen Risikofaktor für eine schlechte Prognose.

Zwischen Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis scheint jedoch auch ein gegenseitiger Einfluß zu existieren. Kissling und Wüthrich (26) stellten bei 66 schweizer Kindern fest, daß Asthma bronchiale den Verlauf einer atopischen Dermatitis negativ beeinflusste. Mittels einer Fragebogenuntersuchung beobachteten sie bei 23-jährigen Personen eine längere Persistenzquote und einen hartnäckigeren Verlauf für das endogene Ekzem, wenn gleichzeitig ein Asthma bronchiale vorlag.

Im Gegensatz zu anderen atopischen Manifestationen, wie der allergischen Konjunktivitis bzw. allergischen Rhinitis, scheint somit die atopische Dermatitis eine Sonderstellung in der Risikobelastung allergischer Patienten mit Asthma bronchiale zu sein.

#### **4.4. Einfluß von Zahl und Art allergischer Sensibilisierungen auf den Verlauf des Asthma bronchiale**

Die Zahl der allergischen Sensibilisierungen scheint keine Rolle zu spielen, da in der Kindheit die Patienten beider Gruppen, also die, die noch Symptome im jugendlichen Alter hatten (Gruppe B) und die, die keine Symptome mehr hatten (Gruppe A), im Mittel gegenüber 4 Allergenen positive Reaktionen aufgewiesen hatten, wobei jeweils mindestens 1 und höchstens 8 Sensibilisierungen vorlagen. Während der Pubertätsphase fällt auf, daß gesunde Personen eher Überempfindlichkeitsreaktionen verlieren und weiterhin erkrankte Patienten eher neue hinzu bekommen. Die Anzahl der Asthmatiker, die dieses Phänomen zeigten, war aber zu gering, um eine statistische Signifikanz zu bewirken.

Die vorliegenden Daten zeigen, daß Hinweise für positive allergische Sensibilisierungen, wie sie sich im Haut-Pricktest darstellten, keine Aussage über die Ausprägung der Erkrankung Asthma bronchiale oder gar des Schweregrades gestatten, da auch die Patienten, die im jugendlichen Alter keine Symptome mehr aufwiesen, immer noch positive allergische Sensibilisierungen im Haut-Pricktest zeigten. Diese Befunde sind in Übereinstimmung mit Literaturdaten von anderen Autoren, die über lange Zeiträume bei allergischen Patienten mit Asthma bronchiale eine Persistenz allergischer Sensibilisierungen nachwiesen.

Jönsson (20) untersuchte 1992 im Rahmen einer Nachuntersuchung 31 Asthmapatienten. Er stellte nach einer Follow-up-Phase von 23 bis 31 Jahren pro Patienten fest, daß sich ihr Allergiestatus nicht verändert hatte. Dies traf sowohl für mittlerweile gesunde wie auch für noch erkrankte Patienten zu.

Settipane (52) beobachtete 1994, daß von 84 Asthmapatienten selbst nach einem Zeitraum von 23 Jahren 51 Personen (= 61 %) immer noch positive Reaktionen im Prick-Hauttest zeigten, obwohl sie keinerlei Asthmasymptome mehr hatten.

Weiss (58) bemerkte in seiner Studie sogar eine Zunahme der Allergiereaktionen mit steigendem Alter. Er fand dabei einen Gipfel bei 20 Jahren. Erst danach beobachtete er wieder ein Absinken der Sensibilisierungen.

Auch Roorda (48, 50) bestätigte an 146 Asthmapatienten, daß der Allergiestatus im Kindes- und Erwachsenenalter gleich waren. Ebenso hier hatten selbst gesunde Personen bis ins Alter von 25 bis 34 Jahren immer noch positive Prick-Hautreaktionen, obwohl sie sich bereits seit der Pubertät in Remission befanden. Erst danach beobachtete er eine Abnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß beschwerdefreie Personen durchaus positive Prick-Hautreaktionen zeigen können. Die Bereitschaft der Bronchialschleimhaut allergisch zu reagieren kann schon abgelegt sein, während das entsprechende Allergen an der Haut immer noch seine ehemalige Krankheitsbedeutung signalisiert, ohne dabei für eine aktuelle Beschwerdesymptomatik relevant zu sein.

Offenbar kommt jedoch einer Schimmelpilzallergie eine prognostische Bedeutung für den Übergang eines Asthma bronchiale von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter zu ( $p = 0,0045$ ).

In den meisten Studien zur Prognose des Asthma bronchiale wurden bei der Testung allergischer Sensibilisierungen Schimmelpilze nicht ausgetestet, sondern das getestete Allergenspektrum beschränkte sich auf Pollen, Hausstaubmilbe und Tierhaare (36). Obwohl Schimmelpilze ubiquitär vorkommen, werden sie in Allergietests nicht selten vernachlässigt. Der in der vorliegenden Untersuchung eindeutig nachgewiesene Zusammenhang zwischen einer Schimmelpilzallergie und einer Persistenz des Asthma bronchiale über das Kindesalter hinaus, wird auch durch die Literatur bestätigt.

So fand Mazon (32) bei 200 Asthmapatienten, bei denen 32 Prognosefaktoren untersucht wurden, daß eine allergische Sensibilisierung gegenüber Schimmelpilzen den entscheidenden Risikofaktor für das Fortbestehen eines Asthma bronchiale über das Kindesalter hinaus darstellte.

#### **4.5. Einfluß verschiedener Lungenfunktionsparameter auf den Verlauf des Asthma bronchiale**

Eine Analyse der Lungenfunktionsdaten, für die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten, ergab im Kindesalter keine Differenz in den Werten für die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), die Vitalkapazität (VC), den maximalen expiratorischen Fluß (PEF) und den Atemwegswiderstand (R). Die Daten lassen den Schluß zu, daß beide Gruppen somit in der Erstuntersuchung dem gleichen Asthmaschweregrad zuzuordnen waren und die Patienten folglich für eine retrospektive Verlaufsstudie geeignet waren.

Lediglich der Quotient aus FEV<sub>1</sub> und FVC (forcierte Vitalkapazität), der häufig in der Lungenfunktion vernachlässigt wird und der auch in vielen Studien zur Prognose des Asthma bronchiale gar nicht ermittelt wurde, ergab signifikant höhere Werte ( $p = 0,0391$ ) für die Patienten, die im Erwachsenenalter keinerlei Asthmasymptome mehr hatten. Diese Personen hatten bei der Erstuntersuchung im Kindesalter einen Mittelwert von 96,6 %, während die Patienten, die im Erwachsenenalter immer noch Asthmasymptome hatten, bei ihrer Erstuntersuchung im Kindesalter nur einen Mittelwert von 89,3 % erreichten. Möglicherweise ist dieser Parameter ein sensiblerer Indikator als die bisher in der internationalen Literatur häufig ausschließlich angegebenen expiratorischen Meßgrößen wie die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und der maximale expiratorische Fluß (PEF).

Weiter muß festgehalten werden, daß dieser Unterschied im untersuchten 10-Jahresintervall nicht nur beibehalten wird, sondern sich in seiner Bedeutung noch unterstreicht: Gesunde Personen (Gruppe A) erreichten im Mittel einen FEV<sub>1</sub> / VC -Wert von 103,6 %. Asthmapatienten, die auch im Erwachsenenalter noch Beschwerden hatten (Gruppe B), lagen nicht nur deutlich unter diesem Wert, sondern blieben mit 93,3 % auch unterhalb des Wertes, den die Gruppe A in der Kindheit hatte.

Erwartungsgemäß waren bei den gesunden Personen auch die übrigen Lungenfunktionswerte bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter im Normbereich. Die Einsekunden-Kapazität (FEV<sub>1</sub>) lag mit 108,8 % zu 93,8 % signifikant höher als in der Gruppe B ( $p$

< 0.0076). Der maximale expiratorische Fluß (PEF) lag mit 105,1 % im physiologischen Bereich, ebenso wie die Vitalkapazität (VC) mit 105,2 %. Der Atemwegswiderstand (R) lag mit 135,5 % deutlich unterhalb des oberen Normbereichs von 160 %.

Andererseits waren die Patienten der Gruppe B im Erwachsenenalter insgesamt gut eingestellt, da sie mit einem FEV 1-Wert von 93,8 % und einem PEF-Wert von 95,5 % nicht gravierend weit unter der Normgrenze von 100 % lagen. Die Vitalkapazität lag bei 101,0 %. Auch der Atemwegswiderstand (R) war mit 166,8 % zwar pathologisch aber nicht in Extrembereiche vorgestoßen.

Die bei den Jugendlichen erhobenen Lungenfunktionsdaten wiesen somit nur auf eine leichte bis maximal mäßiggradige Obstruktion hin, ein Hinweis darauf, daß die Patienten, die allesamt unter einer antiinflammatorischen Dauertherapie mit DNCG standen und/ oder intermittierend bei Asthmabeschwerden ein Kurzzeit- $\beta$ 2-Sympathomimetikum inhalierten, nur ein leichtes Asthma bronchiale hatten bzw. therapeutisch gut eingestellt waren.

Aufgrund der geringen Zahl der insgesamt untersuchten Probanden war eine Untergruppierung in vier unterschiedliche Schweregrade des Asthma bronchiale nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im jugendlichen Alter alle Patienten entweder dem Schweregrad I (weniger als 6 Anfälle/ Jahr, nicht persistierend) bzw. II (mehr als 6 Anfälle/ Jahr oder mäßiggradig persistierend) zuzuordnen waren.

Die vorliegenden Daten sind in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, in denen sich ebenfalls kein Hinweis für den prädiktiven Wert von Ruhelungenfunktionsparametern (VC, FEV 1, PEF, R) für den Übergang eines Asthma bronchiale vom Kindes- in das Erwachsenenalter nachweisen ließ. Ebenso entsprachen die Lungenfunktionswerte des untersuchten Kollektivs vollkommen denen anderer Studien:

So berichtete Berto (5) in seiner Studie von 14- bis 21-jährigen Patienten (n = 47) von einem FEV 1-Wert von 103,1 % und einem VC-Wert von 103,1 % für Personen in Remission. Die Gruppe der noch erkrankten Asthmatiker erreichte hier einen FEV 1-Wert von 92,1 % und einen VC-Wert von 99,0 %, womit laut Berto kein statistisch signifikanter Unterschied bestand.

Ferner beschrieb Linna (30) einen PEF-Wert von 97,9 % bei 31 Asthmapatienten im Alter von 9 bis 15 Jahren. Damit entspricht in der vorliegenden Studie ebenso diese Variable (peak expiratory flow) den von anderen Autoren gemessenen Größen.

Auch wird in der oben zitierten Untersuchung bestätigt, daß der peak-flow keinen Unterschied darzustellen vermag, zwischen Personen mit guter und schlechter Prognose. Diese Variable (PEF) zeigt tageszeitliche Schwankungen auf und ermöglicht dem Patienten, aufgrund geeigneter Geräte, eine Selbstkontrolle durchzuführen. Ferner ist dieser Lungenfunktionsparameter sehr von der Mitarbeit der untersuchten Person abhängig, wodurch es aber entsprechend möglich ist, das Gesamtergebnis einer Lungenfunktionsprüfung auf Zuverlässigkeit hin zu überprüfen.

Gern, Eggleston und Schubert (11), die die peak flow-variation bei 47 Kindern untersuchten, stellten eine normale mittlere Schwankungsbreite von 7,1 % fest (mean diurnal variation MDV). Gleichzeitig wurde in dieser Studie jedoch darauf hingewiesen, daß dieser Wert in anderen Untersuchungen zwischen 9,6 % und 22,6 % schwankte, wodurch unterstrichen wird, daß es schwierig ist, hier klare Grenzlinien zu ziehen.

In einer anderen Untersuchung schließlich ermittelte Vergnenegre (57) einen Atemwegswiderstand (R) von 180,3 % bei einem Asthmakollektiv von 23 Patienten im Alter von 8 bis 18 Jahren. Auch er fand keine statistisch signifikante Beziehung zwischen diesem Wert und dem späteren Erkrankungszustand.

Enright (9), der einzelne Lungenfunktionsparameter miteinander verglich, hielt in seiner Untersuchung fest, daß der Atemwegswiderstand (R) im Vergleich zur Ein-Sekunden-Kapazität (FEV 1) weniger gut reproduzierbar war. Dies mag ein Grund dafür sein, daß mit dieser Variablen (Resistance R) Personen mit doch recht unterschiedlichen Prognosen nur schwer voneinander zu differenzieren sind.

Andererseits zeigt dieser Wert in der bodyplethysmographischen Messung eine große Streubreite von 60 % bis 160 % als Soll-Grenzen und eine nach oben hin fast offene pathologische Grenze (400 % sind keine Seltenheit). Solche Extremabweichungen stellen dann natürlich für den Patienten einen belastenden Faktor dar.

Nur hat diese Studie wie auch andere gezeigt, daß die meisten Personen Werte zeigen, die eng beieinander liegen und sich zudem nahe an der Soll-Wertgrenze konzentrieren. Es darf hier jedoch nicht vergessen werden, daß diese Variable (Atemwegswiderstand R) fast mit arbeitsunabhängig erhoben werden kann und somit in der Gesamtbeurteilung einer Lungenfunktionsprüfung äußerst wichtige Aussagen machen kann. Deshalb sollte hier, wo immer es die apparative Ausstattung erlaubt, dieser Wert mitgemessen werden.

In dieser Studie konnte ferner für den Quotienten FEV<sub>1</sub>/VC eine gute prognostische Eigenschaft gezeigt werden. Darüber hinaus ist es auch gelungen, mittels einer ROC-Kurve (Receiver Operation Characteristic) entsprechende Sensitivitäts- und Spezifitätsbereiche zu markieren. Für den Cut-Point von FEV<sub>1</sub>/VC = 93 % konnte eine Sensitivität von fast 75 % bei einer Spezifität von beinahe 70 % erreicht werden.

Die Fähigkeit, durch den Quotienten FEV<sub>1</sub>/VC eine Population von Asthmapatienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines chronischen Asthma bronchiale zu erfassen, wird durch eine andere Studie bestätigt. So konnten Roorda, Gerritsen und van Alderen (51) an 266 Patienten im Alter von 8 bis 12 Jahren, die über 15 Jahre in einer Follow-up-Phase erfaßt wurden, nachweisen, daß Patienten mit bis ins Erwachsenenalter persistierendem Asthma bronchiale in ihrer Kindheit nur einen Quotienten von 92,7 % erreichten. Im Gegensatz dazu erreichten Personen, die im Erwachsenenalter kein Asthma bronchiale mehr hatten, im Kleinkindalter schon 95,0 %, obwohl sie ansonsten genau so schwer erkrankt waren.

In dieser Studie ist allerdings nicht differenziert worden zwischen atopischem und nichtatopischem Asthma. Diese Ergebnisse spiegeln somit Werte von Personen mit allergischem, Infekt- und/ oder Anstrengungsasthma wieder.

Es muß deshalb betont werden, daß dennoch die Diskrepanz in den unterschiedlichen FEV<sub>1</sub>/VC-Werten zwischen Kindern mit guter und mit schlechter Prognose deutlich wird. Der, wenn auch nur geringe Unterschied in den Grenzwerten, den diese Variable annehmen muß, um eine differenzierende Aussage machen zu können, kann sehr wohl in den unterschiedlichen Asthmaformen begründet sein:

Sherill, Sears und Lebowitz (54) stellten nämlich in ihrer Studie, in der sie ein äußerst großes Asthmakollektiv (n = 696) untersuchten, fest, daß Kinder mit allergischem Asthma bronchiale signifikant niedrigere FEV<sub>1</sub>/VC-Werte hatten, als Kinder mit nichtatopischem Asthma.

Es ist weiterhin bekannt, daß sehr niedrige Werte von FEV<sub>1</sub>/VC einen negativen Faktor für die Krankheitsentwicklung darstellen. Doch selbst hier sprechen die verschiedenen Studien von unterschiedlichen Größen:

Mueller (34) legte die entsprechende Grenze bei < 80 %, Kokkonen (27) bei < 75 % fest. In beiden Untersuchungen war das asthmatische Patientengut allerdings nicht weiter aufgeschlüsselt. So wurde der Allergiestatus nicht differenziert und auch nicht angegeben wie viele Patienten ein allergisches Asthma bronchiale und wie viele keine Allergien hatten.

Sicherlich kann man daraus schließen, daß sehr niedrige Werte eine schlechtere Prognose darstellen. Nur zeigt sich in fast allen Studien, ebenso wie in dieser, daß die meisten Patienten Werte haben, die deutlich höher liegen. In dieser Untersuchung konnte ein entsprechender Cut-Point bei 93 % gezogen werden. Dies ist sicherlich keine allgemein zutreffende Soll-Wertgrenze, doch der Vergleich mit ähnlichen Studien hat gezeigt, daß der Bereich zwischen 90 % und 95 % eine Grenzlinie markiert.

Leider konnten aufgrund des Charakters der vorliegenden Studie Hyperreagibilitätsdaten nicht mit in die Evaluation einbezogen werden. Sicherlich wäre interessant, möglicherweise auch relevant, zu untersuchen, ob Kinder mit einer ausgeprägten bronchialen Hyperreagibilität Kandidaten für ein späteres persistierendes Asthma bronchiale sind oder nicht.

Im Rahmen der Nachuntersuchung waren die Patienten, die als Kinder einem solchen Hyperreagibilitätstest durch Kälteprovokation, pharmakologische Provokation oder Anstrengungsprovokation unterzogen worden waren, nur zu einem ganz geringen Teil bereit, sich einer erneuten Provokation zu unterstellen, so daß aufgrund der sich ergebenden geringen Zahlen keine statistischen Signifikanzen berechnet werden konnten. Anhand der bisher in der Literatur vorliegenden Daten kann jedoch angenommen werden, daß die Patienten, die als Kinder aufgrund der Lungenfunktionsparameter und der bronchialen Hyperreagibilität Hinweise

für ein schweres Asthma bronchiale hatten, dieses auch im Erwachsenenalter, wenn auch in abgemildeter Form, behalten werden ( 53, 56).

Andererseits zeigte eine Untersuchung von Oswald (40) an 286 Patienten unter einer longitudinalen Lungenfunktionskontrolle über einen Zeitraum von 28 Jahren, daß solche Personen, die persistierende Asthmasymptome in ihrer Kindheit gehabt hatten und dem Schweregrad II zuzuordnen waren, dann, wenn sie im Erwachsenenalter über 3 Jahre symptomfrei gewesen waren, völlig normale Lungenfunktionsparameter ohne Hinweise auf eine persistierende bronchiale Hyperreagibilität hatten.

Da alle Patienten in den ersten 18 Jahren keine topischen Glukokortikoide erhalten hatten, die seinerzeit noch nicht zur Verfügung standen, werten die Autoren ihren Befund auch dahingehend, daß das heutzutage gemachte Postulat, eine frühe und rechtzeitige Therapie des Asthma bronchiale mit topischen Glukokortikoiden unabhängig vom Schweregrad des Asthma bronchiale sei obligat, nicht aufrechtzuerhalten ist. Diese Auffassung kann auch durch die vorliegende Studie untermauert werden, da keiner der 31 Patienten, die nach wie vor zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung asthmatische Symptome hatten, unter einer Dauertherapie mit topischen Glukokortikoiden stand.

Die vorliegende Untersuchung zeigt somit, daß beim Nachweis eines allergisch induzierten Asthma bronchiale, das gewöhnlich ein höheres Risiko zu haben scheint als andere Asthmaformen bis in das Erwachsenenalter zu persistieren, die Asthmasymptomatik bei nahezu 40 % der Patienten im Jugend- bzw. Erwachsenenalter verschwindet, selbst dann, wenn allergische Sensibilisierungen auf der Haut noch nachzuweisen sind.

Prädiktive Faktoren für die Persistenz eines Asthma bronchiale über die Kindheit hinaus, sind eine im Kindesalter bestehende zusätzliche atopische Dermatitis ( $p = 0,036$ ), eine allergische Sensibilisierung auf Schimmelpilze ( $p = 0,0045$ ), sowie ein reduzierter FEV1/ VC-Quotient ( $p = 0,0391$ ). Prädiktiv keinen Einfluß haben die übrigen Lungenfunktionsparameter (VC, FEV1, PEF, R), andere atopische Manifestationen, sowie eine gleichzeitig in der Kindheit bestehende allergische Rhinitis/ Konjunktivitis und die Anzahl der allergischen Sensibilisierungen.

## **5. Zusammenfassung**

Ziel dieser Untersuchung war es, anhand von identischen Tests zu prüfen, ob sich der Allergiestatus und die Lungenfunktion von Asthmapatienten nach zehn Jahren verändert haben. Ferner sollte untersucht werden, welche dieser Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen.

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden zunächst im Archiv der Kinderpoliklinik der LMU München sämtliche Akten der Jahre 1981 bis 1991 durchgesehen, wobei sich insgesamt 563 Kinder fanden, die wegen Asthma bronchiale (allergisches oder nichtallergisches Asthma bronchiale) in ambulanter Behandlung waren.

Hieraus wurden anschließend 203 deutsche Patienten, die vor ungefähr zehn Jahren an einem allergisch induzierten Bronchialasthma erkrankt waren, angeschrieben und gebeten, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen. Davon konnten 82 Patienten (40 %) nicht mehr erreicht werden, weil sie mittlerweile unbekannt verzogen waren.

Bei den übrigen 121 Fällen (60 %) wurde in diesem zehnjährigen Intervall der Krankheitsverlauf erfolgreich nachverfolgt: 59 Personen (49 %) waren inzwischen gesund, d. h. sie waren seit mindestens zwei Jahren ohne Medikation und völlig beschwerdefrei. 59 Patienten (49 %) waren weiterhin an Asthma erkrankt, d. h. sie befanden sich aufgrund ihrer Asthmabeschwerden immer noch in ärztlicher Behandlung. 3 Personen (2 %) waren in der Kindheit an einem Asthmaanfall verstorben.

Von den 118 insgesamt erreichten Personen konnten 67 (57 %) aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen: 28 wohnten in mehr als 150 km Entfernung vom Untersuchungsort, 15 gingen nur noch zum Homöopathen, 14 hatten keinerlei Interesse an einer Nachuntersuchung und 7 gaben keinen Grund an. Einer absolvierte seinen Militärdienst, einer war wegen seines Asthmas auf Langzeitkurbehandlung und eine Patientin hatte gerade entbunden.

51 Personen erschienen in der Allergieambulanz zu einer Nachuntersuchung. Darunter waren 31 Männer (61 %) und 20 Frauen (39 %). Das mittlere Alter betrug 19 Jahre (Mittelwert 18,8, +- 3,7 Jahre), der Krankheitsbeginn lag bei 5 Jahren (Mittelwert 5,3, +- 3,2 Jahre) und der Beobachtungszeitraum betrug 10 Jahre (Mittelwert 9,9, +- 1,6 Jahre).

Insgesamt waren 20 Personen (39 %) mittlerweile gesund, da sie seit mindestens zwei Jahren, ohne Medikamente einzunehmen, keinerlei Symptome mehr hatten. Sie wurden als Gruppe A bezeichnet. Die übrigen 31 Patienten (61 %) waren auch im jungen Erwachsenenalter weiterhin an Asthma erkrankt, d. h. sie befanden sich aufgrund ihrer Asthmabeschwerden auch weiterhin in ambulanter ärztlicher Behandlung. Diese Personen wurden mit Gruppe B benannt.

Die Untersuchung des Allergiestatus und der Lungenfunktion ergab folgendes Ergebnis: Die Patienten der Gruppe B hatten in ihrer Kindheit signifikant öfter (Chi-Quadrat = 4,39,  $p = 0,036$ ) eine atopische Dermatitis. Das Vorhandensein bzw. das Fehlen einer allergischen Rhinitis/ Konjunktivitis hatte hingegen keinen Einfluß auf die Krankheitsentwicklung, da der entsprechende Chi-Quadrat-Wert mit 3,3 unter dem Signifikanzwert von 3,84 für  $p < 0,05$  lag.

Ebenso fand sich kein prädiktiver Einfluß für die Gesamtzahl der im Prick-Hauttest nachzuweisenden Allergien im Kindesalter. Bei insgesamt 14 getesteten Allergengruppen pro Patient zeigte die Gruppe A (im Erwachsenenalter gesunde Personen) einen Median von 4 (+- 2,14) und die Gruppe B (weiterhin erkrankte Patienten) ebenfalls 4 (+- 2,6), womit kein statistisch signifikanter Unterschied bestand (Chi-Quadrat = 3,268,  $p = 0,8591$ ).

In der Gruppe B fand sich jedoch in der Kindheit signifikant öfter eine Schimmelpilzallergie (Chi-Quadrat = 8,06,  $p = 0,0045$ ). So hatten nur zwei Individuen der Gruppe A (10 %) ursprünglich eine positive Reaktion auf diesen Allergenextrakt, während in der Gruppe B hingegen eine Sensibilisierung bei 15 Kindern (48,7 %) bestand, so daß fast jeder zweite von ihnen betroffen war.

Bei den Meßwerten der Lungenfunktion bestand ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Kollektiven nur für den Quotienten FEV1/ VC. In der Gruppe B lag der

Quotient FEV 1/ VC im Kindesalter mit einem Mittelwert von 89,3 % signifikant ( $p < 0,0391$ ) niedriger als in der Gruppe A, wo er 96,6 % erreichte. Da die übrigen Lungenfunktionswerte keinen signifikanten Unterschied aufwiesen, war der Asthmaschweregrad bei beiden Populationen in der Ausgangsuntersuchung im Kindesalter identisch.

Im Rahmen der Nachuntersuchung ließ sich jedoch für die weiterhin erkrankten Jugendlichen auch gemäß ihren subjektiven Angaben eine Veränderung der Lungenfunktionsparameter im Sinne einer leichten Atemwegsobstruktion nachweisen.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Studie, daß die hier untersuchten Patienten schon in ihrer Kindheit Unterschiede aufzeigten, die sie in Gruppen mit guter bzw. schlechter Prognose differenzierten. Die beste Chance, während der Pubertät die Krankheit zu verlieren, hatten Patienten, die nicht mit einer atopischen Dermatitis belastet waren, keine Schimmelpilzallergie hatten und einen FEV 1/ VC-Wert zeigten, der bei 96,6 % oder darüber lag. Speziell bei diesem Wert konnte mittels einer ROC-Kurve für den Bereich von 93 % eine Sensitivität von fast 75 % mit einer Spezifität von beinahe 70 % gefunden werden.

Es bleibt festzustellen, daß nicht jeder Patient mit einem entsprechenden Risikofaktor oder einem bestimmten Lungenfunktionswert im Kindesalter zwangsläufig zu denen gehört, die auch im Erwachsenenalter weiterhin an Asthma bronchiale erkrankt bleiben. Andererseits wurden nicht alle Kinder in der Adoleszenz gesund, die aufgrund ihrer Konstellation von Allergiestatus und Lungenfunktion in der Erstuntersuchung günstige Werte zeigten.

Sicherlich spielen viele Faktoren eine Rolle in Bezug auf den späteren Gesundheitsstatus wie eine vorhandene Hyperreagibilität des Bronchialsystems, medikamentöse Therapien, Hyposensibilisierungen, psychologische Betreuung, physikalische Therapiemaßnahmen, familiäre und soziale Gesichtspunkte oder eventuelle Rauchgewohnheiten. Die zur Auswertung benötigten oder vorhandenen Daten waren hierfür jedoch zu gering, um eine statistische Signifikanzrechnung zu erlauben. Dennoch zeigte diese Untersuchung, daß eine Konzentrierung auf ein allergisches Patientengut, das ebenso einer ganz engen Altersgruppe angehört, Prognosefaktoren, wie sie auch in anderen Studien gefunden werden, klarer hervortreten lassen.

## **6. Literaturverzeichnis**

1.) American Thoracic Society (1987) Standardization of spirometry: 1987 update. Am Rev Respir Dis 136: 1285-98

2.) American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference values and interpretativ strategies. Am Rev Respir Dis 144: 1202-18

3.) Baldini M, Kabesch M, Graves PE, Erickson RP, Vercelli D, Martinez FD (2000) Detection of four novel polymorphisms in the CD 14 promoter and association of their haplotypes with total serum IgE levels. Am Respir Crit Care Med 161:A928

4.) Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD (1999) A polymorphism in the 5'flanking region of the CD 14 gene is associated with circulating soluble CD 14 levels and and with total serum immunglobuline E. Am J Respir Cell Mol Biol 20:976-983

5.) Berto JM, Lopez C, Pino JM (1993) Lung finction and bronchial response to metacholine in young adults who had asthma in childhood. Ann Allergy 70: 40-3

6.) Brabäck L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riikjäv M-A, Vasar M, Björkstén B (1995) Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. Arch Dis Child 72:487-493

7.) Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E (1989) Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child 64:1452-1456

8.) Deichmann K, Bardutzky J, Forster J, Heinzmann A, Kuehr J (1997) Common polymorphisms in the coding part of the IL-4-receptor gene. Biochem Biophys Res Commun 231:696-697

9.) Enright PL, Lebowitz MD, Cochroft DW (1994) Physiologic measures: pulmonary function test. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 9-18

10.) Gao PS, Mao XQ, Baldini M, Roberts MH, Adra CN, Shirakawa T, Holt PG, Martinez FD, Hopkin JM (1999) Serum total IgE levels and CD14 on chromosome 5q31. *Clin Genet* 56:164-165

11.) Gern JE, Eggleston PA, Schuberth KC (1994) Peak flow variation in childhood asthma. A three-year analysis. *J Allergy Clin Immunol* 93: 706-16

12.) Grasemann H, Yandava CN, Storm van's Gravesande K, Deykin A, Pillari A, Ma J, Sonna LA, Lilly C, Stampfer MJ, Israel E, Silvermann EK, Drazen JM (2000) A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 272:391-394

13.) Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritsch C, Weiland SK, Erickson RP, Mutius E von, Martinez FD (2000) A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allerg Clin Immunol* 105:506-513

14.) Hansen G, Berry G, DeKruyff RH, Umetsu DT (1999) Allergen-specific Th 1 cells fail to counterbalance Th 2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 103:175-183

15.) Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L, DeKruyff RH, Umetsu DT (2000) CD 4 (+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta 1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Clin Invest* 105:61-70

16.) Hizawa N, Freidhoff LR, Ehrlich E, Chiu YF, Duffy DL, Schou C, Dunston GM, Beaty TH, Marsh DG, Barnes KC, Huang SK (1998) Genetic influences of chromosomes 5q31-q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among African

Americans families. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). J Allergy Clin Immunol 102:449-453

17.) Hofmann D (1983) Die Klinik des Asthma bronchiale im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 131: 125

18.) ISAAC Co-ordinating Committee (1992) Manual for the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Co-ordinating Committee, Bochum Auckland

19.) ISAAC Steering Committee (Writing Committee: Beasley R, Keil U, Mutius E von, Pearce N) (1998) Worldwide variations in the prevalence of atopic diseases: the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Lancet 351:1225-1232

20.) Jönsson JA, Boe J (1992) Asthma as a child. Symptom-free as an adult? Ann Allergy 69: 300-2

21.) Kabesch M, Baldini M, Graves PE, Weiland SK, Mutius E von, Martinez FD (2000) Complete screening of the IL-4 gene and its flanking region for novel polymorphisms. Am J Respir Crit Care Med 161:A929

22.) Kabesch M, Baldini M, Weiland SK, Fritsch C, Mutius E von, Martinez FD (2000) Lack of association between the I117T polymorphism in the GM-CSF gene and asthma phenotypes in two populations. Am J Respir Crit Care Med 161:A602

23.) Kabesch (2001) Asthma und Allergie. Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren in der Kinderheilkunde 149:94-106

24.) Kaplan BA, Mascie-Taylor CGN (1992) Predicting the duration of childhood asthma. J Asthma 29: 39-48

- 25.) Keeley DJ, Neill P, Gallivan S (1991) Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 46:549-553
- 26.) Kissling S, Wühtrich B (1993) Verlauf der atopischen Dermatitis nach dem Kleinkindalter. *Hautarzt* 44: 569-73
- 27.) Kokkonen J, Linna O (1993) The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 6: 657-61
- 28.) König W, Theobald K, Pfeiffer P, Szperalski B, Bohn A (1983) Biochemische Aspekte der Pathogenese des Asthmasyndroms. *Monatsschr Kinderheilkd* 131: 118
- 29.) Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Buettner-Goetz P, Wahn U (1989) High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 84:718-725
- 30.) Linna O (1993) Twice-daily peak expiratory flow rate monitoring for the assessment of childhood asthma. *Allergy Proc* 14: 33-6
- 31.) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ (1995) Asthma and wheezing in the first six years of life. The Groupe Health Medical Associates. *N Engl J Med* 332:133-138
- 32.) Mazon A, Nieto A, Nieto FJ (1994) Prognostic factors in childhood asthma: a logistic regression analysis. *Ann Allergy* 72: 455-61
- 33.) Möller KL (1955) The prognosis of bronchitis asthmatoïdes during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 44: 399
- 34.) Mueller GA, Eigen H (1992) Pediatric pulmonary function testing in asthma. *Pediatr-Clin-North-Am* 39: 1243-58

35.) Mutius E von, Martinez FD, Fritzsich C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH (1994) Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 358-364

36.) Mutius E von, Nikolai T, Winter K (1992) Asthma bronchiale und Allergien im Kindesalter. Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen

37.) Mutius E von, Weiland SK, Fritzsich C, Duhme H, Keil U (1998) Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 351:862-866

38.) Mutius E von (2001) Paediatric origins of adult lung disease. *Thorax* 56:153-157

39.) Nicolai T, Illi S, Mutius E von (1998) Dampness at home in childhood is a risk factor for bronchial hyperreactivity in adolescence. *Thorax* 53:1035-1040

40.) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, Alinski A (1997) Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 23:14-20

41.) Park ES, Golding J, Carswell F, Steward –Brown S (1986) Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 61:642-646

42.) Peat JK, Van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ (1994) Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 308:1591-1596

43.) Pullan CR, Hey EN (1981) 10-years follow-up of respiratory syncytial virus chest infection in infancy. *Prog Resp Res* 17: 252

44.) Reed CE, Townley RG (1983) Asthma: Classification and pathogenesis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds) *Allergy, principles and practice*, vol 2. Mosby, St. Louis Toronto, p 881

45.) Reinhardt D (1995) Asthma bronchiale im Kindesalter. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo

46.) Reinhardt D, Nagel M, Stemmann EA, Wegner F (1980c) Catecholamines and cyclic AMP in allergic and exercise induced asthma of childhood. Eur J Pediatr 134: 45

47.) Reinhardt D, Becker B, Nagel-Hiemke M, Matern M, Wegner F, Fuchs F (1982 b) The role of histamine and noradrenaline in allergic and exercise induced asthma of childhood and the effect of theophylline treatment. Klin Wochenschr 60: 919

48.) Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC (1992) Influence of a positive family history and associated allergic disease on the natural course of asthma. (1992) Clin-Exp-Allergy 22: 627-34

49.) Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC (1993) Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. Am Rev Respir Dis 148: 1490-5

50.) Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC (1993) Skin reactivity and eosinophil count in relation to the outcome of childhood asthma. Eur Respir J 6: 509-16

51.) Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC (1994) Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. J Allergy Clin Immunol 93: 575-84

52.) Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA (1994) Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc 15: 21-5

53.) Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD, et al (1992) Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. Am Rev Respir Dis 145:1136-1141

54.) Sherrill DL, Sears MR, Lebowitz MD (1992) The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 13: 78-85

55.) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ (1990) Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood . A prospective study. *N Engl J Med* 323:502-507

56.) Strachan DP, Butland BK, Anderson HR (1996) Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 312:1195-1199

57.) Vergnenegre A, Antonini MT, Bonnaud F (1992) Comparison between late onset and childhood asthma. *Allergol Immunopathol* 20: 190-6

58.) Weiss ST, Sparrow D, O'Connor GT (1993) The interrelationship among allergy, airways responsiveness and asthma. *J Asthma* 30: 278-49

59.) Walley AJ, Cookson WO (1996) Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for associations with asthma and atopy. *J Med Genet* 33:689-692

## **7. Anhang**

**A 1:** Brief zur Einbestellung der Patienten zur Nachuntersuchung  
im Erwachsenenalter

**A 2:** Datenblatt der Lungenfunktionsprüfung der Erstuntersuchung  
im Kindesalter

**A 3:** Datenblatt der Lungenfunktionsprüfung der Nachuntersuchung  
im Erwachsenenalter

**A 4:** Formblatt zur Durchführung des Prick-Hauttests in der Nachuntersuchung  
im Erwachsenenalter

**KINDERPOLIKLINIK DER  
UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Direktor: Professor Dr. med. D. Reinhardt

8000 München 2-----  
Pettenkoferstr. 8a

Fernsprecher:

Vermittlung 51601  
oder Durchwahl 5160-  
Telefax 089-51604733

Sehr geehrter Herr

Herr Mamblekos ist mein Doktorand an der Kinderpoliklinik und soll anhand von identischen Tests untersuchen, ob sich der Allergiestatus und die Lungenfunktion von Asthmapatienten nach zehn Jahren verändert haben.

Da Sie früher in der Kinderpoliklinik in Behandlung waren, möchte ich Sie bitten, durch Ihre Mitarbeit diese Untersuchungen zu unterstützen, mit deren Hilfe wichtige Erkenntnisse über den Verlauf und die Prognose des Asthma bronchiale erbracht werden sollen. Die Erkenntnisse können auch den Betroffenen direkt zugute kommen.

In der Allergieambulanz der Kinderpoliklinik sollen zwei einfache Tests wiederholt werden, die Sie auch früher hier gemacht haben, nämlich ein Lungenfunktionstest und ein Prick-Hauttest.

Mit Ihrem Einverständnis sollen die aktuellen Ergebnisse mit denen verglichen werden, die vor zehn Jahren erhoben wurden. Selbstverständlich würden alle Angaben strengstens anonym und datengeschützt behandelt werden und Ihr Mitwirken wäre mit keinerlei Verpflichtung für Sie verbunden.

Ich würde mich sehr freuen, wenn Sie in den nächsten Tagen die Allergieambulanz der Kinderpoliklinik unter der Nummer 089/51603669 anrufen könnten, um evtl. Fragen zu klären und um einen Termin zu vereinbaren.

Mit freundlichem Gruß

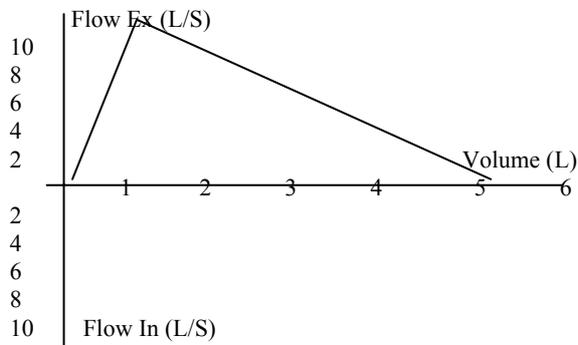
Prof. Dr. med. D. Reinhardt

07.07.1995

**KINDERPOLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
 Direktor: Professor Dr. med. D. Reinhardt  
 Lungenfunktionslabor  
 Allergie Ambulanz  
 Pettenkofenstr. 8a 80336 München

Name : Muster  
 Geburtsdatum : 25/08/1967  
 Identifikation : MUGE25081967  
 Größe : 176 cm

Vorname : Georg  
 Alter : 27 Jahre  
 Geschlecht : männlich  
 Gewicht : 75 kg



|                        | Soll | Ist | % Ist / Soll |
|------------------------|------|-----|--------------|
| VC max.....(1)         | 5.33 |     |              |
| FVC.....(1)            | 5.10 |     |              |
| FEV 1.....(1)          | 4.30 |     |              |
| FEV 1 % VC max.....(%) | 82.3 |     |              |
| PEF.....(l/s)          | 9.8  |     |              |
| MEF 50.....(l/s)       | 5.48 |     |              |
| MEF 25.....(l/s)       | 2.55 |     |              |
| R tot.....(kPa*s/l)    | .300 |     |              |
| SR AW.....(kPa*s)      | .981 |     |              |
| ITGV.....(1)           | 3.27 |     |              |
| RV.....(1)             | 1.67 |     |              |
| TLC.....(1)            | 6.98 |     |              |
| RV % TLC.....(%)       | 24.5 |     |              |
| ERV.....(1)            | 1.60 |     |              |
| VC IN.....(1)          | 5.33 |     |              |

Zeit

Mitarbeit : gut / mäßig

Kontrolluntersuchung in ... Monaten

Mit kollegialem Gruß

**LUNGENFUNKTIONSPRÜFUNG**

Patient : geb. :  
 Anamnese :  
 Klin. Befund :  
 Vorbefund (Datum) :  
 Befundbericht an :

| Ergebnis   | Sollwert            | in Ruhe | nach<br>Belastung | nach Inhalation von |          |           |
|--|---------------------|---------|-------------------|---------------------|----------|-----------|
|  |                     |         |                   | Ach./ Hist          | Atrovent | Sult.Bero |
| Atemwegswiderstand<br>(oszillatorisch)<br>[mbar/l/s]     | 6,8<br>5,1 - 8,6    |         |                   |                     |          |           |
| Phasenwinkel   |                     |         |                   |                     |          |           |
| Atemwegswiderstand<br>(bodyplethysmograph.)<br>[kPa/l/s] | 0,66 - 1,07         |         |                   |                     |          |           |
| PEF<br>(peak expiratory flow)<br>[l/s]                   | 3,4<br>3,15 - 3,6   |         |                   |                     |          |           |
| VC<br>(Vitalkapazität)<br>[l]                            | 1,6<br>1,35 - 1,82  |         |                   |                     |          |           |
| FEV 1<br>(Sekundenkapazität)<br>[l] ; [%VC]              | 1,35<br>1,11 - 1,61 |         |                   |                     |          |           |
| Atemminutenvolumen<br>(Atemgrenzwert)<br>[l/min]         | 54<br>42 – 66       |         |                   |                     |          |           |

Beurteilung : s. Rückseite

Abkürzungen : Ach. = Azetylcholin; Atro. = Atrovent (Anticholinergikum); Bero. = Berotec (Sympathomimetikum);  
 Hist. = Histamin; Sult. = Sultamol (Sympathomimetikum)

**Allergie- und Asthma-Ambulanz der Kinderpoliklinik der Universität München**  
**Pettenkofenstr. 8a 80336 München Tel (089) 5160-3669**

| Name und Vorname des Patienten |                        |       |    |              |      | Testreaktionsblatt                                   |                              |       |    |              |      |
|--------------------------------|------------------------|-------|----|--------------|------|--|------------------------------|-------|----|--------------|------|
| Geburtsdatum                   |                        |       |    |              |      | Testdatum  |                              |       |    |              |      |
| Anamnese :                     |                        |       |    |              |      | Bencard  |                              |       |    |              |      |
| FA :                           |                        |       |    |              |      | Das Allergieprogramm von SmithKline Beecham          |                              |       |    |              |      |
|                                |                        |       |    |              |      | SmithKline Beecham Pharma Stresemannalle 6 41460 Neu |                              |       |    |              |      |
|                                |                        |       |    |              |      | Tel 02131-186-0, Fax186-261                          |                              |       |    |              |      |
|                                |                        |       |    |              |      | Med.:  |                              |       |    |              |      |
|                                |                        |       |    |              |      | HT.:   |                              |       |    |              |      |
| All-Nr.                        | Bezeichnung            | Prick | IC | Provo-kation | Rast | All-Nr.  | Bezeichnung                  | Prick | IC | Provo-kation | Rast |
|                                | <b>Nahrungs-mittel</b> |       |    |              |      |  | <b>Schimmelpilze</b>         |       |    |              |      |
| 5200                           | A4 Ei, Milch           |       |    |              |      | 1100   | M1 Alternia alternata        |       |    |              |      |
| 6172                           | Nüsse                  |       |    |              |      | 1202   | Aspergillus niger            |       |    |              |      |
|                                | <b>Pollen</b>          |       |    |              |      | 1504   | Rhizophus nigricans          |       |    |              |      |
| 4100                           | B2 Gräser              |       |    |              |      | 1803   | Paecilomyces marquandii      |       |    |              |      |
| 4200                           | B3 Bäume               |       |    |              |      |  |                              |       |    |              |      |
| 4800                           | B5 Kräuter             |       |    |              |      | 5802   |                              |       |    |              |      |
| 4961                           | Roggen                 |       |    |              |      |  | <b>Inhalations-allergene</b> |       |    |              |      |
|                                |                        |       |    |              |      | 2801   | Hausstaubmilbe (D. pter.)    |       |    |              |      |
|                                |                        |       |    |              |      | 2800   | Hausstaubmilbe (D. farinae)  |       |    |              |      |
|                                | <b>Stoffe, Fasern</b>  |       |    |              |      | 3205   | Hundehaare                   |       |    |              |      |
| 5802                           | Baumwollflocke         |       |    |              |      | 3203   | Pferdehaare                  |       |    |              |      |
|                                | <b>Kontrollen</b>      |       |    |              |      | 3502   | Gänsefedern                  |       |    |              |      |
|                                | Kontrollösung          |       |    |              |      | 3301   | Kaninchenhaare               |       |    |              |      |
|                                | Histamin               |       |    |              |      | 3304   | Katzenhaare                  |       |    |              |      |

## **8. Legenden**

**S. 10, Abb. 1** Kombination allergischer Manifestationen bei 563 Patienten, bei denen in den Jahren 1981 – 1991 im Rahmen einer ambulanten Untersuchung an der Kinderpoliklinik der LMU München erstmals ein Asthma bronchiale diagnostiziert wurde.

**S. 11, Abb. 2** Ätiologie des Asthma bronchiale bei 563 Patienten, bei denen in den Jahren 1981 – 1991 im Rahmen einer ambulanten Untersuchung an der Kinderpoliklinik der LMU München erstmals ein Asthma bronchiale diagnostiziert wurde.

**S. 14, 15, Tabelle 1** Individuelle Patientencharakteristika von Patienten mit Asthma bronchiale, bei denen 10 Jahre nach der Erstuntersuchung über 2 Jahre lang Beschwerdefreiheit bestand und die keinerlei Asthmatherapie mehr benötigten (Gruppe A, n = 20).

**S. 15, 16, Tabelle 2** Individuelle Patientencharakteristika von Patienten mit Asthma bronchiale, bei denen 10 Jahre nach der Erstuntersuchung keine Beschwerdefreiheit bestand und die weiterhin eine Asthmatherapie benötigten (Gruppe B, n = 31).

**S. 18, Tabelle 3** Einteilung der Asthmapatienten (n = 51) entsprechend dem Vorliegen einer allergischen Rhinitis bzw. Konjunktivitis und/ oder einer atopischen Dermatitis zum Vergleich der Ausgangslage in der Kindheit mit dem Zustand bei der Nachuntersuchung im Jugendalter.

**S. 22, Tabelle 4** Reaktionsausmaß beim Prick-Hauttest auf die einzelnen Allergenslösungen und daraus resultierende Bewertung für alle Personen (n = 51) in der Nachuntersuchung im Jugend- bzw. Erwachsenenalter.

**S. 26, Tabelle 5** Sollwerte der Lungenfunktion beim männlichen (A) und weiblichen (B) Geschlecht als Grundlage für die Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale. Einteilung anhand von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht nach EGKS und Zapletal.

**S. 28, 29, Tabelle 6** Individuelle Lungenfunktionswerte bei Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im jugendlichen Alter beschwerdefrei waren (Gruppe A, n = 20). Die erhobenen Parameter der Erstuntersuchung im Kindesalter sind jeweils denen der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter gegenübergestellt.

**S. 29, 30, Tabelle 7** Individuelle Lungenfunktionswerte bei Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im jugendlichen Alter nicht beschwerdefrei waren und weiterhin antiasthmatische Arzneimitteltherapien benötigten (Gruppe B, n = 31). Die erhobenen Parameter der Erstuntersuchung im Kindesalter sind jeweils denen der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter gegenübergestellt.

**S. 33, Tabelle 8** Kombination verschiedener allergischer Manifestationen bei Patienten mit Asthma bronchiale bei der Erstuntersuchung im Kindesalter, die bei der Nachuntersuchung im jugendlichen Alter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren.

**S. 34, Tabelle 9** Kombination verschiedener allergischer Manifestationen bei Patienten mit Asthma bronchiale bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter, die im jugendlichen Alter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren.

**S. 36, Abb. 3** Anzahl allergischer Sensibilisierungen im Prick-Hauttest bei Patienten mit Asthma bronchiale, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Erhebung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter. Insgesamt wurden 14 Allergengruppen getestet.

**S. 37, Abb. 4** Anzahl allergischer Sensibilisierungen im Prick-Hauttest bei Personen mit Asthma bronchiale, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Erhebung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jugendalter. Insgesamt wurden 14 Allergenextrakte getestet.

**S. 39, 40, Tabelle 10** Individuelle Mittelwerte, Standardabweichung und 95 % des Konfidenzintervalls für die Lungenfunktionsparameter von Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter.

**S. 41, Abb. 5** Mittelwerte der Lungenfunktionsparameter bei asthmatischen Patienten im Kindesalter, die als Jugendliche entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Kindesalter, wobei den einzelnen Lungenfunktionswerten die jeweiligen p-Werte zugeordnet sind.

**S. 43, Abb. 6** ROC-Kurve (Receiver Operation Characteristic) für die Sensitivitäts- und Spezifitätsbeurteilung des FEV1/ VC-Quotienten für die Vorhersage des Krankheitsverlaufes eines Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Jugendalter.

**S. 44, 45, Tabelle 11** Mittelwerte der Lungenfunktionsparameter von Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jugendalter.

**S. 46, Abb. 7** Mittelwerte der Lungenfunktionsdaten von Patienten mit Asthma bronchiale im Kindesalter, die im Jugendalter entweder beschwerdefrei (Gruppe A, n = 20) oder nicht beschwerdefrei (Gruppe B, n = 31) waren. Daten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Jugendalter.

**S. 49, Tabelle 12** Ermittlung der Odds-Ratio (OR) für die Vorhersage des Verlaufs eines Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Jugendalter für den Lungenfunktionsparameter FEV1 zu VC im Kindesalter, für eine atopische Dermatitis im Kindesalter sowie für eine Schimmelpilzallergie im Kindesalter. Eine  $OR < 1$  bedeutet, daß der entsprechende Faktor als protektiv, eine  $OR > 1$ , daß der entsprechende Faktor als Risikofaktor für den Übergang eines Asthma bronchiale vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter gilt.

## **9. Danksagung**

Mein tiefster Dank gilt in erster Linie und vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. med. D. Reinhardt, der mir die Erstellung meiner Dissertation erst ermöglichte.

Ich möchte mich herzlichst und aufrichtigst bei ihm bedanken, weil er immer Zeit für mich fand und mir mit seinem wissenschaftlichen Rat stets zur Seite stand. Immer fand ich eine freundliche und unterstützende Betreuung, wofür ich ihm sehr dankbar bin, da Prof. Reinhardt für mich Doktorvater und Betreuer zugleich war.

Ferner möchte ich mich beim kompletten Team der Allergieambulanz bedanken, das mich an den Geräten eingewiesen und mir bei den Terminvergaben und Einbestellungen der Patienten freundlichst geholfen hat.

Schließlich gilt mein Dank auch Herrn Dr. med. S. Schneeweiß, M. Sc., der mich bei der statistischen Auswertung sehr unterstützt hat.

## **10. Lebenslauf**

**Vor- und Zuname:** Georgios Mamblekos

**Geburtsdatum/ -ort:** 25. 08. 1967, Trostberg (Deutschland)

**Staatsangehörigkeit:** griechisch

**Familienstand:** verheiratet

**Werdegang:**

- 1974 Volksschule Trostberg
- 1980 Gymnasium Trostberg
- 1988 Abitur am Herzheimer Gymnasium Trostberg
- 1988 Medizinstudium an der LMU München
- 1990 ärztliche Vorprüfung
- 1991 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1993 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1994 ärztliche Prüfung an der LMU München
- 1995 Militärdienst im Militärkrankenhaus 401 in Athen, Griechenland
- 1997 Arzt im Praktikum im Kreiskrankenhaus Lamia, Griechenland
- 1998 Facharztausbildung für Allgemeinchirurgie in Athen, Griechenland
- 2001 Facharztweiterbildung für Plastische- und Wiederherstellungschirurgie in Athen, Griechenland



