

**Aus dem klinischen Institut für Physiologie und Sportmedizin an  
der Klinik St. Irmingard (KIPSI) gem. e.V. Prien am Chiemsee  
und der Kinderklinik Santa Maria in Bad Hindelang Oberjoch/Allgäu**

**Vorstand: Professor Dr. K.-D. Hüllemann**

---

**Kann die Diagnostik des Anstrengungsasthmas durch eine ergänzende  
Kaltluftprovokation verbessert werden?**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Johann Batea

aus Reschitz/Rumänien

2008

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

Berichterstatter: Prof. Dr. K.-D. Hüllemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reiner Frank

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. A. Gulyas

Dekan: Prof. Dr. med. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2008

Ich danke Herrn Prof. Dr. K.-D. Hüllemann für die volle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, dem Herrn Dr. Gulyas für den Vorschlag des Themas und die Betreuung über den gesamten Zeitraum, dem Klinikpersonal sowie den Kindern und Eltern, die sich mit der Auswertung der Befunde einverstanden erklärt haben.

Insbesondere möchte ich mich für die statistische Beratung bei Frau Dr. I.-R. Haubitz bedanken.

Und nicht zuletzt bedanke ich mich für die Unterstützung meines Studiums bei meiner verwitweten Mutter.

# Inhalt

1. Einleitung .....	5
1.1 Definition und Symptomatik .....	6
1.2 Pathomechanismen, Formen .....	6
1.3 Häufigkeit, Alter, Geschlechtsverteilung .....	11
1.4 Therapie des anstrengungsinduzierten Asthma bronchiale .....	13
2. Methodik .....	15
2.1 Patienten .....	16
2.2 Lungenfunktionsmessung .....	17
2.2.1 Parameterdefinition Fluss-Volumen-Kurve .....	17
2.2.2 Methoden der Lungenfunktionsmessung .....	18
2.3 Unspezifische Provokationstestes .....	18
2.3.1 Laufbandbelastung .....	20
2.3.2 Kaltluftprovokation .....	21
2.4 Statistische Methoden .....	22
3. Ergebnisse .....	28
3.1 Demographisches .....	28
3.2 FEV1 Ruhewerte .....	31
3.2.1 Demographische Parameter und Ruhewerte .....	32
3.3 Laufbandbelastung .....	34
3.3.1 Demographische Parameter und Laufbandbelastung .....	44
3.4 Kaltluftprovokation .....	46
3.4.1 Demographische Parameter und Kaltluftprovokation .....	58
3.4.2 Laufbandbelastung und Kaltluftprovokation .....	59
4. Diskussion .....	68
5. Zusammenfassung .....	76
6. Literatur .....	80
Lebenslauf .....	85

# 1 Einleitung

„Wenn der Atem beim Laufen, bei gymnastischen Übungen oder bei sonstiger Arbeit schwerer wird, nennt man dies Asthma“ (Aretaios von Kappadozien, ca. 200 n. Chr.).

Diese alte Definition des Asthma bronchiale beschreibt die Symptomatik, die nach dem heutigen Kenntnisstand mit der Form von Asthmaerkrankung und zwar die des Anstrengungsasthmas zu vereinbaren ist. Diese und vor allem deren Diagnostik soll Schwerpunkt dieser Arbeit sein. Dabei soll ein Vergleich zwischen den zwei diagnostischen Standardverfahren Laufband- und Kaltluftprovokation gemacht werden.

Anlass dazu war der in der Literatur beschriebene große Anteil der Anstrengungsastmatiker unter den an Asthma bronchiale leidenden Kinder und Jugendlichen und dabei vor allem die Literaturangaben, die sich zwischen 14% und 93% bewegen (Denjean A et al, 1981). Ursächlich für die weite Spanne sind Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung bei den untersuchten Kindern, unterschiedlich eingesetzte Belastungstests und verschiedene Diagnosekriterien (Lemke J, 1998).

Das von den meisten Autoren favorisierte Verfahren zur Diagnostizierung eines Anstrengungsasthmas ist der Lauftest auf freier Ebene bei subjektiver submaximaler Leistungsfähigkeit. Eine ergänzende Kaltluftprovokation wird üblicherweise bei positiver Anamnese und negativem Ergebnis nach Lauftestbelastung durchgeführt.

Die Beurteilung erfolgt anhand der Messung des FEV1-Wertes, der vor und nach Belastung gemessen wird. Eine diesbezügliche ausführliche Beschreibung ist unter Methodik dargestellt.

Im Rahmen der Dissertation wurden zusätzlich ein standardisierter Belastungstest auf dem Laufband sowie eine Kaltluftprovokation durchgeführt.

Der Vergleich zwischen den durchgeführten Diagnostiken, Lauftests und Kaltluftprovokation, soll einen Beitrag dazu leisten, die oben genannte Spannweite zu reduzieren, sprich eine Aussage darüber machen, ob das eine oder andere Verfahren oder vielleicht beides

zusammen zur besseren Diagnostik geeignet ist. Davon ist die Entscheidung zur Durchführung einer adäquaten (Langzeit-) Therapie abhängig, die als Voraussetzung für eine unbeschwerte körperliche Belastung jedes Kindes im Alltag ist. Denn einmal unterbliebene altersentsprechende Reize können hinsichtlich ihrer Konsequenzen im späteren Alter nach sportmedizinischer Erfahrung nicht mehr nachgeholt werden (Hollmann W, 1985).

Und was die Anzahl der Betroffenen anbelangt, dürfte diese noch erheblich sein. Denn etwa ein Drittel der chronisch asthmakranken Kinder und Jugendlichen sind dauerhaft vom Schulsport befreit (Deutsches Ärzteblatt, Ausgabe 19 vom 09.05.2003).

## **1.1 Definition und Symptomatik**

Die Definition des Asthmas bronchiale ist in Grunde genommen wie bereits oben erwähnt die Beschreibung ihrer Symptomatik. Auf eine einheitliche Definition hat man sich jedoch bis heute scheinbar nicht geeinigt. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass Asthma bronchiale eine vorwiegend anfallsweise auftretende Atemwegsobstruktion auf dem Boden eines hyperreagiblen Bronchialsystems ist, deren Eigenschaft es ist, spontan oder auf Einnahme von Medikamenten reversibel zu sein (König P, 1987). Des Weiteren sind auskultatorisch expiratorische Atemgeräusche wie Giemen oder Brummen nachzuweisen. Dabei sind je nach Ausprägungsgrad auch klinische Symptome im Sinne von Atemnot wahrnehmbar.

Von einem Asthma bronchiale im Kindesalter wird in der pädiatrischen Pneumologie ab der dritten Episode einer obstruktiven Bronchitis gesprochen (Riedel F, 1987).

## **1.2 Pathomechanismen, Formen**

Allgemein ist davon auszugehen, dass Asthma bronchiale durch eine Reihe vieler interagierender Zellen beeinflusst wird, die zu microvaskulären Lecken und Ödem, Schleimhautübersekretion und Stimulation neuraler Reflexe mit dem Ergebnis einer Bronchokonstriktion führen (Barnes PJ, 1989).

Beim **exogenen** bzw. extrinsischen oder allergischen Asthma bronchiale, das auch am besten untersucht und definiert ist, stehen die Allergene (Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Nahrungsmittel) mit der IgE-vermittelten Reaktion vom Soforttyp im Vordergrund. Dabei kommt es zur Freisetzung präformierter, d.h. in der Zelle bereits vorliegender und neu gebildeter Mediatoren aus primären Entzündungszellen nach Allergenkontakt.

Als Mediatoren gelten das Histamin, Prostaglandine, Leukotriene aus degranulierten Mastzellen, der plättchenaktivierende Faktor sowie der eosinophile und neutrophile chemotaktische Faktor (ECF und NCF). Diese führen zu einer vermehrten Vasodilatation, Gefäßpermeabilität und Schleimproduktion (Askenase PW, 1977), (Kay AB, 1983), (Lichtenstein LM, 1982). Als Folge davon kommt es zu einem Ödem der Bronchialschleimhaut und Hypertonus der glatten Bronchialmuskulatur mit Produktion eines zähen Sekrets, was zu einer Verengung des Bronchiallumens mit Erhöhung des Luftströmungs-Widerstandes führt.

Zusätzlich zu der Eigenaktivität der Mediatoren führen diese zur Aktivierung sog. sekundärer Entzündungszellen (Neutrophile, Eosinophile, Monozyten, Makrophagen), die ihrerseits weitere Mediatoren bilden, die die Entzündungsreaktion mit der Symptomatik der Bronchialobstruktion erhalten und verstärken (Durham SR, 1985), (Kay AB, 1986), (Raphael GD, 1986).

Unter dem Aspekt der relativ einfachen Diagnostik (Anamnese, Allergietest) und den daraus folgenden Konsequenzen (Allergenkarenz, Hyposensibilisierung), die zur völligen Symptombefreiheit führen können, ist es umso wichtiger eine frühzeitige allergologische Untersuchung durchzuführen.

Das nicht allergische oder **intrinsische** Asthma bronchiale entsteht auf dem Boden eines hyperreagiblen Bronchialsystems durch häufige Bronchialinfekte oder irritative Umweltreize wie Staub, Zigarettenrauch, Kaltluft, Anstrengung (Nolte D et al, 1966), (Simani AS et al, 1974). Die zwei letztgenannten lassen sich schlecht vermeiden und führen daher oft zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und der kindlichen Entwicklung.

Die Entstehungsmechanismen der Bronchokonstriktion durch Anstrengung oder Inhalation von kalter Luft sind noch nicht so gut erforscht wie beim allergisch bedingte Asthma bronchiale. Grundsätzlich ist jedoch in beiden Fällen von einer Hyperreagibilität des Bronchialsystems auszugehen, die infolge vermehrter Austrocknung und Auskühlung der Bronchien zu einer Reaktion im Sinne einer Bronchokonstriktion führt. Ein hyperreagibles Bronchialsystem kommt auch im Rahmen anderer Erkrankungen vor. In diesem Zusammenhang sind akute, virale Infekte (Croup, Bronchiolitis), chronische Infektionen (cystische Fibrose, chronische Bronchitis) sowie der Zustand nach Unfällen (Fremdkörperaspiration, Fast-Ertrunkene) zu erwähnen. Unter Berücksichtigung dieser Erkrankungen bleiben unter den Kindern mit Asthma bronchiale lediglich noch 40% (Urbanek R, 1989). Allerdings ist von einer bronchialen Hyperreagibilität bei über 90% der asthmakranken Kinder auszugehen (Götz M, 1982).

Bei einem intrinsischen Asthma bronchiale kommen direkte Reizungen der sensiblen Vagusendigungen in der Bronchialschleimhaut mit dem Ergebnis einer Reflexbronchokonstriktion, die parallel zu Mechanismen auf Mediatorebene und Reaktion der bronchialen Blutgefäße ablaufen, in Frage.

Die Annahme einer Reflexbronchokonstriktion stützt die Tatsache, dass durch eine Vor-medikation mit Anticholinergika diese verhindert werden kann.

Die Freisetzung von Mediatoren, deren Hemmung nach inhalativer Medikation mit dem Mastzellstabilisator Dinatriumcromoglycat nachgewiesen wird, ist daher als ursächlich zu sehen (Godfrey S, 1986).

Es gibt allerdings hinsichtlich des Verhaltens der Mediatoren bezüglich ihres Plasmaspiegels auch kontroverse Aussagen. Fest scheint zu stehen, dass der Plasma-Histaminspiegel beim Asthmatiker signifikant höher ist und während körperlicher Belastung signifikant mehr ansteigt als beim Gesunden. Dies wurde bei alleiniger Hyperventilation nicht beobachtet (Barnes PJ et al, 1981). Auch ist ein Anstieg des neutrophilen chemotaktischen Faktors (NCF) als mastzellenassoziiertes Mediator der Überempfindlichkeit

im Rahmen einer Bronchokonstriktion nach körperlicher Belastung, nicht jedoch nach alleiniger Hyperventilation nachgewiesen worden (Nagakura T et al, 1983). Diese Ergebnisse sprechen eher für eine alleinige Verantwortung der körperlichen Belastung hinsichtlich der Mastzelldegranulation und der dadurch entstehende Bronchokonstriktion. Die alleinige Hyperventilation scheint nach diesen Ergebnissen keine Rolle zu spielen.

Im Gegensatz dazu sprechen sich jedoch andere Autoren für ähnliche pathophysiologische Mechanismen, die für eine Bronchokonstriktion verantwortlich sind, aus. Demnach führt sowohl vermehrte körperliche Aktivität wie auch Hyperventilation alleine, durch die in beiden Fällen entstehenden thermischen Veränderungen an den Bronchien zu ähnlichen pathophysiologischen Mechanismen (Gilbert IA et al, 1988).

Diese Theorie erscheint auch durch Ergebnisse anderer Untersuchungen plausibel zu sein. So kann eine AIB bei Erwärmung der Atemluft auf 38° C und 100%-tiger Sättigung der Luftfeuchtigkeit vollständig verhindert werden (Zeballos RJ et al, 1978). Die praktische Konsequenz, die daraus zu ziehen ist, ist außer dem Vermeiden von intensiver körperlicher Belastung in kalter und trockener Umgebung das Vermeiden der Atmung durch den Mund unter solchen Bedingungen.

Die These einer schnelleren und vermehrten Ausdehnung des Blutvolumens in den peribronchialen, vaskulären Plexi mit einer einhergehenden Atemwegseinengung nach Anstrengung (Mc Fadden ER, 1990) beim Asthmatiker wird durch die schnellere und stärkere Atemwegswiedererwärmung nach Belastung im Vergleich zum Gesunden gestützt.

Die nebeneinander laufenden Mechanismen könnten eine Erklärung dafür sein, dass einzelne Wirkstoffe keinen hundertprozentigen Schutz vor einer bronchialen Obstruktion nach einem entsprechenden Reiz bieten.

Bei Vorhandensein eines Anstrengungsasthmas tritt die Obstruktion im Allgemeinen 2 bis 4 Minuten nach Belastungsende ein, um nach 4 bis 8 Minuten ihren Höhepunkt zu erreichen. Sie bildet sich in aller Regel nach ca. 20 bis 40 Minuten spontan zurück. Dabei sind in den ersten 20 Minuten die großen, anschließend bis ca. 40 Minuten die kleinen Luftwe-

ge in der Peripherie betroffen (Scherrer M et al, 1982). Andere Angaben gehen von einem Gipfel der Bronchokonstriktion nach Belastung nach 5 bis 10 Minuten aus und einer spontanen Rückbildung nach 30 bis 60 Minuten.

Es gibt jedoch auch Berichte über Spätreaktionen. So konnte nach einer Untersuchung von 46 Patienten mit Anstrengungsasthma, darunter 40 Kinder, unter der Fragestellung einer asthmatischen Spätreaktion nach körperlicher Belastung bei 15 Patienten (13 Kinder und 2 Erwachsene) sowohl eine Sofort- als auch eine Spätreaktion mittels FEV1-Messung nach körperlicher Anstrengung nachgewiesen werden. Diese entwickelte sich 4 bis 10 Stunden nach der Belastung und war mit subjektiven und objektiven Symptomen assoziiert. Eine asthmatische Sofort- und Spätreaktion war demnach bei 32,6% der Patienten mit EIA nachweisbar.

Dabei konnte in beiden Fällen ein Anstieg der neutrophilen chemotaktischen Aktivität mit identischen Makromolekülen nachgewiesen werden. Demnach muss diese Spätreaktion durch eine Mediatorfreisetzung entstehen, da ein respiratorischer Wärmeverlust, der als Ursache der Frühreaktion beim Anstrengungsasthmatiker zustande kommt, ist wenige Minuten nach Ende der Belastung abgeschlossen. Der Nachweis einer Spätreaktion besitzt demnach klinische Bedeutung. Eine spontane Exacerbation des Asthmas könnte nachts als Folge einer Stunden zurückliegenden körperlichen Anstrengung erklären (Lee TN et al, 1983).

Nach einer anderen Studie (Cypcar D et al, 1994) ist eine Spätreaktion nach körperlicher Belastung von 0 bis 16% nachgewiesen worden. Der Kritikpunkt dabei war, dass dabei unberücksichtigt blieb, ob die Spätreagierenden nicht ohnehin starke Tagesschwankungen aufweisen. So fand Rubinstein (1987) bei 8 von 53 Patienten (32%iger Abfall des FEV1 nach fünf Stunden) eine Spätreaktion. Allerdings waren bei sieben dieser Patienten Tagesschwankungen ihrer Lungenfunktion gleicher Ausprägung auch ohne jede Anstrengung nachzuweisen. Auch eine von Zawadski et al. (1988) nachgewiesene „zweite Welle“ einer Obstruktion nach körperlicher Belastung wurde als unspezifisches Epiphänomen bewertet.

Aufgrund des häufigen Auftretens des Asthmas/EIB unter Skifahrern ist bereits der Begriff des Skiasthmas eingeführt worden. Als geeignetes Modell hat man Schlittenhunde hergenommen. So konnte im Anschluss an ein Schlittenhunderennen über 1100 Meilen (Iditarod Trail/Alaska) eine erhebliche, entzündliche Zellkomposition in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit der Tiere nachgewiesen werden (Davis MS, 2002).

Noch vier Monate später nach intensivem Wettkampftraining wurde bei den Tieren eine mäßiggradige Obstruktion peripherer Atemwege nachgewiesen (Davis M, 2005).

Daraus ist zu schließen, dass wiederholte Ausdauerbelastungen in kalter Umgebungsluft zu einer peripher bronchokonstriktiven Dysfunktion führen könnten, die sich auch nach Sistieren des Reizes nicht mehr vollständig zurückbildet. Es ist gut vorstellbar, dass bei Menschen mit genetischer Disposition zu Asthma bronchiale die Krankheit durch häufig wiederkehrende Kaltlufthyperventilationsmanöver und unvollständiger Atemluftkonditionierung manifest werden kann.

Die Reaktion auf Kaltluft, falls sie einsetzt, erfolgt mit einer Verzögerung von ca. 5 bis 10 Minuten, wobei eine Refraktärperiode von ca. 2 Stunden besteht.

Eine Spätreaktion ist bislang nicht bekannt (Monatszeitschrift Kinderheilkunde 6-99).

Neben den oben erwähnten Triggerfaktoren scheint die familiäre Disposition eine große Rolle zu spielen. 85% aller asthmakranken Kinder haben eine allergische Disposition (Zeltner S, 1986). Ob es zu einer manifesten Erkrankung kommt, hängt demnach von den Umwelteinflüssen ab (Björkstén F, 1986).

Nicht unerwähnt darf auch die psychische Komponente bleiben.

### **1.3 Häufigkeit, Alter, Geschlechtsverteilung**

Das Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter (Lecheler et al, 1990). Nach Angaben von Sly RM (1992) leiden 10 bis 15% aller Knaben und 7 bis 10% aller Mädchen irgendwann in ihrer Kindheit an Asthma bronchiale. Dabei

kommt es bei 60 -80% der betroffenen Kinder zu Asthmasymptomen unter körperlicher Belastung.

In den letzten Jahren ist allerdings eine steigende Tendenz zu beobachten. Dieses Ergebnis kann jedoch auch durch eine zunehmend bessere Diagnostik vorgetäuscht werden (Anderson HR, 1989). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung sind Jungen bis zum Schulalter zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Mädchen, wobei sich mit zunehmendem Alter diese Verteilung ausgleicht und das weibliche Geschlecht im erwachsenen Alter überwiegt. Insgesamt kommt es zu einer teilweise bzw. vollständigen Abnahme der Symptomatik im Erwachsenenalter.

Die Mortalität liegt bei ca. 1%.

Hinsichtlich der Form und Manifestation der Erkrankung gibt es unterschiedliche Angaben.

In den meisten Fällen handelt es sich jedoch um eine Mischform. Davon sind ca. 70% der Asthmatiker betroffen, bei 20% handelt es sich um ein rein extrinsisches (vor allem Schulkinder), bei ca. 10% um ein rein intrinsisches (vor allem Kleinkinder und ältere Kinder) Asthma (Riedel F et al, 1987).

Nach anderen Angaben leiden 52% an einem Ganzjahresasthma, 24% an saisonellem Pollenasthma, 14% an infektinduziertem Asthma und jeweils 3 % an psychogenem und ausschließlich anstrengungsinduziertem Asthma (Zeltner et al, 1986).

Eine anstrengungsinduzierte Atemwegsobstruktion wurde in anderen Untersuchungen bei 80 bis 100% aller asthmakranken Kinder beobachtet (Hussein A et al, 1988).

Auch nach neueren Literaturangaben besteht eine Belastungskomponente bei 80 bis 90% aller Asthmatiker, wobei auch bei 3 bis 10% der Normalbevölkerung eine Brochokonstriktion nach Belastung nachgewiesen worden ist. (Domej W et al, 2005).

Eine auffallend hohe Prävalenz war bei den Ausdauersportlern gegenüber der Normalbevölkerung zu beobachten. Untersuchungen bei den Winterspielen in Nagano 1998 ergaben in den Disziplinen nordische Kombination, Skilanglauf und Eisschnelllauf zusammen eine Asthmaprävalenz von 61% (Weiler J.M. et al, 2000). Eine niedrigere Prävalenz mit 45% ergab die diesbezügliche Untersuchung der olympischen Sommerspiele in Atlanta in den Disziplinen Radsport und Mountainbiking (Weiler J.M. et al, 1998).

#### **1.4 Therapie bei anstrengungsinduziertem Asthma bronchiale**

Die Therapie sollte neben der Einnahme von Pharmaka auch die physikalischen Maßnahmen (z.B. Atemgymnastik) sowie sportliche Trainingsprogramme beinhalten. Von großer Bedeutung ist eine entsprechende Schulung der Kinder bzw. der Eltern durchzuführen.

Die Medikamentöse Therapie, die in der Regel auf inhalativem Wege erfolgt, ist vor allem als protektive prophylaktische Maßnahme vor einer körperlichen Belastung zu sehen.

Als Pharmaka kommen insbesondere Sympathomimetika in Frage. Diese führen über direkte Einwirkung auf die Beta-2-Rezeptoren zu einer Bronchodilatation. Daher haben diese auch als Therapeutika bei bereits auftretenden Symptomen und im Notfall einen großen Stellenwert. Eine Prämedikation mit einem kurzwirksamen Beta-2-Agonisten sollte ca. 15 Min. vor einer körperlichen Belastung erfolgen. Dadurch wird in den meisten Fällen eine Protektion von mindestens drei Stunden erreicht.

Alternativ oder ergänzend dazu kommt eine Medikation mit Cromoglycinsäure oder Ipratropiumbromid zur Anwendung. Eine Bronchokonstriktion wird in diesem Fall über eine Hemmung der Mastzelldegranulation verhindert. Die letzt genannten Medikamente sind allerdings nur vorbeugend wirksam, d.h. sie machen nur Sinn, wenn sie vor Einsetzen einer körperlichen Aktivität eingenommen werden.

Wie bereits erwähnt ist ein Verhalten im Sinne einer Vermeidungsstrategie hinsichtlich körperliche Belastung bzw. Exposition in kalter Luft nicht sinnvoll bzw. nicht möglich.

Ganz im Gegensatz zu früheren Ansichten steht für eine normale Entwicklung der betroffenen Kinder die Teilnahme am Sportunterricht bzw. eine gezielte Sporttherapie im Vordergrund.

Daher ist ein adäquates aerobes Training bei den betroffenen Kindern als Bestandteil der Therapie anzusehen (Hühnerbein J, 1993). Da Anstrengungsasthma meist bei niedriger Temperatur und trockener Luft ausgelöst wird, sollte dies bei der Wahl der Sportart bzw. Umgebung berücksichtigt werden. Schwimmen bei hoher Umwelttemperatur ist daher besonders empfehlenswert. Aber auch wenn Dauerlauf oder Radfahren weniger geeignet sind, so können auch diese mit entsprechenden Pausen als Intervalltraining ausgeübt werden. Wichtig dabei ist, dass die Pulsfrequenzen präpuberal nicht 130-160/Min. und postpuberal nicht 120-150/Min. überschreiten sollten, da es in diesem Fall zu einem anaeroben Stoffwechsel kommen würde, was zu einem entsprechenden Anstieg des Atemminutenvolumens mit einem erhöhten Anfallsrisiko führen würde. Ein solches Ausdauertraining ist dann effektiv, wenn es drei- bis viermal wöchentlich über 45 bis 60 Minuten durchgeführt wird. Dadurch kann zwar die Asthmakrankheit selbst nicht beeinflusst, jedoch die körperliche Leistungsfähigkeit des Asthmatikers deutlich gesteigert werden.

Dies führt dazu, dass eine entsprechende Reizschwelle hinsichtlich Austrocknung und Auskühlung der Atemwege durch Hyperventilation aufgrund eines bei entsprechender Leistung sonst erforderlichen Atemminutenvolumens vermieden werden kann.

Das erfreuliche Ergebnis ist, dass es zu weniger Anfällen kommt und dass die medikamentöse Therapie reduziert oder gar abgesetzt werden kann.

Damit die betroffenen Kinder von diesen Erkenntnissen und deren positiven Auswirkungen auch Gebrauch machen können, macht es Sinn, sie eine Rehabilitation in einer Fachklinik durchführen zu lassen.

Die Vorteile der Sporttherapie in einer entsprechenden Einrichtung bestehen in erster Linie darin, dass die Sporttherapeuten speziell dafür geschult sind und sich entsprechend auf die Bedürfnisse der Patienten einstellen können. Im Rahmen eines Seminars „Sport mit asthmakranken Kindern“ 1993 in der Fachklinik Wangen sind grundsätzliche Ziele der Sporttherapie, die an anderer Stelle anders formuliert und die auch heute noch ihre Gültigkeit haben, erläutert worden. Dabei sind Kompensation motorischer Defizite, Stabilisierung der psychischen Situation, Aufbau und Erweiterung der sozialen Kompetenz in den Vordergrund gestellt worden.

Die Kinder lernen dabei, die Angst vor körperlicher Belastung abzubauen und „angstfrei außer Atem zu kommen“. Leistungsdruck und Frustration sollen vermieden werden. Es wird Wert auf die Harmonie von Atmung und Bewegung gelegt (Ausatmung bei Belastung). Die Sportstunden beinhalten jeweils eine verlängerte Aufwärmphase mit Vermeiden eines Kaltstarts, eine niedrig dosierte Ausdauerbelastung mit gezielten Pausen für Atemgymnastik sowie Eigenkontrolle von Peak flow und Pulsfrequenz. Ergänzend dazu lernen die Kinder Atemtechniken, mit deren Hilfe sie sich bei auftretender Atemnot Hilfe verschaffen können, Bronchialspasmen vorbeugen und den Sekrettransport fördern können. Dabei werden Lippenbremse, Bauch- und Flankenatmung sowie atemerleichternde Körperstellungen eingeübt. Selbstverständlich sollten die Kinder den Sport als Therapie am Heimatort weiterführen bzw. ausbauen.

## **2 Methodik**

Die vorliegende Arbeit wurde mit Genehmigung der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin, Prof. Dr. Gustav Paumgartner, Klinikum Großhadern D-81366, durchgeführt.

Eine Einverständniserklärung wurde den Eltern vorgelegt und von diesen unterschrieben.

## 2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 68 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 18 Jahren untersucht. Sie befanden sich im Zeitraum über das Jahr 1998 verteilt zwischen 4 und 6 Wochen zu einer Rehabilitationsmaßnahme in der Kinderklinik Santa Maria am Oberjoch, Anstalt der Jugendfürsorge der Diözese Augsburg.

Bei allen untersuchten Patienten stand die Diagnose Asthma bronchiale fest. Für die vorliegende Arbeit waren diejenigen Patienten von Interesse, bei denen die besondere Form der Asthmaerkrankung und zwar das Anstrengungsasthma bekannt war. Diese Diagnose stand bereits von Ergebnissen früherer in der gleichen Klinik durchgeführter Untersuchungen fest. Sie wurde durch ein Belastungstest mit einem über sechs Minuten Dauer freies Laufen in der Ebene nachgewiesen

Die mit der Diagnose Anstrengungsasthma untersuchte Gruppe mit 41 Kindern bildete die Versuchsgruppe. Parallel dazu wurde in die Untersuchung eine Kontrollgruppe mit 27 Kindern einbezogen. In dieser Gruppe waren ebenfalls alle Patienten an Asthma bronchiale erkrankt, die besondere Form des Anstrengungsasthmas wurde jedoch anhand früherer Untersuchungen, die ebenfalls in der gleichen Klinik stattfanden, ausgeschlossen.

Es bleibt zu erwähnen, dass die Kinder, die meist aufgrund von Konditionsschwäche durch die körperliche Belastung nicht ausreichend stimuliert werden konnten, nicht in die Untersuchung miteinbezogen wurden.

Die Geschlechtsverteilung war in etwa ausgeglichen. Dabei befanden sich 21 Jungen (51,2%) und 20 Mädchen (48,8%) in der Versuchsgruppe sowie 14 Jungen (51,8%) und 13 Mädchen (48,2%) in der Kontrollgruppe.

## 2.2 Lungenfunktionsmessung

Zur Durchführung der Lungenfunktionsmessung kommen zwei Messmethoden zur Anwendung. Das sind die Ganzkörperplethysmographie und die Spirometrie.

Im vorliegenden Fall hat sich die Messung der Lungenfunktion auf die Spirometrie beschränkt.

### 2.2.1 Parameterdefinition Fluss-Volumenkurve

(entnommen aus dem Kapitel „Spirometrie/Fluß-Volumenmessung“ der Bedienungsanleitung „MasterScope“ VIASYS Healthcare GmbH)

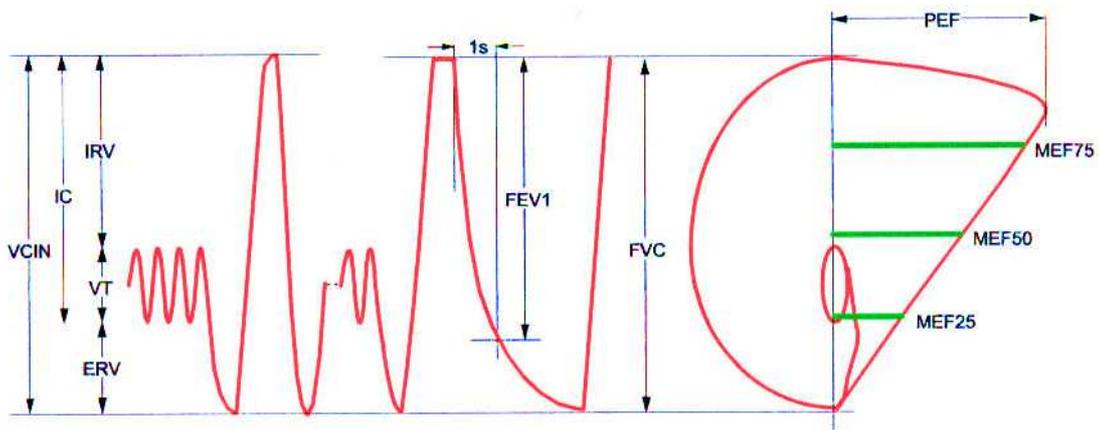


Abb. 2.2.1 Parameterdefinition Fluss-Volumenkurve

#### Parameterdefinition:

VT Atemzugvolumen

IRV inspiratorisches Reservevolumen

ERV expiratorisches Reservevolumen

VCIN inspiratorische Vitalkapazität

FVC forcierte Vitalkapazität

FEV1 forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sek.

MEF75 maximaler expiratorischer Fluss bei 75 % der VC MAX oder FVC

MEF50 maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der VC MAX oder FVC

MEF25 maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der VC MAX oder FVC

PEF maximaler expiratorischer Fluss (Peak Flow)

PIF maximaler inspiratorischer Fluss

### **2.2.2 Methoden der Lungenfunktionsmessung**

Im Mittelpunkt des Interesses war die Messung der Einsekunden-Ausatmungskapazität (FEV1). Sie gibt das Volumen in Liter an, welches bei forcierter Expiration in der ersten Sekunde nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann und beträgt mindestens 70% der inspiratorischen Vitalkapazität. Um die Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten möglichst gering zu halten, wurde ein Mindestalter der Patienten von 10 Jahren gewählt. Des Weiteren konnte die Mitarbeit auch anhand der Fluss-Volumen-Kurve überprüft werden. Es wurden bei jedem Messzeitpunkt jeweils drei Messungen in Folge durchgeführt. Dabei wurde der am höchsten erzielte Wert berücksichtigt.

Für die vorliegende Messung wurde ein Gerät der FA Jaeger (Flowscreen pro Art. Nr. 780577, Version 5) benutzt. Der Untersuchungsablauf ist wie im folgenden Abschnitt beschrieben erfolgt.

Der Patient befindet sich im Sitzen mit aufrechtem Oberkörper, wobei die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen wird. Er wird zunächst aufgefordert, ruhig zu atmen, dann tief einzuatmen, die Luft kurz anzuhalten, anschließend so kräftig und so viel wie möglich in das Mundstück des Spirometers auszuatmen. Der Wert mit dem dazugehörigen Diagramm kann sofort vom Bildschirm des Gerätes abgelesen werden. Diese Messung wird unmittelbar vor und nach dem Test, sowie fünf, zehn und fünfzehn Minuten danach durchgeführt.

## **2.3 Unspezifische Provokationstests**

Im Gegensatz zu den auch oft durchgeführten Tests mit Histamin oder Methacholin bieten die in der vorliegende Arbeit verwendeten Tests den Vorteil, mit einem natürlichen, nicht pharmakologischen Reiz zu arbeiten. Dies ist gerade bei Kindern wichtig, da ethische Bedenken ausgeschlossen werden können. Der Nachteil der körperlichen Belastung besteht in der schlechten Quantifizierbarkeit und im unterschiedlichen Trainingszustand der Patienten. Im Gegensatz dazu ist die Kaltluftprovokation unabhängig davon.

Voraussetzung zur Durchführung der Untersuchung war ein infektfreies Intervall. Dabei sollten selbstverständlich die bekannten Risiken einer Belastung bei einem vorliegenden Infekt nicht in Kauf genommen werden. Andererseits würde es auch durch eine dadurch bedingte vermehrte Hyperreagibilität zu falsch positiven Messergebnissen kommen. Um diese zu vermeiden, mussten auch die Wirkdauer der meist inhalativen Medikation berücksichtigt werden. Selbstverständlich musste auch eine größere körperliche Anstrengung wegen der bestehenden Refraktärzeit, vor den Untersuchungen vermieden werden. Die Refraktärzeit dauert in etwa 30 Minuten und darunter ist eine bessere Toleranz bezüglich des Verhaltens verschiedener Lungenfunktionsparameter, unter anderem auch des FEV1, nach wiederholter körperlicher Belastung zu verstehen. D.h. ein Abfall des FEV1 nach wiederholter körperlicher Belastung fällt geringer aus als nach einer erstmalig durchgeführten.

Während und nach der Belastung sind die Patienten kontinuierlich klinisch überwacht worden, dabei ist auch eine kontinuierliche Messung von Puls und Sauerstoffsättigung erfolgt.

Der zeitliche Abstand zwischen den immer morgens stattfindenden Tests betrug jeweils ca. eine Woche. Dabei hat bei einer Hälfte der Patienten erstmals der Laufstest, bei der anderen Hälfte erstmals die Kaltluftprovokation stattgefunden. Die Raumtemperatur betrug zwischen 20 und 22 Grad C. Die Luftfeuchtigkeit entsprach der einer normalen Gebäuderäumlichkeit.

Dass diese zwei Parameter von großer Bedeutung sind, ergibt sich bereits aus den pathophysiologischen Erläuterungen in Bezug auf die Entstehung des Anstrengungsasthmas.

So weist Seidenberg J. bereits 1984 in einem Artikel der Zeitschrift Allergologie darauf hin, dass die Ergebnisse, die bei einem sonst korrekt durchgeführtem Laufstest in allerdings trockener und/oder kalter Luft in Frage zu stellen sind.

### 2.3.1 Laufbandprovokation

Das Laufband wurde aus folgenden Gründen gewählt. Aus Erfahrung ist bekannt, dass die Provokation besser durch Laufen als mit einem Fahrradergometer gelingt. Und um eine ausreichende Belastungsintensität zu erreichen, was im Kindesalter oft ein Motivationsproblem darstellt, ist das Laufband dem freien Laufen vorzuziehen. Bekannt ist allerdings, dass das Laufen in freier Ebene den größten Reiz darstellt.

Nach einem vorgerechneten Beschleunigungsmodus beginnt das Laufen auf dem Laufband. Dabei ist eine submaximale Belastung anzustreben. Dies entspricht ca. 80% (HF max. = 220/Min. – Alter in Jahren, ca. 160 bis 180/Min. bei Schulkindern) der maximalen Herzfrequenz.

Die Dauer der Laufbandbelastung betrug 10 Minuten, wobei die Höchstgeschwindigkeit nach einer Einlaufphase von einer Minute erreicht wurde. Unter Berücksichtigung des Körpergewichts wurde die Bandneigung so erhöht, so dass die Leistung pro Kilogramm Körpergewicht auf 3 Watt eingestellt wurde.

Das Belastungsschema stammt von Prof. Dr. Th. Zimmermann aus dem Jahr 1996 (Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche Erlangen).

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{Laufen: } W(\text{Watt}) = (V \times BW \times (2,11 + G \times 0,25) + 2,2 \times BW - 151) / 10,5$$

$$G\% = (10,5 \times W + 151 - 2,05 \times V \times BW + 0,6 \times BW) / V \times BW \times 0,29$$

BW: Körpergewicht (body weight) (kg)

V: Geschwindigkeit (km/h)

G: Steigung (%)

W: Leistung (Watt)

Ein FEV1-Abfall von 15 und mehr Prozent gilt als signifikant.

### **2.3.2 Kaltluftprovokation**

Der Vorteil dieser Methode liegt in der schnellen Durchführbarkeit sowie guten Reproduzierbarkeit der Messergebnisse und ist unabhängig von einschränkenden Faktoren wie z.B. mangelnde körperliche Voraussetzung des Patienten. Auch ist in mehreren Arbeiten beschrieben, dass die Kaltfluthyperventilation für die Diagnose einer klinisch relevanten bronchialen Hyperreagibilität als gute Alternative zu inhalativer Testung mit pharmakologischen Substanzen geeignet ist (Tessier et al, 1986).

Das verwendete Gerät stammte von der Firma JAEGER RHES. Die Methode RHES ermöglicht eine konstante Temperatur am Mund, die auf ca. -15 bis -18 Grad C eingestellt wurde.

Um den gewünschten Effekt zu erreichen, ist eine Hyperventilation erforderlich. Der Sollwert liegt bei 1l/Min pro kg Körpergewicht. Um eine Hypokapnie als Folge der hohen Ventilation zu vermeiden, ist standardmäßig CO<sub>2</sub> in einer Konzentration von 4-5% der Atemluft beigemischt worden. Dabei werden die Patienten aufgefordert ein am System angeschlossenen und ständig nachgefüllten Ballon (den sog. Target-Ballon) leer zu atmen. Eine Beeinträchtigung durch Nasenatmung wird durch das Aufsetzen einer Nasenklemme verhindert.

Der Test ist für hochgradig Asthmakranke nicht geeignet. Diese reagieren bereits nach wenigen Atemzügen, so dass es zu einem vorzeitigen Abbruch kommen würde. Eine Überreaktion wie bei der spezifischen Allergenprovokation ist allerdings bislang nicht bekannt geworden. Gesunde zeigen auf diesen Reiz in der Regel keine Reaktion.

Die Reaktion auf Hyperventilation mit Kaltluft, falls sie einsetzt, erfolgt mit einer Verzögerung von ca. 5 bis 10 Minuten, wobei eine Refraktärzeit von ca. 2 Stunden besteht.

Ein FEV-1-Abfall von 9 und mehr Prozent gilt als signifikant. (Monatszeitschrift Kinderheilkunde 6-99)

## 2.4 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser prospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates** berechnet und bei größeren Tafeln der **exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel**.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden kann.
- Der **Wilcoxon-Test** für verbundene Stichproben vergleicht zwei Messungen beim gleichen Individuum, in der vorliegenden Arbeit wird er zum Vergleich von Zeitpunkten oder zum Vergleich zwischen den Belastungsarten verwendet.
- Die einfaktorielle **Varianzanalyse** ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen sind und die Parameter nicht signifikant von einer Gaußschen Normalverteilung abweichen.
- Die (einfaktorielle) **Rangvarianzanalyse** mit Messwiederholungen **nach Friedman** ersetzt den Wilcoxon-Test bei mehr als zwei Messungen beim gleichen Individuum. Der Test setzt keine Gaußverteilung der Parameter voraus.
- Die **zweifaktorielle Varianzanalyse** vergleicht Messwerte zwischen den Gruppen bei zwei verschiedenen Gruppierungen, in der vorliegenden Arbeit beispielsweise Geschlecht und Diagnosegruppe. Es sind auch mehr als zwei Ausprägungen der Gruppen zulässig. Dieses Verfahren liefert die beiden Vergleiche zwischen den beiden Gruppierungen, die man auch beim Einzelvergleich erhalten würde und zusätzlich die sog. **Interaktion**. Eine signifikante Interaktion besagt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen der ersten Gruppierung von der zweiten Gruppierung abhängig ist. Im Beispiel, dass der Unterschied der Diagnosen je nach Geschlecht anders ist. Der Nachteil der Varianzanalyse

ist, dass sie eine Gaußverteilung voraussetzt. Die Variablen müssen ggf. mit einer Transformation (z.B. Logarithmierung) der Gaußverteilung angenähert werden.

- Die **zweifaktorielle Rangvarianzanalyse mit Messwiederholungen auf einem Faktor nach PURI und SEN** dient zum Test einer Messreihe, hier der FEV1-Werte, wenn die Probanden zusätzlich in Gruppen eingeteilt sind, hier in die beiden Asthmagruppen. Diese Analyse setzt keine Gaußverteilung voraus. Das Ergebnis dieses Tests setzt sich aus 3 p-Werten zusammen: (a) globaler Vergleich der Gruppen, (b) globaler Vergleich der wiederholten Messwerte (identisch mit dem Friedman-Test), (c) **Interaktion**, die auf einen nicht-parallelen zeitlichen Verlauf testet. Eine signifikante Interaktion besagt, dass der Unterschied der beiden Gruppen je nach Messzeitpunkt variiert.
- Die **zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf zwei Faktoren** wird verwendet, wenn eine Messreihe bei den gleichen Patienten zweimal erhoben wurde, im vorliegenden Fall für Messreihen bei zwei Provokationsarten. Neben der Aussage über globale Unterschiede der Messwerte und globale Unterschiede durch die Art der Provokation wird die Interaktion berechnet. Diese prüft, ob die beiden Messreihen parallel verlaufen, oder ob der Unterschied durch die beiden Provokationsmethoden zu verschiedenen Zeiten unterschiedlich groß ist. Dieser Test setzt eine Gaußsche Normalverteilung voraus.
- Die **dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf zwei Faktoren** ist eine Erweiterung der obigen Analyse und kommt zur Anwendung, wenn eine Messreihe zweimal erhoben wurde und dabei zwei (oder mehr) Patientengruppen zu berücksichtigen sind. Im vorliegenden Fall dient sie zur Analyse von Messreihen — den FEV1-Werten — die zweimal erhoben wurden — bei Kaltluft- und bei Laufbandprovokation — wobei Diagnosegruppen zu unterscheiden sind. Das Ergebnis sind drei p-Werte für globale Unterschiede sowie drei zweifache und eine dreifache Interaktion. Diese Analyse setzt eine Gaußsche Normalverteilung voraus.
- Die **Receiver-Operating-Characteristic (ROC)** berechnet zu einer bivariaten Klassifikation für alle Unterteilungen einer Messreihe die empirische Sensitivität und Spezifität. Dies dient zur Festlegung einer optimalen Einteilung der Messreihe.

- Eine **Korrelation** beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Die Werte müssen mindestens eine Rangreihenfolge haben, wie z.B. Schweregrade, Diagnosen beispielsweise kann man nicht korrelieren. Die Korrelation ergibt zwei Zahlen, einmal den Korrelationskoeffizienten. Das ist eine Zahl zwischen  $-1$  und  $+1$ .  $+1$  bedeutet eine ideale Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an  $1$  oder  $-1$  ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen,  $0$  besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit.  $-1$  ist eine ideale gegensinnige Korrelation.

Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p-Wert an, der besagt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist, ob sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.

Wenn man keine Gaußverteilung annehmen kann, verwendet man die **Spearmanische Rangkorrelation** mit dem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  ( $\rho$ ). Die Spearmanische Korrelation setzt voraus, dass keine oder fast keine Rangbindungen bestehen, d.h. dass die Messwerte kontinuierlich sind und keine Werte mehrfach vorkommen. Die Rangkorrelationen setzen keine Gaußsche Normalverteilung voraus.

- Eine (lineare) **Regression** ist ein der Korrelation verwandtes Verfahren. Zu zwei möglichst kontinuierlichen und Gaußverteilten Parametern  $x$  und  $y$  wird die Gleichung für eine Gerade berechnet, die für jeden Wert von  $x$  einen Wert  $f(x)$  schätzt, so dass die Abweichungen von  $y$  und  $f(x) = a + bx$  minimal sind.

- Die **serielle Regression nach JONES und BOADI-BOATENG (1991)** berechnet Korrelationen, wenn mehrere, pro Patient unterschiedlich viele, Messungen eines Patienten vorliegen. Das Verfahren kann auch auf den Vergleich der Korrelation zwischen mehreren Gruppen erweitert werden. Die serielle Korrelation setzt eine Gaußsche Normalverteilung voraus.

- Die **multiple (lineare) Regression** ist eine Erweiterung der Korrelation und beschreibt den Einfluss von mehreren sog. Prediktoren auf ein Kriterium.

Das Verfahren erfolgt schrittweise. Der erste Schritt ist eine einfache lineare Regression, zu der der beste Prediktor, d.h. der mit dem signifikantesten  $p$  herangezogen wird. Die Schätzgleichung hat die Gestalt:

$$\text{Schätzung des Kriteriums} = a + b \times \text{Prediktor.}$$

Als nächstes wird ein zweiter Prediktor hinzugenommen,

$$\text{Schätzung des Kriteriums} = a + b \times \text{Prediktor 1} + c \times \text{Prediktor 2.}$$

Als zweiter Prediktor wird der genommen, der die Signifikanz am meisten erhöht.

Auf diese Weise werden immer mehr Prediktoren hinzugenommen, bis keine signifikanten Prediktoren mehr gefunden werden.

Die inferenzstatistische Absicherung der multiplen Korrelation setzt voraus, dass alle beteiligten, kontinuierlichen Variablen multivariat normalverteilt sind. Diese Voraussetzung wird als erfüllt angesehen, wenn die einzelnen Variablen in der Population normalverteilt sind. Liegen Prediktorvariablen in dichotomisierter Form vor, so muss die Kriteriumsvariable für alle Kombinationen der dichotomisierten Prediktorvariablen normalverteilt und varianzhomogen sein.

Das bedeutet, dass die Variablen so gut wie möglich normalverteilt sein sollen. Es müssen mindestens dreimal (lt. manchen Lehrbüchern sogar 10 mal) soviel Probanden vorhanden sein, wie Variable in die Analyse eingehen. Es ist zu beachten dass Prediktoren nicht zu hoch mit anderen Prediktoren korrelieren.

Probanden, bei denen mehr als die Hälfte der Variablen fehlt, werden gestrichen. Bei den übrigen werden die fehlenden Werte durch den Mittelwert aller anderen ersetzt. Bei Prediktoren mit vielen fehlenden Werten muss man also vorsichtig sein, was die Interpretation betrifft.

Abkürzungen:

B-Gewicht	Faktor der Prediktorvariablen in der Schätz-Gleichung.
beta-Gew.	Normiertes B-Gewicht = (B-Mittelwert)/Streuung.
SE(beta)	Streuung (Standard error) von beta
p(beta)	Signifikanz von beta: $p$ , daß $B=0$ ist.

- Die **Logistische Regression** ist, ähnlich wie die multiple Regression, ein multivariates Verfahren, wobei das Kriterium aber eine ja/nein-Variable ist. Sie bildet aus mehreren Risiko- und Einfluss-Variablen, genannt Prediktoren für jeden Patienten einen Wert, der je nach der Zielvariablen (Kriterium) der 1 bzw. der 0 optimal nahe kommt.

Probanden, bei denen mehr als die Hälfte der Variablen fehlt, werden gestrichen. Bei den übrigen werden die fehlenden Werte geschätzt. Die Variablen sollten normalverteilt sein; auch ja-nein Variable sind zulässig, wenn beide Ausprägungen etwa gleich häufig sind. Codierte Variable, wie etwa Diagnose, kann man in eine Reihe von 0-1 Variablen umcodieren.

Es müssen aber unbedingt mindestens dreimal (lt. Lehrbuch 10-mal) soviel Probanden vorhanden sein, wie Variable in die Analyse eingehen.

Die logistische Regression wird üblicherweise mit möglichst vielen Variablen begonnen und dann solange mit Auslassung der Variablen mit der jeweils schlechtesten Signifikanz wiederholt bis alle verbliebenen Variablen signifikant sind. Diese letzte Tabelle stellt dann das Ergebnis dar.

Die Formel der logistischen Regression ist komplizierter, als die der multiplen Regression. Sie ist so angelegt, dass das Ergebnis nie unter 0 und nie über 1 gehen kann.

$$\text{Schätzwert} = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \sum \beta_i \times \text{Prediktor}_i)}}$$

Ausgabe:

In einer Tabelle der Variablen ist deren beta-Gewicht (beta ist ein Maß für den Einfluss, den die Variable auf die Ergebnis-Variable hat), die Odds-Ratio (Risikoverhältnis) mit ihrem Vertrauensbereich (Verhältnis Kranke zu Gesunden ohne die Risiko-Variable bezogen auf das Verhältnis Kranke zu Gesunden bei Vorliegen des Risikos) und die Signifikanz der entsprechenden Variablen aufgeführt.

- Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lillefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0.05$  mit \*,  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\* .

Die p-Werte in deskriptiven Arbeiten stellen *keine* Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine konfirmatorische Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

Die Bezeichnung „signifikant“ wird im statistischen Kontext reserviert, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0.05 zu beschreiben, und wird nicht im weiteren bürgerlichen Sinn gebraucht.

### 3 Ergebnisse

Diese Studie umfasst 68 Patienten, davon 41 mit Anstrengungsasthma und 27 mit anderen Asthmaformen.

#### 3.1 Demographisches

35 der Patienten (51%) waren männlich und 33 weiblich. Der Anteil der Geschlechter zeigte keinerlei Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen (s. Tabelle 1).

Geschlecht	Erkrankungsgruppe				p
	Anstrengungsasthma		andere Asthmaformen		
	n	%	n	%	
männlich	21	51.22%	14	51.85%	0.96
weiblich	20	48.78%	13	48.15%	
Gesamt	41	100.00%	27	100.00%	

*Tabelle 1. Asthmagruppe und Geschlecht. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Gruppe. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

Die Patienten waren im Mittel  $13.0 \pm 1.8$  Jahre alt, der jüngste Patient war 10, der älteste 17 Jahre.

Erkrankung	Geschlecht	n	Alter		p
			MW	ST	
Patienten	männlich	21	12.667	1.826	0.59
	weiblich	20	13.050	1.905	
Kontrollen	männlich	14	12.714	1.267	0.034*
	weiblich	13	13.923	1.891	
Gesamt	männlich	41	12.854	1.851	0.30
	weiblich	27	13.296	1.683	
Patienten	männlich	21	12.667	1.826	0.86
Kontrollen		14	12.714	1.267	
Patienten	weiblich	20	13.050	1.905	0.17
Kontrollen		13	13.923	1.891	
Gesamt	gesamt	68	13.029	1.787	–

*Tabelle 2. Alter und Geschlecht, insgesamt und aufgeteilt nach Erkrankung. Patienten = Anstrengungsasthma, Kontrollen = andere Asthmaformen, Alter = vollendete Lebensjahre. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.*

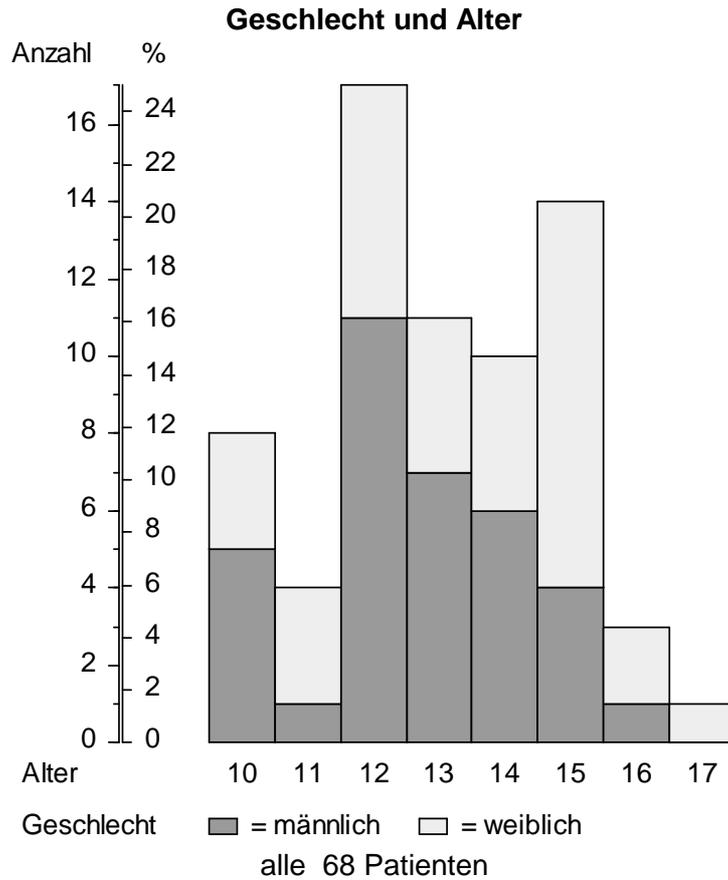


Abbildung 1a. Alter und Geschlecht des Gesamtkollektiv insgesamt und aufgeteilt nach Patientengruppen. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz

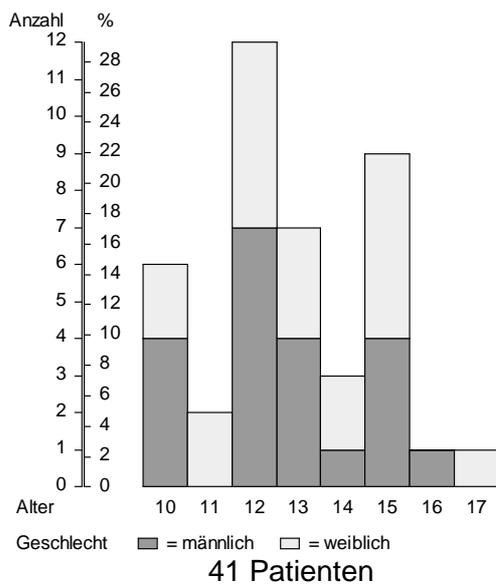


Abb. 1b: Geschlecht und Alter der Patienten mit Anstrengungsasthma

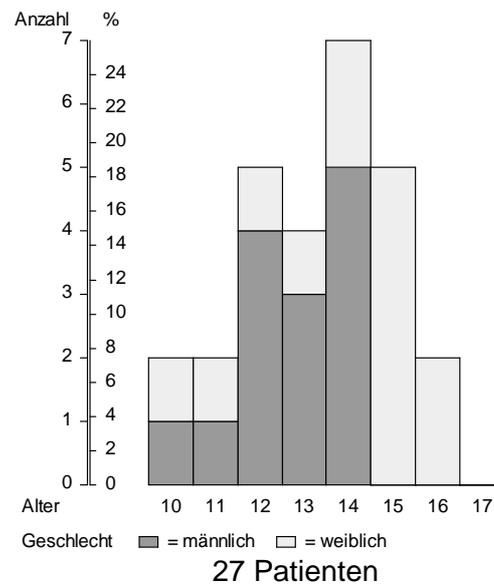


Abb. 1c: Geschlecht und Alter der Patienten mit anderen Asthmaformen

Die Geschlechter waren nicht völlig gleichmäßig auf die Altersgruppen verteilt, so ist besonders in der Kontrollgruppe unter 15 Jahren der Anteil der Mädchen gering, die Gruppe der 15- und 16-jährigen besteht aber ausschließlich aus Mädchen, was sich in der Signifikanz in Tabelle 2 spiegelt. Insgesamt sind die Abweichungen aber nicht relevant, in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse sind weder die Patientengruppe ( $p = 0.31$ ) noch das Geschlecht ( $p = 0.10$ ) noch die Interaktion ( $p = 0.35$ ) signifikant.

### 3.2 FEV1 Ruhewerte

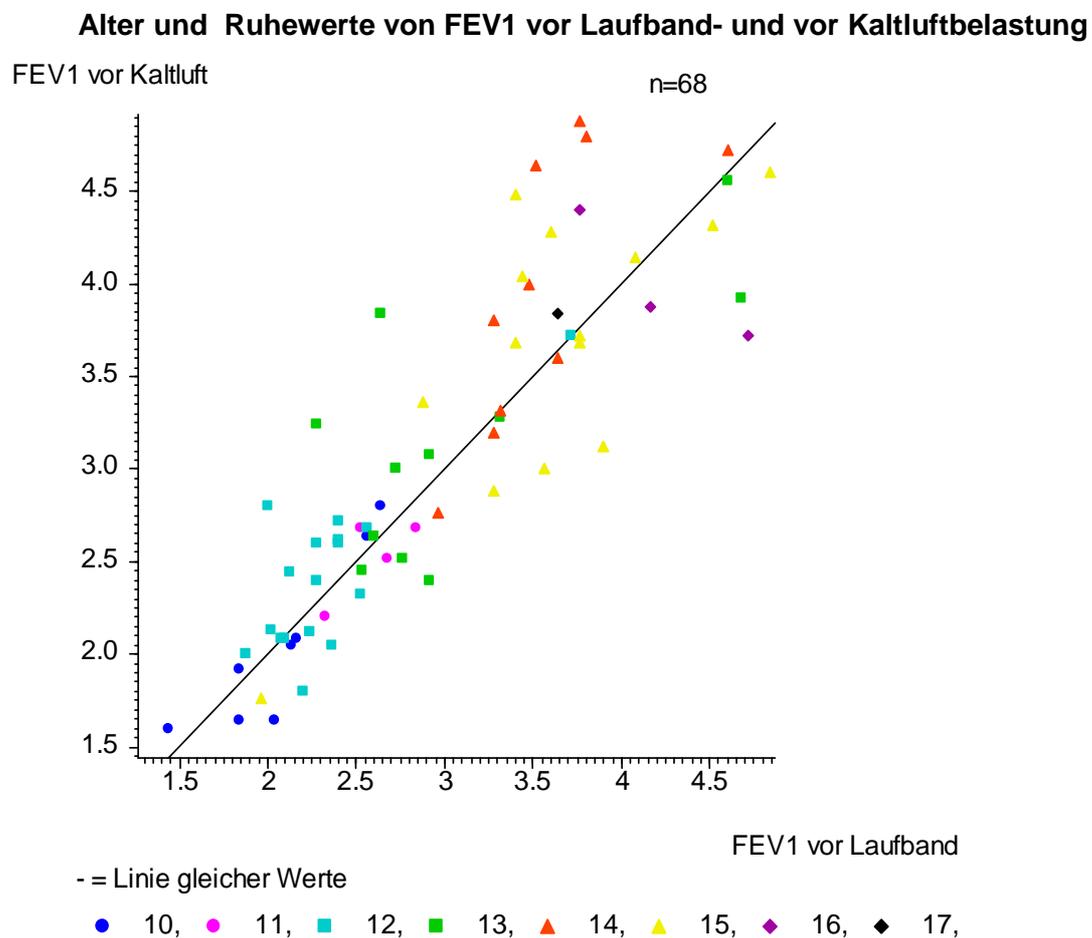


Abbildung 2. Beziehung zwischen den Werten der forcierten Ausatmung vor Laufbandbelastung und vor Kaltluftprovokation. Jeder Punkt entspricht einem Patienten und ist nach dem Alter in vollendeten Lebensjahren markiert. Punkte auf der diagonalen Linie gehören zu Kindern, deren Werte vor Belastung genau gleich waren. Punkte rechts unter dem Strich zeigen Kinder, deren FEV1 vor der Laufbandbelastung größer war, als vor der Kaltluftexposition.

### 3.2.1 Demographische Parameter und Ruhewerte

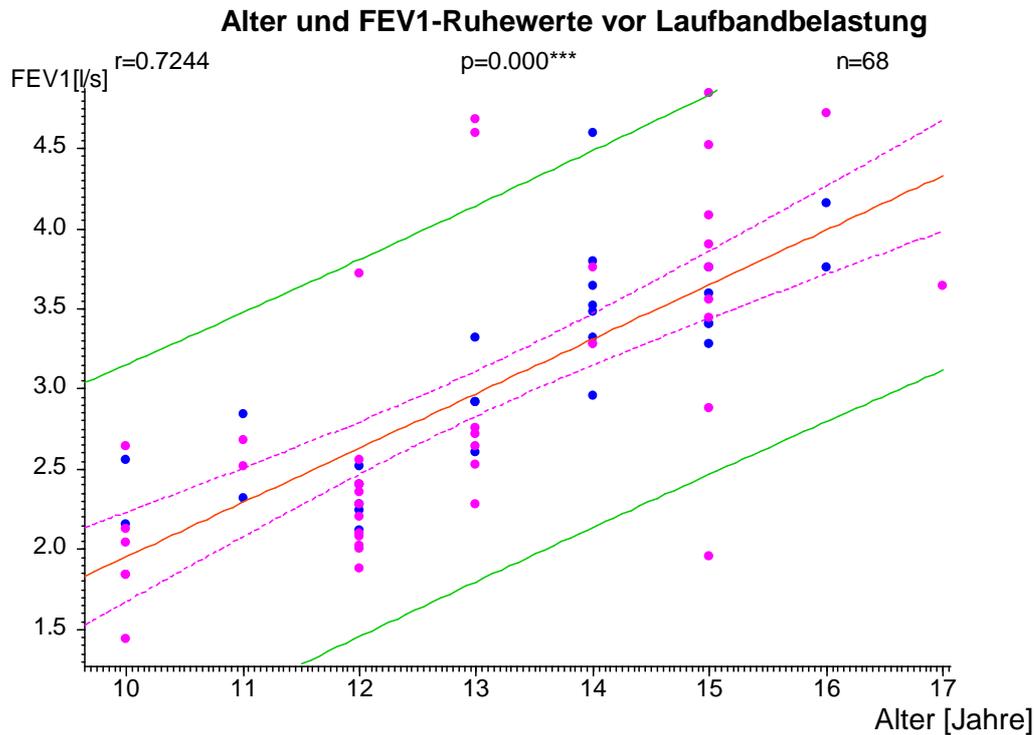


Abbildung 3. Abhängigkeit des FEV1 vom Lebensalter in Ruhe, vor der Laufbandbelastung. Jeder Punkt stellt einen der 68 Patienten dar. Die mittlere rote Linie stellt die Regressionsgerade dar, die jedem Lebensalter einen FEV1-Wert zuordnet. Die begleitenden geschwungenen Linien begrenzen den 95%-Bereich der Mittelwerte und der Einzelwerte. Die Punkte sind nach dem Asthmatyp markiert. ● = Anstrengungsasthma, ● = andere Asthmaformen.

Abbildung 3 zeigt die FEV1-Werte in Ruhe vor der Laufbandbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kinder. Die Gleichung der Regressionsgeraden ist  $FEV1 = 0.3397387957 \times \text{Alter} - 1.443655485$ . Diese Abhängigkeit legt es nahe, nicht mit den Rohwerten von FEV1 zu arbeiten, sondern mit den auf den Ruhewert bezogenen prozentualen Werten.

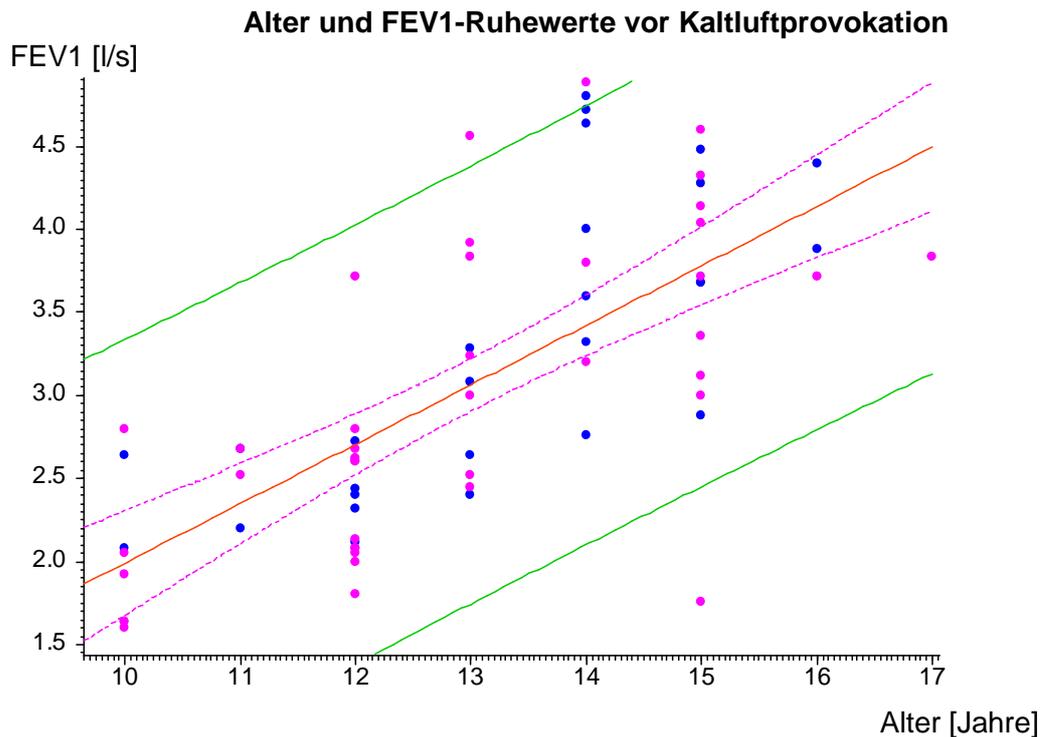


Abbildung 4. Abhängigkeit des FEV1 vom Lebensalter in Ruhe, vor der Kaltluftprovokation. Jeder Punkt stellt einen der 68 Patienten dar. Die mittlere rote Linie stellt die Regressionsgerade dar, die jedem Lebensalter einen FEV1-Wert zuordnet. Die begleitenden geschwungenen Linien begrenzen den 95%-Bereich der Mittelwerte und der Einzelwerte. Die Punkte sind nach dem Asthmatyp markiert. ● = Anstrengungsasthma, ● = andere Asthmaformen.

Abbildung 4 zeigt die FEV1-Werte in Ruhe vor der Kaltluftprovokation in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kinder. Die Gleichung der Regressionsgeraden ist  $FEV1 = 0.3581275777 \times \text{Alter} - 1.590309321$ .

Diese Abhängigkeit des FEV1 vom Alter legt es nahe, nicht mit den Rohwerten von FEV1 zu arbeiten, sondern mit den auf den Ruhewert bezogenen prozentualen Werten.

### 3.3 Laufbandbelastung

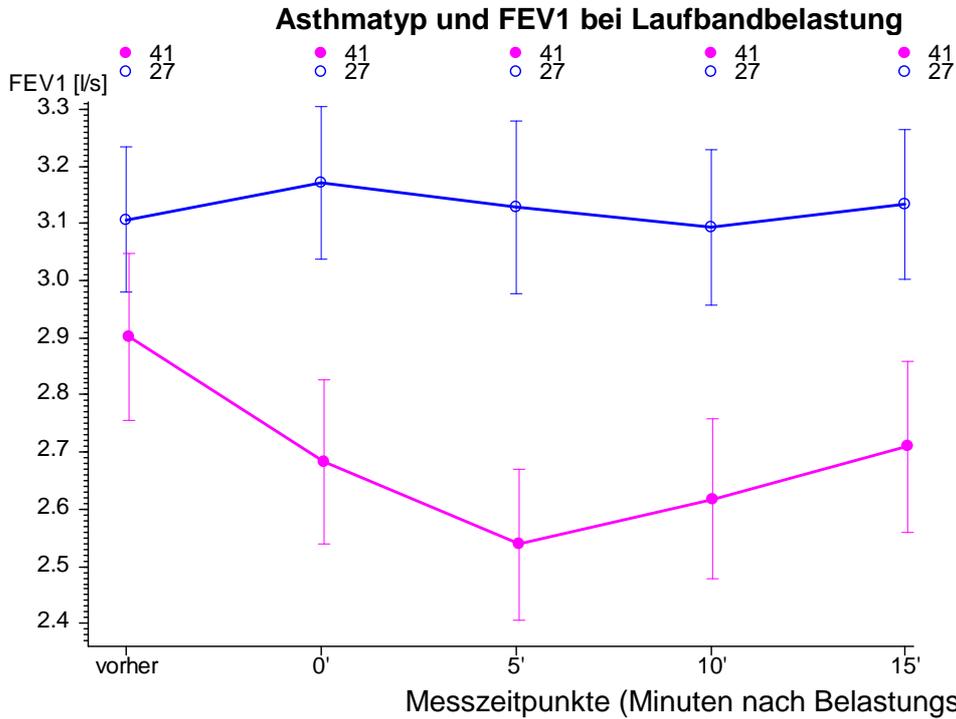


Abbildung 5. FEV1 bei Laufbandbelastung für Patienten ● = mit Anstrengungsasthma und ○ = mit anderen Asthmaformen. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

Zeit Laufband	Asthmatyp	n	FEV1 [l/s]		p
			MW	ST	
vor	Anstrengungsasthma	41	2.901	0.937	0.16
	andere Asthmaformen	27	3.107	0.659	
0'	Anstrengungsasthma	41	2.683	0.924	0.050
	andere Asthmaformen	27	3.170	0.692	
5'	Anstrengungsasthma	41	2.538	0.850	0.0061***
	andere Asthmaformen	27	3.129	0.788	
10'	Anstrengungsasthma	41	2.619	0.894	0.020*
	andere Asthmaformen	27	3.093	0.706	
15'	Anstrengungsasthma	41	2.710	0.961	0.026*
	andere Asthmaformen	27	3.133	0.685	

Tabelle 3. Asthmaform und FEV1 bei Laufbandbelastung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Beim Vergleich zu den forcierten Ausatemungsvolumina (FEV1) zu den einzelnen Messzeitpunkten ergibt sich zu allen Zeiten nach dem Beginn ein signifikanter Unterschied zwischen Anstrengungsasthma und den Vergleichsformen. Das forcierte Ausatemungsvolumen

lumen lag bereits vor der Belastung unter dem der Kontrollen, was aber nicht signifikant war.

Eine zweifaktorielle Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen ergibt signifikante Veränderungen der Ausatemungsvolumina, der Unterschied der Gruppen und die Interaktion, d.h. der Verlaufsunterschied der Messungen war jedoch nicht signifikant: Gruppenunterschied  $p = 0.055$ , Unterschiede der Messzeitpunkte  $p = 0.00078^{***}$ , Interaktion (nicht-paralleler Verlauf)  $p = 0.056$ .

In der Gruppe der 41 Kinder mit Anstrengungsasthma waren die Unterschiede des FEV1 zu den Messzeitpunkten nach der Laufbandbelastung signifikant,  $p = 0.00013^{***}$  in der Rangvarianzanalyse mit Messwiederholungen nach Friedman, in der Gruppe der Kontrollen mit anderen Asthmaformen dagegen nicht ( $p = 0.76$  im Friedman-Test).

Zeit Laufband [Minuten]	n	FEV1 [l/s]		
		MW	ST	p
vorher	41	2.901	0.937	0.012*
0	41	2.683	0.924	
vorher	41	2.901	0.937	0.00003***
5	41	2.538	0.850	
vorher	41	2.901	0.937	0.00036***
10	41	2.619	0.894	
vorher	41	2.901	0.937	0.014*
15	41	2.710	0.961	
0	41	2.683	0.924	0.11
5	41	2.538	0.850	
0	41	2.683	0.924	0.79
10	41	2.619	0.894	
0	41	2.683	0.924	0.43
15	41	2.710	0.961	
5	41	2.538	0.850	0.029*
10	41	2.619	0.894	
5	41	2.538	0.850	0.0079**
15	41	2.710	0.961	
10	41	2.619	0.894	0.043*
15	41	2.710	0.961	

**Tabelle 4.** FEV1 zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Laufbandbelastung für die 41 Kinder mit Anstrengungsasthma. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Wilcoxon-Test.

Zu allen Messzeitpunkten war ein signifikanter Unterschied des FEV1 zum Wert vor Belastung zu erkennen (s. **Tabelle 4**). Nach 10 und 15 Minuten waren die Wiederanstiege vom 5-Minuten-Wert an signifikant.

Eine Darstellung der Werte als Prozent des Wertes vor der Belastung verdeutlicht die Verlaufsunterschiede (s. Abbildung 6). Hier ergibt eine zweifaktorielle Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen einen signifikanten Unterschied der Prozentwerte bei Belastung zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.018^*$ ), während die Interaktion mit  $p = 0.16$  nicht signifikant war.

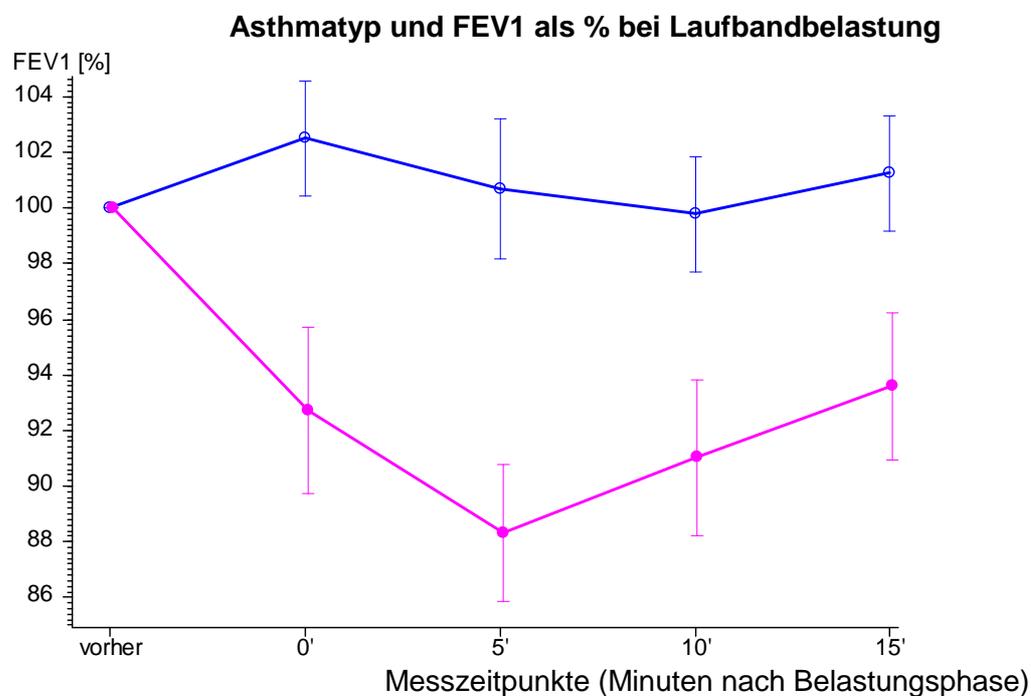


Abbildung 6. FEV1 in Prozent des Vorherwertes bei Laufbandbelastung für Patienten ● = mit Anstrengungsasthma und ○ = mit anderen Asthmaformen. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

Nicht alle Kinder zeigten den in Abbildung 6 dargestellten Verlauf. Selbst zwischen dem Wert vor Belastung und nach 5 Minuten Belastung zeigten 5 Kinder mit Anstrengungsasthma noch eine Zunahme des FEV1 und drei weitere Kinder den gleichen Wert.

Eine Klassifikation nach prozentualen Werten um weniger als 15% und um 15% und mehr gegenüber dem Wert vor Belastung ergibt keine klare Trennung zwischen den Erkrankungstypen. Bei 17 Kindern mit Anstrengungsasthma lag der FEV1-Wert nie unter 85% des Vorherwertes, andererseits lagen die Werte von drei Kindern mit anderen Asthmaformen irgendwann unter dieser Grenze (s. Tabelle 5).

Die Zeit des minimalen FEV1-Wertes variierte, der häufigste Zeitpunkt lag bei 5 Minuten nach Belastungsbeginn, bei dem knapp 30% der Kinder den niedrigsten Messwert aufwiesen (s. Tabelle 6). 18% der Kinder wurden nur Werte über dem Anfangswert gemessen.

		<b>Asthmaform</b>				
		Anstrengungsasthma		andere Arten		
		(n = 41)		(n = 27)		
<b>Laufband</b>	<b>Abnahme</b>	n	%	n	%	p
0'	stark	16	39.02%	0	0.00%	0.000012 ***
	gering	25	60.98%	27	100.00%	
5'	stark	18	43.90%	3	11.11%	0.0027 **
	gering	23	56.10%	24	88.89%	
10'	stark	13	31.71%	1	3.70%	0.0022 **
	gering	28	68.29%	26	96.30%	
15'	stark	11	26.83%	0	0.00%	0.0023** <sub>fy</sub>
	gering	30	73.17%	27	100.00%	
Gesamt	stark	24	58.54%	3	11.11%	0.000040 ***
	gering	17	41.46%	24	88.89%	

*Tabelle 5. Asthmaform und Grenzwert für Laufbandbelastung. stark = prozentuale Abnahme des FEV1 von 15% oder mehr gegenüber der Wert vor Belastung, gering = prozentuale Abnahme des FEV1 von weniger als 15% gegenüber dem Wert vor Belastung. Gesamt = Klassifizierung des niedrigsten Wertes für alle Zeitpunkte. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Procente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (fy) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.*

Bei einigen Kindern gab es zwei niedrigste Werte, das ist hier ignoriert, und in der Gruppe mit dem Minimum bei 15 Minuten sind Kinder enthalten, deren Messwert zwischen 10 und 15 Minuten noch abfiel.

Zwischen den Erkrankungsgruppen zeigte sich keinerlei Unterschied in den Zeitpunkten der Minima.

Zeit	Asthmaform				Gesamt	
	Anstrengungsasthma		andere Arten			
	(n = 41)		(n = 27)		(n = 68)	
Minimum	n	%	n	%	n	%
vor Belastung	7	17.07%	5	18.52%	12	17.65%
0'	11	26.83%	5	18.52%	16	23.53%
5'	12	29.27%	8	29.63%	20	29.41%
10'	6	14.63%	4	14.81%	10	14.71%
15'	5	12.20%	5	18.52%	10	14.71%

*Tabelle 6. Asthmaform und Zeitpunkt des niedrigsten FEV-Wertes nach Laufbandbelastung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diagnose.  $p = 0.92$  im Chi-Quadrat-Test.*

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 0' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
127.273 %	40	1	1	26	97.56%	3.70%
124.615 %	39	2	3	24	95.12%	11.11%
118.750 %	38	3	4	23	92.68%	14.81%
109.412 %	35	6	5	22	85.37%	18.52%
106.957 %	34	7	6	21	82.93%	22.22%
105.634 %	31	10	7	20	75.61%	25.93%
103.191 %	30	11	11	16	73.17%	40.74%
102.703 %	28	13	12	15	68.29%	44.44%
96.575 %	24	17	20	7	58.54%	74.07%
95.890 %	23	18	21	6	56.10%	77.78%
91.379 %	21	20	25	2	51.22%	92.59%
90.244 %	20	21	26	1	48.78%	96.30%
89.157 %	19	22	27	0	46.34%	100.00%
<b>87.640 %</b>	<b>16</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>0</b>	<b>39.02%</b>	<b>100.00%</b>
49.524 %	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 7. ROC für prozentuale FEV1 unmittelbar nach Laufbandbelastung. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

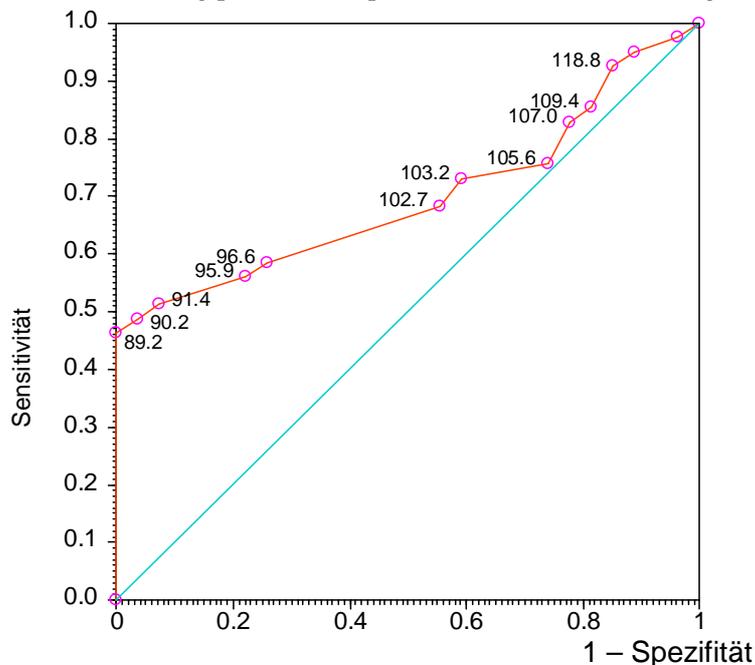


Abbildung 7. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte vor Laufbandbelastung. Area unter der ROC-Kurve =  $0.6974 \pm 0.0628$ .

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 5' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
134.247	41	0	1	26	100.00%	3.70%
128.409	40	1	2	25	97.56%	7.41%
120.755	39	2	3	24	95.12%	11.11%
109.524	38	3	7	20	92.68%	25.93%
105.479	37	4	8	19	90.24%	29.63%
103.529	36	5	11	16	87.80%	40.74%
98.592	32	9	14	13	78.05%	51.85%
96.491	29	12	16	11	70.73%	59.26%
95.946	28	13	17	10	68.29%	62.96%
93.750	27	14	18	9	65.85%	66.67%
90.625	26	15	22	5	63.41%	81.48%
89.231	24	17	23	4	58.54%	85.19%
87.805	23	18	24	3	56.10%	88.89%
<b>86.813</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>43.90%</b>	<b>88.89%</b>
83.133	16	25	26	1	39.02%	96.30%
82.143	15	26	27	0	36.59%	100.00%
56.944	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 8. ROC für prozentuale FEV1 5 Minuten nach Laufbandbelastung. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

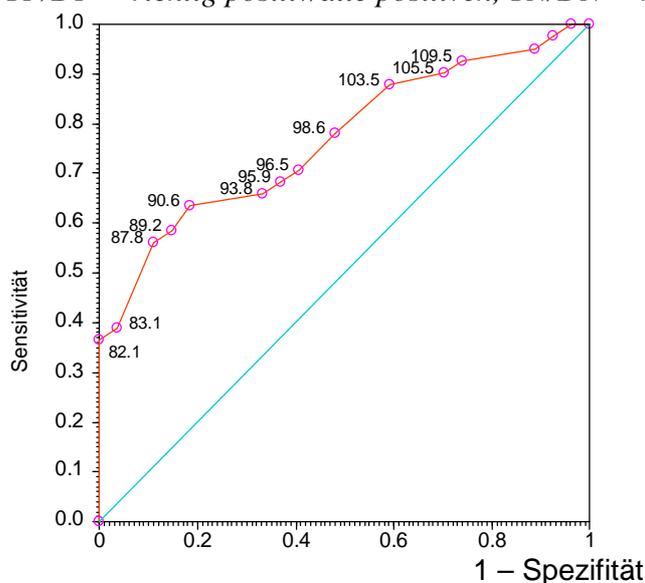


Abbildung 8. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte 5 Minuten nach Laufbandbelastung. Area unter der ROC-Kurve  $0.7678 \pm 0.0557$ .

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 10' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
119.048	39	2	2	25	95.12%	7.41%
110.435	38	3	3	24	92.68%	11.11%
107.955	37	4	6	21	90.24%	22.22%
102.740	33	8	7	20	80.49%	25.93%
101.563	32	9	11	16	78.05%	40.74%
100.904	31	10	14	13	75.61%	51.85%
97.297	30	11	16	11	73.17%	59.26%
95.181	26	15	17	10	63.41%	62.96%
94.505	25	16	18	9	60.98%	66.67%
94.118	24	17	21	6	58.54%	77.78%
92.222	21	20	22	5	51.22%	81.48%
89.231	17	24	23	4	41.46%	85.19%
87.805	16	25	25	2	39.02%	92.59%
87.234	14	27	26	1	34.15%	96.30%
<b>85.714</b>	<b>13</b>	<b>28</b>	<b>26</b>	<b>1</b>	<b>31.71%</b>	<b>96.30%</b>
80.357	10	31	27	0	24.39%	100.00%
55.556	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 9. ROC für prozentuale FEV1 10 Minuten nach Laufbandbelastung. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

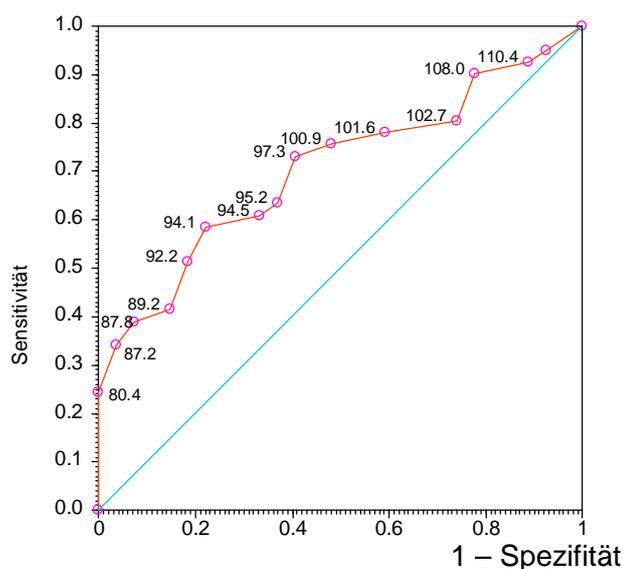


Abbildung 9. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte 10 Minuten nach Laufbandbelastung. Area unter der ROC-Kurve =  $0.7046 \pm 0.0621$ .

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 0' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
131.765	41	0	1	26	100.00%	3.70%
115.873	38	3	4	23	92.68%	14.81%
107.955	36	5	6	21	87.80%	22.22%
106.024	33	8	7	20	80.49%	25.93%
103.158	29	12	9	18	70.73%	33.33%
101.563	28	13	10	17	68.29%	37.04%
100.000	27	14	13	14	65.85%	48.15%
97.391	26	15	18	9	63.41%	66.67%
94.595	22	19	19	8	53.66%	70.37%
94.444	21	20	20	7	51.22%	74.07%
94.118	20	21	21	6	48.78%	77.78%
93.617	19	22	22	5	46.34%	81.48%
92.308	16	25	23	4	39.02%	85.19%
90.244	14	27	25	2	34.15%	92.59%
<b>86.207</b>	<b>11</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>0</b>	<b>26.83%</b>	<b>100.00%</b>
84.746	10	31	27	0	24.39%	100.00%
45.833	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 10. ROC für prozentuale FEV1 15 Minuten nach Laufbandbelastung. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

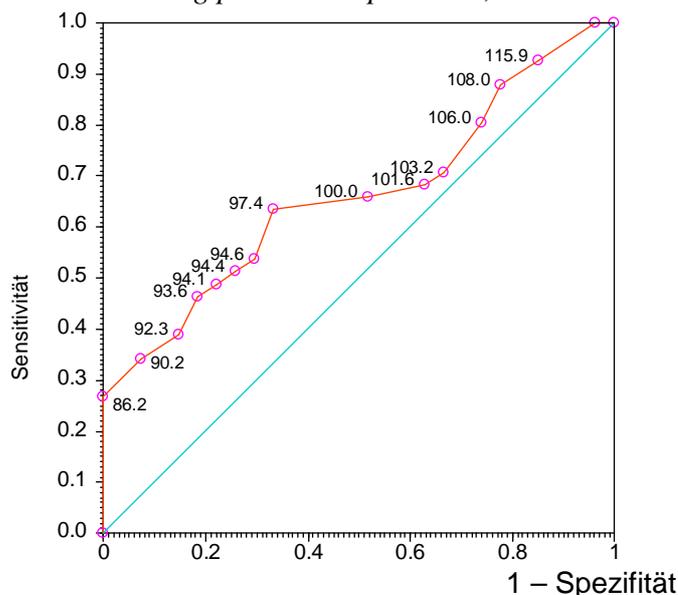


Abbildung 10. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte 15 Minuten nach Laufbandbelastung. Area unter der ROC-Kurve =  $0.6608 \pm 0.0650$ .

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- min ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
96.491	34	7	13	14	82.93%	48.15%
95.890	33	8	14	13	80.49%	51.85%
94.366	32	9	17	10	78.05%	62.96%
90.385	30	11	21	6	73.17%	77.78%
89.231	28	13	22	5	68.29%	81.48%
87.805	27	14	23	4	65.85%	85.19%
86.207	25	16	24	3	60.98%	88.89%
<b>85.714</b>	<b>24</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>58.54%</b>	<b>88.89%</b>
83.133	23	18	26	1	56.10%	96.30%
80.357	19	22	27	0	46.34%	100.00%
45.833	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 11. ROC für minimale prozentuale FEV1 nach Laufbandbelastung. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

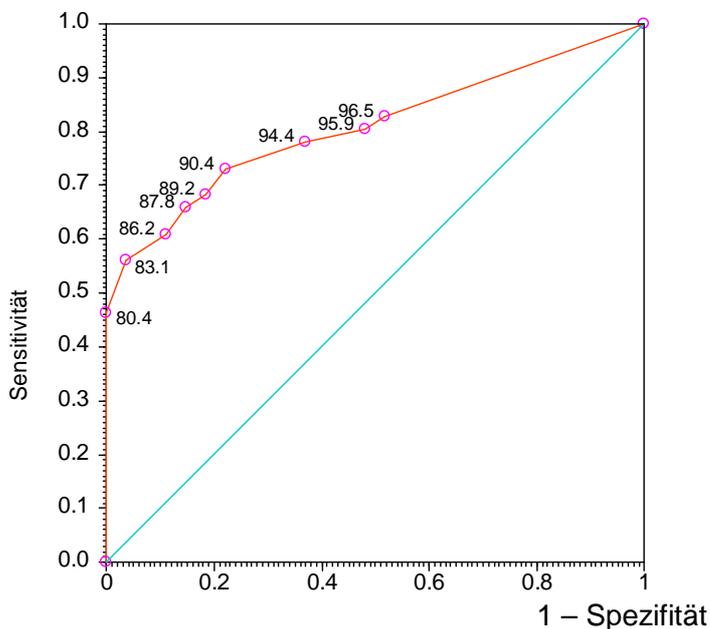


Abbildung 11. ROC-Kurve für die niedrigsten prozentualen FEV1-Werte der Laufbandbelastung. Area unter der ROC-Kurve =  $0.8076 \pm 0.0504$ .

Dieser Wert, der niedrigste aller Messungen, lieferte die einzig akzeptable Einteilung, und selbst hier war die optimale Grenze ca. 87% des Anfangswertes, und erst bei ca. 90% wa-

ren Sensitivität und Spezifität gleich. Die Grenze bei 85% hätte nur ungefähr die Hälfte der Anstrengungsasthma-Kranken identifiziert, allerdings auch kaum Patienten mit anderen Erkrankungen als Anstrengungsasthma bezeichnet.

FEV1% Laufband	Richtige Klassifikationen			
	n	%	95%-CI	
0'	43	63.2%	50.6%	74.4%
5'	42	61.8%	49.1%	73.0%
10'	39	57.3%	44.8%	69.1%
15'	38	55.9%	43.4%	67.7%
Minimum	48	70.6%	58.1%	80.7%

*Tabelle 12. Richtige Klassifikationen der Patienten mit und ohne Anstrengungsasthma nach FEV1 nach Laufbandbelastung. Die Grenze für FEV1 ist ein Abfall des relativen FEV1 um 15% oder mehr. CI = Konfidenzintervall. n = 68.*

Die meisten richtigen Einordnungen wurden erreicht, wenn man als Kriterium den niedrigsten Messwert für FEV1 heranzog. Aber selbst mit dieser Klassifikation könnte man nur eine korrekte Zuordnung zwischen 58% und 81% der Patienten erwarten.

### 3.3.1 Demographische Parameter und Laufbandbelastung

Das Volumen FEV1 hing stark vom Alter der Patienten ab (s. Tabelle 13 und Abbildung 12). Die Nicht-Signifikanz der Interaktion weist auf einen parallelen Verlauf der Linien für die Altersgruppen hin.

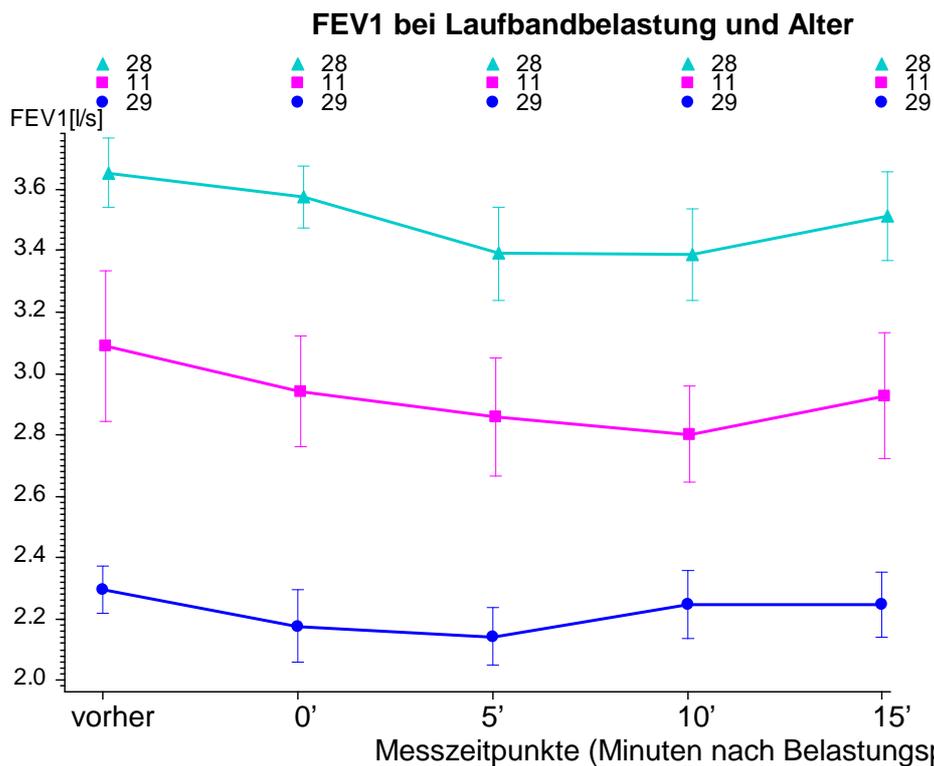


Abbildung 12. FEV1 nach Laufbandbelastung in drei Altersgruppen ● = 10 – 12 Jahre, ■ = 13 Jahre, ▲ = 14-17 Jahre. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

Zeit [min]	FEV1 [l/s]					
	10-12 Jahre		13 Jahre		14-17 Jahre	
	(n = 29)		(n = 11)		(n = 28)	
	MW	ST	MW	ST	MW	ST
vorher	2.296	0.405	3.088	0.811	3.654	0.592
0'	2.177	0.634	2.941	0.599	3.576	0.533
5'	2.143	0.504	2.859	0.636	3.391	0.799
10'	2.248	0.603	2.803	0.518	3.388	0.800
15'	2.246	0.568	2.926	0.676	3.514	0.759

Tabelle 13. FEV1 nach Laufbandbelastung in drei Altersgruppen für alle n = 68 Probanden. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p für Gruppenunterschiede < 0.000005\*\*\* und p für Verlaufsunterschiede p = 0.51 in der Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen.

Für die prozentualen Werte waren keinerlei Abhängigkeiten vom Alter zu erkennen. Auch die Unabhängigkeit vom Geschlecht blieb für die prozentualen Werte erhalten.

### 3.4 Kaltluftprovokation

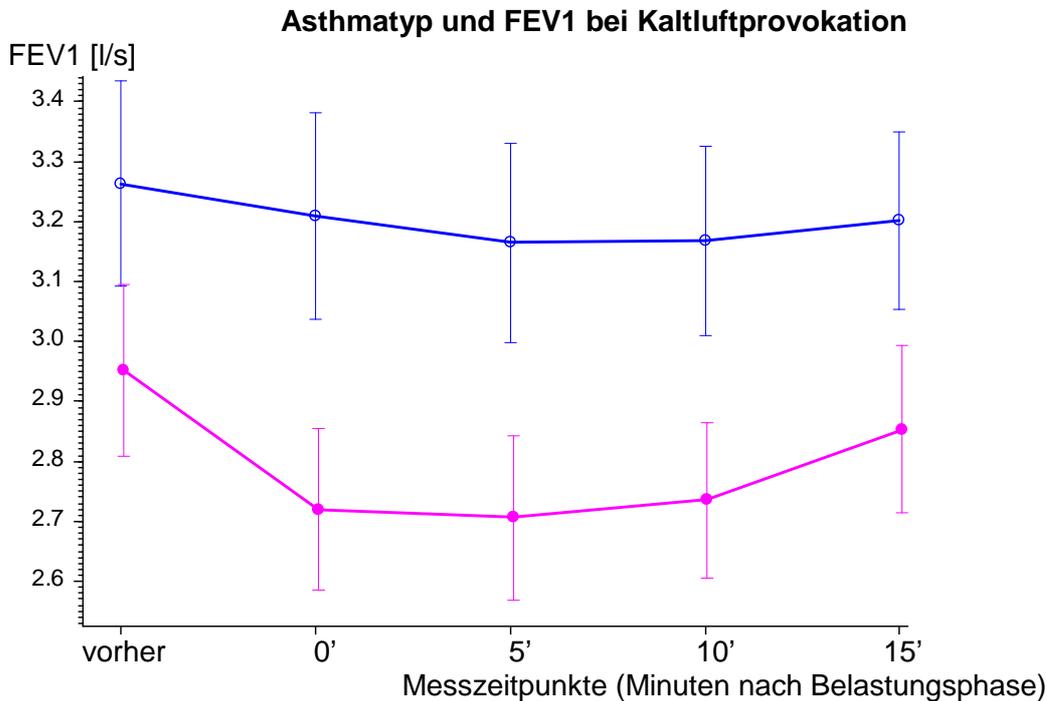


Abbildung 13. FEV1 bei Kaltluftprovokation für Patienten ● = mit Anstrengungsasthma ( $n = 41$ ) und ○ = mit anderen Asthmaformen ( $n = 27$ ). Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

Zeit Laufband	Astmatyp	n	FEV1 [l/s]		p
			MW	ST	
vor	Anstrengungsasthma	41	2.952	0.920	0.18
	andere Asthmaformen	27	3.264	0.884	
0'	Anstrengungsasthma	41	2.720	0.859	0.027*
	andere Asthmaformen	27	3.209	0.893	
5'	Anstrengungsasthma	41	2.706	0.879	0.060
	andere Asthmaformen	27	3.164	0.864	
10'	Anstrengungsasthma	41	2.736	0.830	0.043*
	andere Asthmaformen	27	3.167	0.818	
15'	Anstrengungsasthma	41	2.854	0.887	0.088
	andere Asthmaformen	27	3.201	0.771	

Tabelle 14. Asthmaform und FEV1 bei Kaltluftprovokation. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Der Vergleich zu den einzelnen Messzeitpunkten ergibt zu einigen Zeiten, unmittelbar danach sowie nach 10 Minuten Kälteexposition, einen signifikanter Unterschied zwischen

Anstrengungsasthma und den Vergleichsdiagnosen. Das forcierte Ausatemungsvolumen lag bereits vor der Belastung unter dem der Kontrollen, was aber nicht signifikant war.

Eine zweifaktorielle Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen ergibt keine signifikanten Veränderungen der Ausatemungsvolumina: Gruppenunterschied  $p = 0.16$ , Unterschiede der Messzeitpunkte  $p = 0.00001^{***}$ , Interaktion (nicht-paralleler Verlauf)  $p = 0.42$ .

In der Gruppe der 41 Kinder mit Anstrengungsasthma waren die Unterschiede des FEV1 zu den Messzeitpunkten nach der Kälteprovokation signifikant,  $p = 0.00003^{***}$  in der Rangvarianzanalyse mit Messwiederholungen nach Friedman, in der Gruppe der Kontrollen mit anderen Asthmaformen dagegen nicht ( $p = 0.20$  im Friedman-Test).

Zeit Laufband [Minuten]	n	FEV1 [l/s]		p
		MW	ST	
vorher	41	2.952	0.920	0.00031 <sup>***</sup>
0	41	2.720	0.859	
vorher	41	2.952	0.920	0.00075 <sup>***</sup>
5	41	2.706	0.879	
vorher	41	2.952	0.920	0.00033 <sup>***</sup>
10	41	2.736	0.830	
vorher	41	2.952	0.920	0.015*
15	41	2.854	0.887	
0	41	2.720	0.859	0.76
5	41	2.706	0.879	
0	41	2.720	0.859	0.45
10	41	2.736	0.830	
0	41	2.720	0.859	0.078
15	41	2.854	0.887	
5	41	2.706	0.879	0.40
10	41	2.736	0.830	
5	41	2.706	0.879	0.011*
15	41	2.854	0.887	
10	41	2.736	0.830	0.0038 <sup>**</sup>
15	41	2.854	0.887	

*Tabelle 15. FEV1 zu verschiedenen Belastungszeiten bei Kälteprovokation für die 41 Kinder mit Anstrengungsasthma. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Wilcoxon-Test.*

Zu allen Belastungszeitpunkten war ein signifikanter Unterschied des FEV1 zum Wert vor Belastung zu erkennen (s. Tabelle 15). Nach 10 und 15 Minuten waren die Wiederanstiege vom 5-Minuten-Wert an signifikant.

Wegen der großen Unterschiede der Messwerte in Ruhe werden die Belastungswerte hier nochmals, als Prozent des Vorher-Wertes dargestellt und untersucht. Dies verdeutlicht die Verlaufsunterschiede (s. Abbildung 14). Hier ergab eine zweifaktorielle Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen keinen signifikanten Unterschied der Prozentwerte bei Belastung zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.19$ ), auch die Interaktion war mit  $p = 0.35$  nicht signifikant.

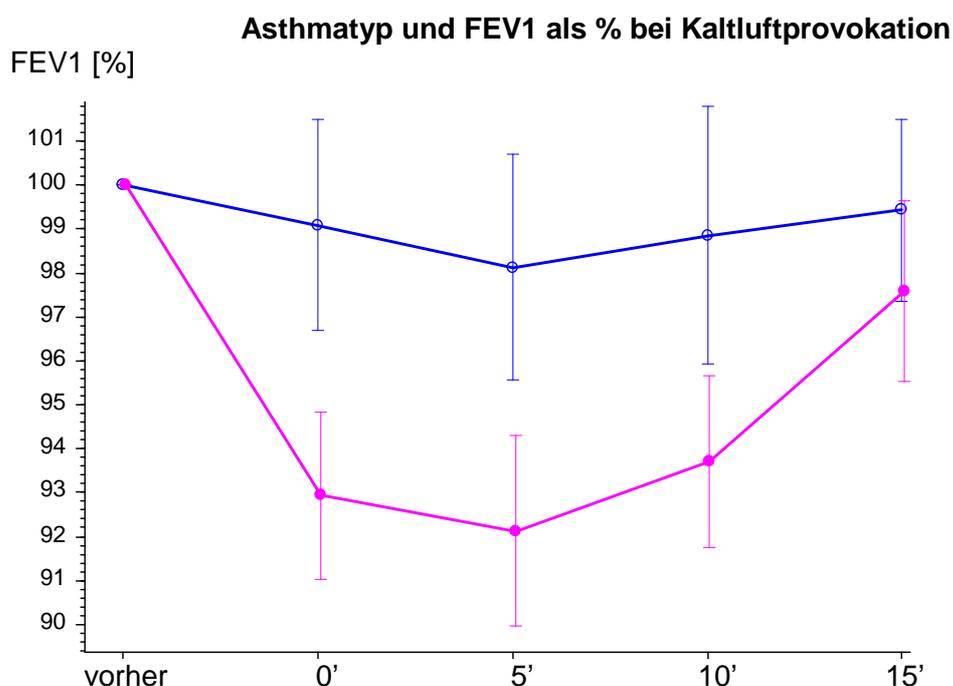


Abbildung 14. FEV1 in Prozent des Vorherwertes bei Kaltluftprovokation für Patienten ● = mit Anstrengungsasthma ( $n = 41$ ) und ○ = mit anderen Asthmaformen ( $n = 27$ ). Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

Der Unterschied der beiden Gruppen bei Kaltluftprovokation war nach 15 Minuten schon sehr verringert, während er bei Laufbandbelastung noch deutlich war. In der Darstellung der Mittelwerte ist nicht erkennbar, dass 5 Minuten nach Kaltluftprovokation bei einigen Kindern große Abweichungen (Ausreißerwerte) auftraten. Dies bewirkt die Nichtsignifikanz.

		<b>Asthmaform</b>				
		Anstrengungsasthma (n = 41)		andere Arten (n = 27)		
Kaltluft Zeit	Abnahme	n	%	n	%	p
0'	stark	17	41.46%	3	11.11%	0.0049 **
	gering	24	58.54%	24	88.89%	
5'	stark	18	43.90%	7	25.93%	0.13
	gering	23	56.10%	20	74.07%	
10'	stark	19	46.34%	6	22.22%	0.040 *
	gering	22	53.66%	21	77.78%	
15'	stark	9	21.95%	5	18.52%	0.73
	gering	32	78.05%	22	81.48%	
Gesamt	stark	25	60.98%	8	29.63%	0.011*
	gering	16	39.02%	19	70.37%	

*Tabelle 16. Asthmaform und Grenzwert für Kaltluftprovokation. stark = prozentuale Abnahme des FEV1 von 9% oder mehr gegenüber dem Wert vor Belastung, gering = prozentuale Abnahme des FEV1 um weniger als 9% gegenüber dem Wert vor Belastung. Gesamt = Klassifizierung des niedrigsten Wertes für alle Zeitpunkte. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diagnose. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

Für die Messzeitpunkte 5 Minuten und 15 Minuten nach Belastung waren die Unterscheidungen zwischen den Asthmaformen nicht signifikant. Auch der Unterschied zu den anderen Zeitpunkten war nicht sehr deutlich, wenn auch signifikant.

		<b>Asthmaform</b>				Gesamt	
		Anstrengungsasthma (n = 41)		andere Arten (n = 27)		Gesamt (n = 68)	
<b>Minimum</b>		n	%	n	%	n	%
	vor Belastung	4	9.76%	5	18.52%	9	13.24%
	0'	15	36.59%	9	33.33%	24	35.29%
	5'	12	29.27%	8	29.63%	20	29.41%
	10'	8	19.51%	4	14.81%	12	17.65%
	15'	2	4.88%	1	3.70%	3	4.41%

*Tabelle 17. Asthmaform und Zeitpunkt des niedrigsten FEV1-Wertes nach Kaltluftprovokation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Diagnose. p = 0.87 im Chi-Quadrat-Test.*

Der Zeitpunkt des niedrigsten FEV1-Wertes lag bei den meisten Patienten unmittelbar nach der Belastung und selten bei 15 Minuten (s. Tabelle 17). Zwischen den beiden Patientengruppen fand sich keinerlei Unterschied.

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 0' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
127.273	41	0	2	25	100.00%	7.41%
114.655	39	2	3	24	95.12%	11.11%
109.836	38	3	5	22	92.68%	18.52%
108.333	37	4	6	21	90.24%	22.22%
101.299	34	7	7	20	82.93%	25.93%
97.826	29	12	16	11	70.73%	59.26%
96.341	27	14	17	10	65.85%	62.96%
94.845	23	18	18	9	56.10%	66.67%
93.333	21	20	19	8	51.22%	70.37%
92.727	20	21	22	5	48.78%	81.48%
<b>91.111</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>41.46%</b>	<b>88.89%</b>
90.625	16	25	24	3	39.02%	88.89%
84.783	13	28	25	2	31.71%	92.59%
82.143	7	34	26	1	17.07%	96.30%
71.028	1	40	27	0	2.44%	100.00%
67.901	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 18. ROC für prozentuale FEV1 unmittelbar nach der Kaltluftprovokation. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

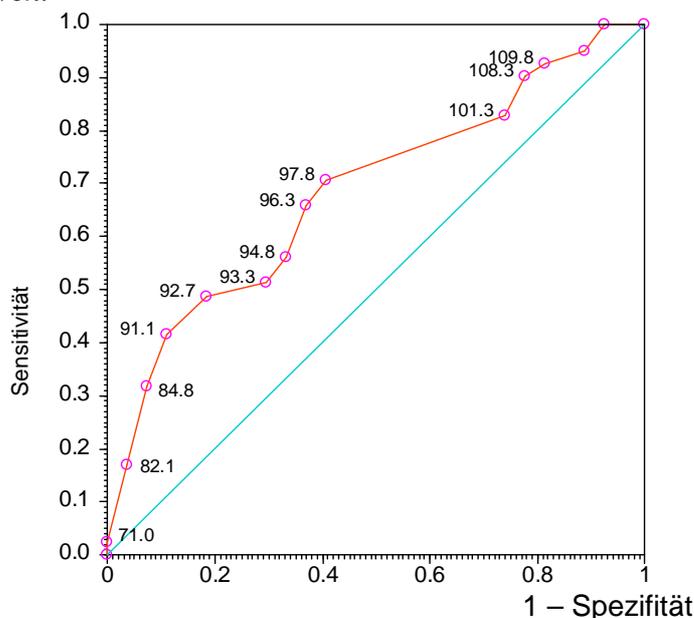


Abbildung 15. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte unmittelbar nach der Kaltluftprovokation. Area unter der ROC-Kurve = 0.6847 ± 0.0642.

<b>ROC</b>						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 5' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
128.333	40	1	1	26	97.56%	3.70%
114.167	38	3	3	24	92.68%	11.11%
112.069	37	4	6	21	90.24%	22.22%
109.836	36	5	8	19	87.80%	29.63%
100.000	32	9	10	17	78.05%	37.04%
98.913	31	10	11	16	75.61%	40.74%
98.485	30	11	13	14	73.17%	48.15%
97.938	27	14	14	13	65.85%	51.85%
97.015	26	15	16	11	63.41%	59.26%
96.667	25	16	17	10	60.98%	62.96%
95.588	24	17	18	9	58.54%	66.67%
92.727	21	20	20	7	51.22%	74.07%
<b>92.632</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>43.90%</b>	<b>74.07%</b>
88.983	18	23	22	5	43.90%	81.48%
83.636	14	27	23	4	34.15%	85.19%
79.439	7	34	25	2	17.07%	92.59%
76.786	4	37	26	1	9.76%	96.30%
69.565	2	39	27	0	4.88%	100.00%
58.937	0	41	27	0	0.00%	100.00%

*Tabelle 19. ROC für prozentuale FEV1 5 Minuten nach der Kaltluftprovokation. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.*

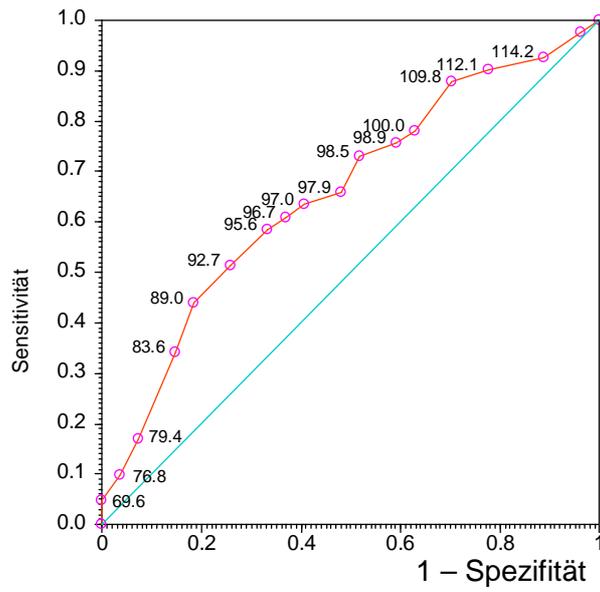


Abbildung 16. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte 5 Minuten nach der Kaltluftprovokation. Area unter der ROC-Kurve =  $0.6554 \pm 0.0672$ .

<b>ROC</b>						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 10' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
116.981	40	1	4	23	97.56%	14.81%
111.475	39	2	6	21	95.12%	22.22%
107.576	38	3	7	20	92.68%	25.93%
103.333	37	4	11	16	90.24%	40.74%
101.493	32	9	12	15	78.05%	44.44%
100.000	29	12	14	13	70.73%	51.85%
97.101	26	15	16	11	63.41%	59.26%
95.588	24	17	17	10	58.54%	62.96%
94.845	23	18	18	9	56.10%	66.67%
93.966	22	19	20	7	53.66%	74.07%
92.727	21	20	21	6	51.22%	77.78%
<b>91.707</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>46.34%</b>	<b>77.78%</b>
90.244	16	25	22	5	39.02%	81.48%
88.983	15	26	23	4	36.59%	85.19%
78.571	3	38	25	2	7.32%	92.59%
72.897	1	40	26	1	2.44%	96.30%
58.696	0	41	27	0	0.00%	100.00%

*Tabelle 20. ROC für prozentuale FEV1 10 Minuten nach der Kaltluftprovokation. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.*

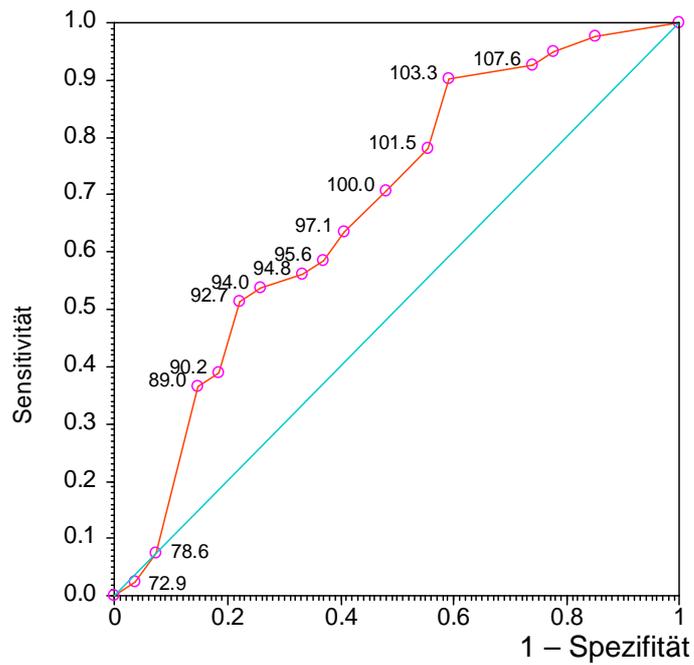


Abbildung 17. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte 10 Minuten nach der Kaltluftprovokation. Area unter der ROC-Kurve =  $0.6771 \pm 0.0684$ .

<b>ROC</b>						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- 15' ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
130.303	40	1	1	26	97.56%	3.70%
112.987	39	2	3	24	95.12%	11.11%
104.918	37	4	8	19	90.24%	29.63%
103.774	34	7	10	17	82.93%	37.04%
101.667	31	10	11	16	75.61%	40.74%
100.000	27	14	13	14	65.85%	48.15%
98.529	25	16	14	13	60.98%	51.85%
98.485	24	17	15	12	58.54%	55.56%
97.826	19	22	16	11	46.34%	59.26%
97.414	18	23	17	10	43.90%	62.96%
96.000	17	24	18	9	41.46%	66.67%
94.845	15	26	19	8	36.59%	70.37%
93.220	13	28	21	6	31.71%	77.78%
92.683	10	31	22	5	24.39%	81.48%
<b>91.603</b>	<b>9</b>	<b>32</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>21.95%</b>	<b>81.48%</b>
90.909	9	32	23	4	21.95%	85.19%
85.981	4	37	24	3	9.76%	88.89%
83.636	3	38	25	2	7.32%	92.59%
80.357	2	39	27	0	4.88%	100.00%
65.700	0	41	27	0	0.00%	100.00%

*Tabelle 21. ROC für prozentuale FEV1 15 Min. nach der Kaltluftprovokation. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.*

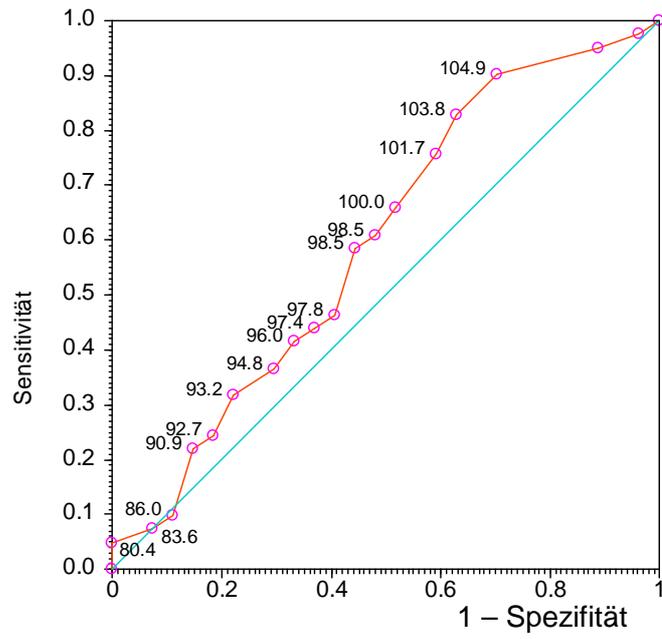


Abbildung 18. ROC-Kurve für prozentuale FEV1-Werte 15 Minuten nach der Kaltluftprovokation. Area unter der ROC-Kurve =  $0.5953 \pm 0.0727$ .

ROC						
Receiver Operating Characteristic						
FEV- min ab	Erkrankte		Kontrollen		TP/DP	TN/DN
	r.pos.	f.neg.	r.neg.	f.pos.	Sensitivität	Spezifität
100.000	37	4	5	22	90.24%	18.52%
98.485	36	5	6	21	87.80%	22.22%
98.077	35	6	9	18	85.37%	33.33%
97.826	34	7	10	17	82.93%	37.04%
97.015	33	8	13	14	80.49%	48.15%
93.333	28	13	16	11	68.29%	59.26%
92.771	27	14	17	10	65.85%	62.96%
<b>91.111</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>60.98%</b>	<b>70.37%</b>
90.909	25	16	20	7	60.98%	74.07%
88.983	23	18	22	5	56.10%	81.48%
82.000	12	29	23	4	29.27%	85.19%
80.000	11	30	24	3	26.83%	88.89%
76.786	7	34	25	2	17.07%	92.59%
71.028	3	38	26	1	7.32%	96.30%
58.696	0	41	27	0	0.00%	100.00%

Tabelle 22. ROC für minimale prozentuale FEV1 nach der Kaltluftprovokation. Empirische Sensitivität und Spezifität bei allen möglichen Einteilungen. Erkrankte = 41 Kinder mit Anstrengungsasthma, Kontrollen = 27 Kinder mit anderen Asthmaformen. r.pos = richtig positiv, f.neg = falsch negativ, r.neg = richtig negativ, f.pos = falsch positiv. TP/DP = richtig positiv/alle positiven, TN/DN = richtig negativ / alle negativen.

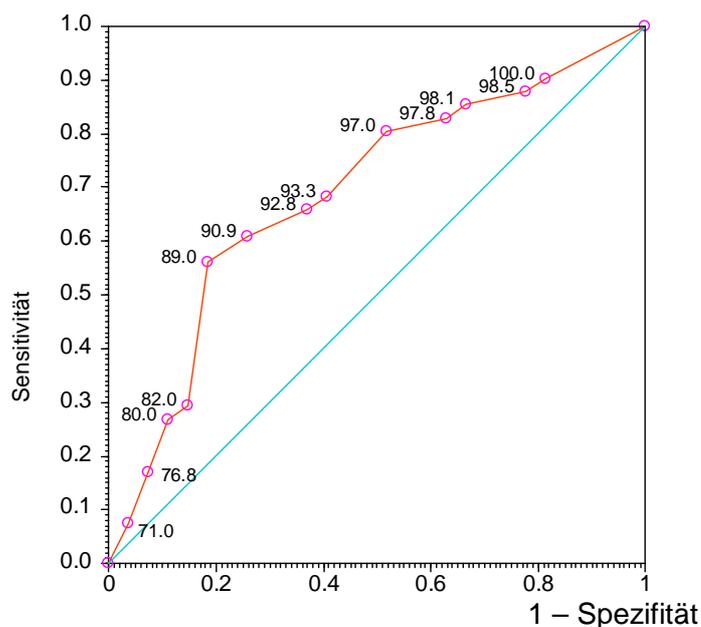


Abbildung 19. ROC-Kurve für die niedrigsten prozentualen FEV1-Werte nach der Kaltluftprovokation. Area unter der ROC-Kurve =  $0.6888 \pm 0.0664$ .

Die meisten richtigen Klassifikationen wurden erreicht, wenn man das Minimum aller Werte heranzog.

FEV1% Kaltluft	Richtige Klassifikationen			
	n	%	95%-CI	
0'	41	60.3%	47.7%	71.7%
5'	38	55.9%	43.4%	67.7%
10'	40	58.8%	46.2%	70.4%
15'	31	45.6%	33.6%	58.1%
Minimum	44	64.7%	52.1%	75.6%

Tabelle 23. Richtige Klassifikationen der Patienten mit und ohne Anstrengungsasthma nach FEV1 bei Kaltluftprovokation. Die Grenze für FEV1 ist ein Abfall des relativen FEV1 um 9% oder mehr. CI = Konfidenzintervall. n = 68.

### 3.4.1 Demographische Parameter und Kaltluftprovokation

Das Volumen FEV1 hing auch bei Kaltluftprovokation stark vom Alter der Patienten ab. Die Nicht-Signifikanz der Interaktion weist auf einen parallelen Verlauf der Linien für die Altersgruppen hin.

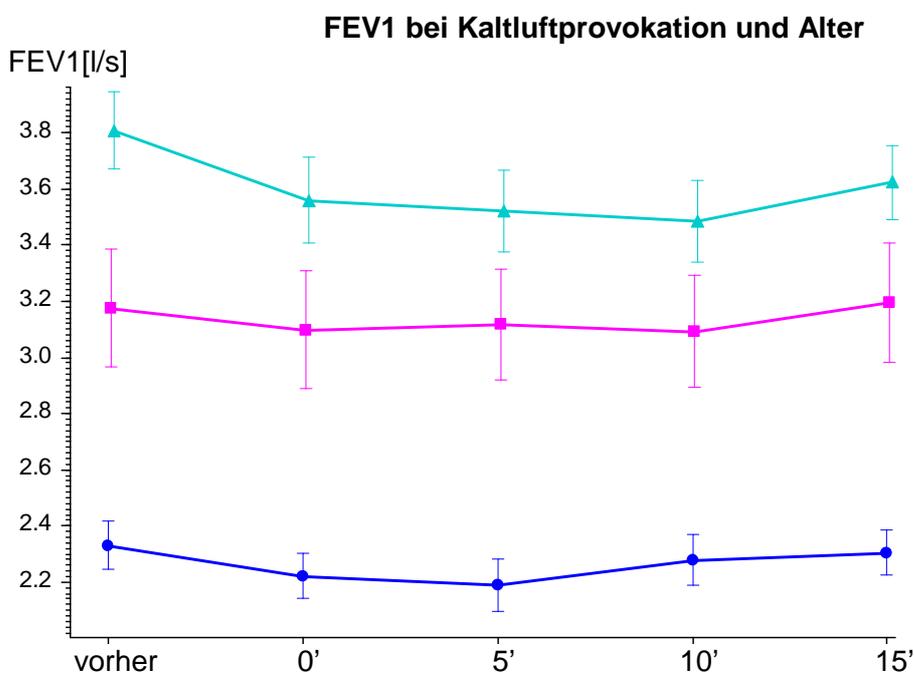


Abbildung 20. FEV1 bei Kaltluftprovokation in drei Altersgruppen ● = 10 – 12 Jahre (n = 29), ■ = 13 Jahre (n = 11), ▲ = 14-17 Jahre (n = 28). Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes.

Zeit [min]	FEV1 [l/s]					
	10-12 Jahre (n = 29)		13 Jahre (n = 11)		14-17 Jahre (n = 28)	
	MW	ST	MW	ST	MW	ST
vorher	2.331	0.454	3.175	0.694	3.808	0.719
0'	2.222	0.444	3.098	0.698	3.559	0.814
5'	2.189	0.507	3.117	0.650	3.521	0.779
10'	2.279	0.478	3.093	0.663	3.484	0.772
15'	2.305	0.441	3.193	0.704	3.624	0.697

*Tabelle 24. FEV1 bei Kaltluftprovokation in drei Altersgruppen für alle n = 68 Probanden. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p für Gruppenunterschiede < 0.00001\*\*\* und p für Verlaufsunterschiede p = 0.33 in der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen.*

Für die prozentualen Werte waren keinerlei Abhängigkeiten vom Alter zu erkennen. Bei jüngeren Kindern gab es also nicht etwa einen stärkeren oder schwächeren Abfall des FEV1. Auch die Unabhängigkeit vom Geschlecht bleibt für die prozentualen Werte erhalten.

### **3.4.2 Laufbandbelastung und Kaltluftprovokation**

Zwischen den forcierten Ausatemungsvolumina (FEV1) bei Laufbandbelastung und bei Kaltluftprovokation ergab eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf zwei Faktoren einen Unterschied des FEV1 zwischen den Belastungsmethoden ( $p = 0.00043^{***}$  für den Belastungsunterschied und  $p = 0.87$  für die Interaktion). Die Werte bei Laufbandbelastung lagen immer unter denen bei Kaltluftprovokation und die Nicht-Signifikanz der Interaktion deutet darauf hin, dass die Unterschiede zu allen Zeiten, auch vor Belastung, ungefähr gleich sind). Bei paarweise Tests zu den verschiedenen Zeitpunkten fanden sich keine Unterschiede.

Zeit	Belastung	FEV1 [l/s]			FEV1 [%]		
		MW	ST	p	MW	ST	p
vorher	Laufband	2.983	0.838	0.22	100.00	–	–
	Kaltluft	3.076	0.912		100.00	–	
0'	Laufband	2.876	0.868	0.87	96.612	16.895	0.49
	Kaltluft	2.914	0.899		95.375	12.585	
5'	Laufband	2.773	0.870	0.11	93.235	15.898	0.66
	Kaltluft	2.888	0.896		94.513	13.933	
10'	Laufband	2.807	0.852	0.084	94.503	15.992	0.38
	Kaltluft	2.907	0.847		95.750	13.761	
15'	Laufband	2.878	0.882	0.080	96.644	15.151	0.46
	Kaltluft	2.992	0.854		98.322	12.238	

Tabelle 25. Unterschied der Belastungsarten bei  $n = 68$  Kindern mit Belastungs- und anderen Asthmatypen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Wilcoxon-Test.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse der prozentualen Werte gibt überhaupt keine Unterschiede mehr, weder im Verlauf noch zwischen den Belastungsmethoden.

Berücksichtigt man noch die beiden Asthmaformen, dann ergibt die Varianzanalyse in Tabelle 26 Unterschiede zwischen den Asthmaformen, zwischen den Belastungsarten und im Verlauf der Belastung. Der Verlauf des FEV1 war zwischen den Patientengruppen mit Anstrengungsasthma und anderen Asthmaformen verschieden.

	Quelle	SSQ	FG	p
A	Anstrengungsasthma gegen andere Asthmaf.	28.9890418	1	0.035 *
B	Unterschied des FEV1 zu den Messzeitpunkten	3.2970568	4	0.0032 **
C	Laufbandbelastung gegen Kaltluftprovokation	1.4388800	1	0.049 *
A×B	Diagnose und FEV1-Verlauf	1.4315600	4	0.048 *
A×C	Diagnose und Belastungstyp	0.0333483	1	0.76
B×C	Belastungstyp und FEV1-Verlauf	0.1360568	4	0.48
A×B×C		0.2619854	4	0.33

Tabelle 26. Asthmaform, Belastungsart und FEV1-Verlauf. Dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf zwei Faktoren.

Wenn man für diese Analyse die prozentualen Werte heranzieht, bleibt nur der signifikante Unterschied der Asthma-Typen.

	Korrelation zwischen den Belastungsarten			
	FEV1 [l/s]		FEV1 [%]	
	rho	p	rho	p
vorher	0.8880	< 0.00005***	–	–
0'	0.8893	< 0.00005***	0.1514	0.22
5'	0.8283	< 0.00005***	0.2228	0.068
10'	0.8323	< 0.00005***	0.1444	0.24
15'	0.8778	< 0.00005***	0.1359	0.27

Tabelle 27. Korrelation der forcierten Ausatemungsvolumina (FEV) nach Laufbandbelastung und nach Kaltluftprovokation zu den genannten Messzeitpunkten für alle  $n = 68$  Patienten. rho und p aus der Spearmanschen Rangkorrelation.

Die Volumina nach Laufbandbelastung und nach Kaltluftprovokation korrelierten hoch miteinander. Dieser Zusammenhang beruhte aber auf den Vorher-Werten. Die auf den Anfangswert bezogenen Prozentwerte zeigten keinerlei Korrelation zwischen den Belastungstypen, d.h. man kann aus dem prozentualen Abfall nach der Laufbandbelastung nicht auf den prozentualen Abfall nach der Kaltluftprovokation schließen.

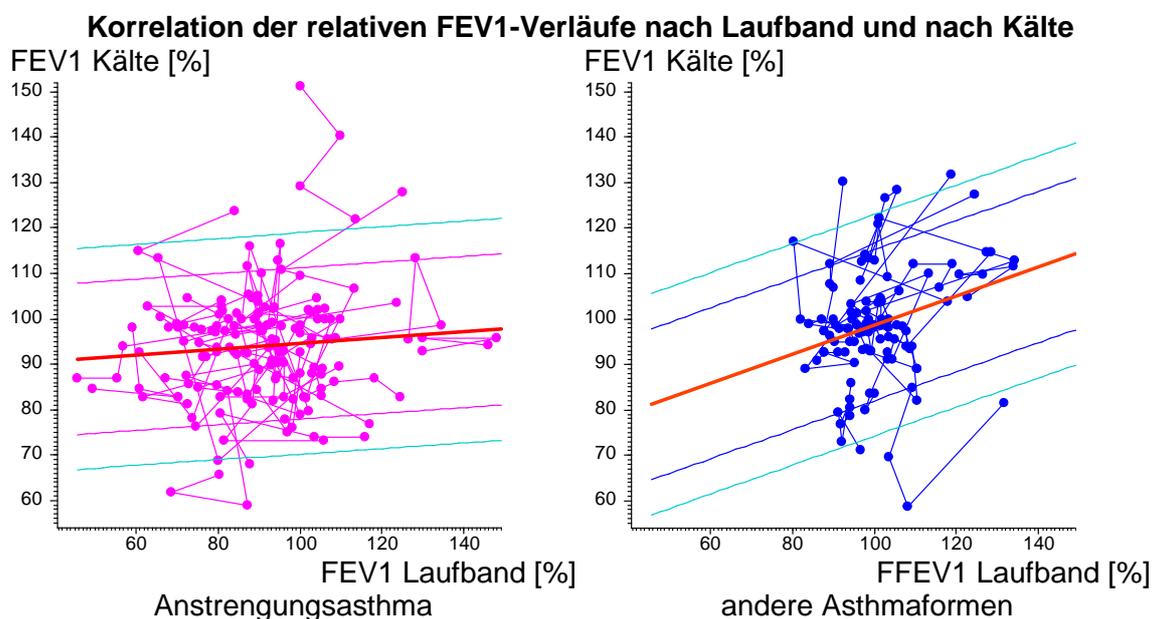


Abbildung 21. Serielle Regression der beiden Verläufe des prozentualen FEV1 nach Laufbandbelastung und nach Kälteprovokation bei  $n = 41$  Patienten mit Anstrengungsasthma und bei  $n = 27$  Patienten mit anderen Asthmaformen. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich im Verlauf der Belastung, deren Laufbandwert man auf der x-Achse abliest, und deren Kältewert auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

	Nulldurchgang FEV1 [%]			Anstieg FEV1 [%]		
	$\alpha$	ST( $\alpha$ )	p	$\beta$	ST( $\beta$ )	p
Anstrengungsasthma	88.308	6.036		0.063	0.063	0.33
andere Asthmaformen	66.584	11.055		0.320	0.107	0.0030 **
Vergleich	21.724	12.575	0.085	-0.257	0.124	0.039 *

*Tabelle 28. Serielle Regression für Verläufe des relativen FEV1 unter Laufbandbelastung mit den entsprechenden Werten nach Kälteprovokation.  $\alpha$  = Nulldurchgang mit Standardabweichung,  $\beta$  = Anstieg der gemeinsamen Regressionsgeraden mit Standardabweichung. p für einen Anstieg aus der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng.*

In der Vergleichsgruppe mit anderen Asthmaformen nahm mit ansteigendem Laufbandwert auch der Kältewert zu. Wenn bei einem Kind der Laufbandwert zwischen zwei Zeiten abnahm (bzw. zunahm), dann nahm auch der Kältewert zwischen den entsprechenden Zeiten ab (bzw. zu). Für die Kinder mit Anstrengungsasthma fand sich kein solcher Zusammenhang. d.h. wenn der relative FEV1 zwischen zwei Zeitpunkten auf dem Laufband abnahm, dann konnte der Wert bei Kälteprovokation zwischen den entsprechenden Zeiten sowohl ab- als auch zunehmen.

Eine **multiple lineare Regression** errechnet eine Formel, die besagt, inwieweit man aus den Messungen unter den beiden Belastungsarten auf die Asthmaform schließen könnte. Die Formel ist

$$\begin{aligned} \text{Asthma} = & 0.9169 \\ & - 0.4287 \times \text{Laufband } 5' + 0.3532 \times \text{Laufband vor} \\ & - 0.2974 \times \text{Kaltluft } 0' + 0.2236 \times \text{Kaltluft vor.} \end{aligned}$$

Diese Formel liefert mit  $r = 0.51$ ,  $p = 0.00080^{***}$  eine Zahl, die für Kindern mit Anstrengungsasthma höher ist, in der Nähe von 1, und bei Kindern mit anderen Asthmaformen niedriger, nahe an 0. Wichtig ist, dass die Einordnung mittels der Laufbandwerte ergänzt (verbessert) werden kann durch die Kältemessungen.

Prediktor	B-Gewicht	$\beta$ -Gewicht	SE( $\beta$ )	p
Rohwerte FEV1 [l/s]				
Laufband 5'	-0.429	-0.7565	0.209	0.00060***
Laufband vorher	0.353	0.6005	0.257	0.023 *
Kaltluft 0'	-0.297	-0.5423	0.199	0.0082 **
Kaltluft vorher	0.224	0.4137	0.158	0.011 *
relative Werte FEV1[%]				
Laufband 5'	-0.012	-0.3735	0.112	0.0014 **
Kaltluft 0'	-0.009	-0.2249	0.112	0.048 *

Tabelle 29. Multiple Regression zur Beschreibung des Einflusses der FEV1-Messungen auf die Art der Asthma-Diagnose. B = Faktor in der Schätzgleichung, beta = normiertes Gewicht zum Vergleich der Stärke des Einflusses, ST(beta) = Standardabweichung von beta.

Auch, wenn man das individuelle Niveau durch die Verwendung prozentualer FEV1-Werte ausgleicht, ergibt eine Multiple Regression eine Formel, die sowohl die Laufband-Werte als auch die Kälte-Werte einbringt:

$$\text{Asthma} = 2.5227 - 0.0116 \times \text{Laufband 5'} - 0.0088 \times \text{Kaltluft 0'}$$

hierbei ist  $r = 0.44$ ,  $p = 0.00079$ \*\*\*.

Klassifikation des FEV1-Abfalls bei Laufband und Kälte										
		L↓ K↓		L↓ K↑		L↑ K↓		L↑ K↑		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
0'	A	7	100%	9	100%	10	77%	15	38%	0.000014 ***
	s	0	0%	0	0%	3	23%	24	62%	
5'	A	8	89%	10	83%	10	62%	13	42%	0.012 *
	s	1	11%	2	17%	6	38%	18	58%	
10'	A	5	100%	8	89%	14	70%	14	41%	0.0022 **
	s	0	0%	1	11%	6	30%	20	59%	
15'	A	2	100%	9	100%	7	58%	23	51%	0.016 * <sub>mp</sub>
	s	0	0%	0	0%	5	42%	22	49%	

Tabelle 30. Asthmatyp und Klassifikation nach FEV1-Abfall zu den 4 Messzeitpunkten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Klasse nach Abfall. A = Anstrengungsasthma, s = andere Asthmaformen, L↓ = Abfall des FEV1 um 15% oder mehr bei Laufbandbelastung, K↓ = Abfall des FEV1 um 9% oder mehr bei Kaltluftprovokation L↑ = Abfall des FEV1 weniger als 15% bei Laufbandbelastung, K↑ = Abfall des FEV1 weniger als 9% bei Kaltluftprovokation. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

## FEV1-Abnahme nach Laufband und Kälteprovokation

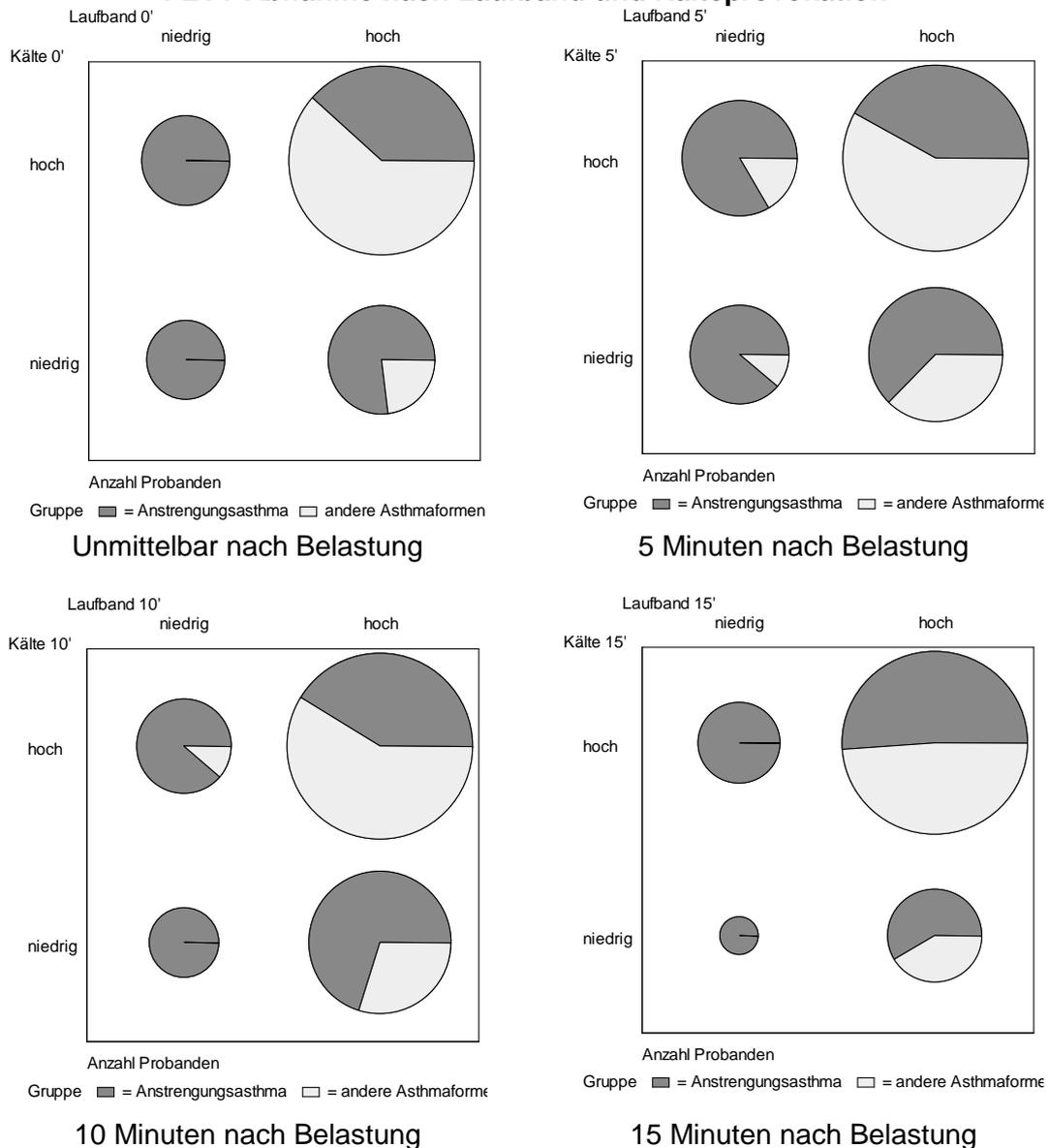


Abbildung 22. Asthmagruppen und Klassifizierung nach relativer FEV1-Abnahme nach Laufbandbelastung und nach Kälteprovokation. Die Kreisflächen entsprechen der Anzahl der Patienten und sind nach dem Asthmatyp unterteilt. Die 4 Bilder zeigen 4 Zeiten nach der Belastungsphase. niedrig = Abfall des FEV1 um 15% oder mehr bei Laufbandbelastung und um 9% oder mehr bei Kaltluftprovokation. hoch = Abfall des FEV1 weniger als 15% bei Laufbandbelastung und um weniger als 9% bei Kaltluftprovokation.

Die Kinder mit starkem Abfall des FEV1 sowohl auf dem Laufband als auch bei Kälte hatten alle Anstrengungsasthma. Die Gruppe mit starkem Abfall auf dem Laufband, aber geringem Abfall bei Kälte hatte meist, aber nicht immer Anstrengungsasthma, in der

Gruppe mit starkem Abfall nur bei Kälteprovokation aber nicht auf dem Laufband hatten immerhin noch 2/3 der Kinder Anstrengungsasthma. Aber selbst in der Gruppe ohne starke Abfälle fanden sich noch bei ca. einem Drittel Anstrengungsasthma.

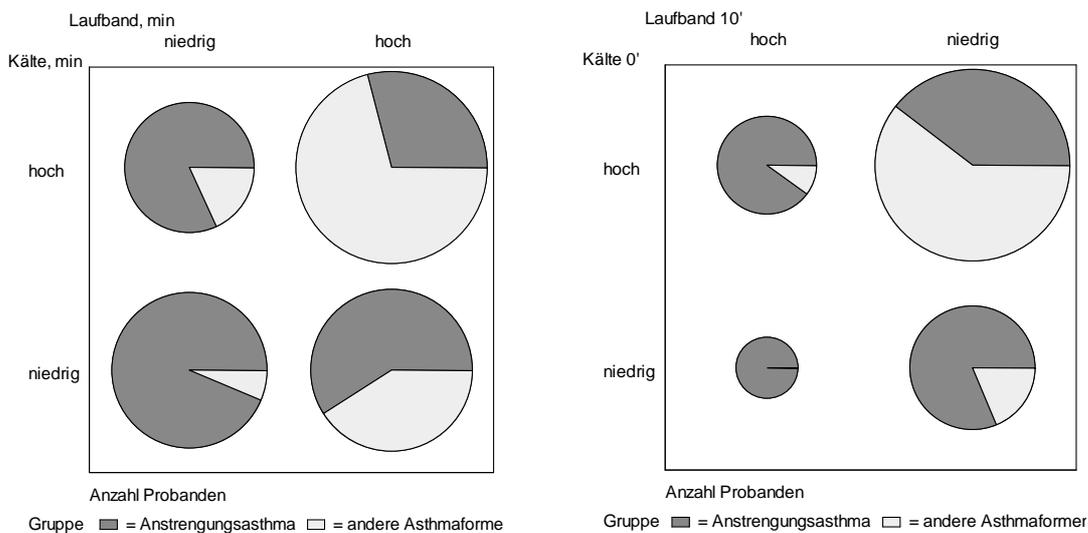
Zum besseren Verständnis soll an dieser Stelle die erste Zeichnung der Abb. 22, die für den Messzeitpunkt unmittelbar nach Belastung steht, nochmals konkret erläutert werden. Dort ist zu sehen, dass die Gruppe (unten links) mit niedrigen Werten sowohl nach der Belastung auf dem Laufband als auch nach Kälteprovokation nur Kinder mit Anstrengungsasthma umfasste. Ebenso enthielt die Gruppe (oben links) mit niedrigen Laufband- aber normalen Kälteprovokationswerten nur Kinder mit Anstrengungsasthma. Die dritte Gruppe (unten rechts) mit normalem FEV1 nach Laufbandbelastung aber niedrigem FEV1 nach Kälteprovokation umfasste zwar immer noch hauptsächlich Kinder mit Anstrengungsasthma (10) aber auch 3 Kinder mit anderen Asthmaformen. Die vierte und größte Gruppe (oben rechts), bei der die FEV1-Werte sowohl nach Laufbandbelastung als auch nach Kälteprovokation normal waren, enthielt nur ca. 1/3 Kinder mit Anstrengungsasthma (15) und 24 Kinder mit anderen Asthmaformen. Analog dazu sind die anderen drei Zeichnungen zu verstehen.

Die beste Einteilung (wenn man bei 15% / 9% bleiben will) bekommt man, wenn man das Minimum der 4 Messungen nimmt. Es gibt aber noch eine andere Möglichkeit, die Einteilung zu verbessern (siehe auch Tab. 31 und Abb. 23), die darauf beruht, dass man für die Laufbandbelastung und für die Kälteprovokation verschiedene Zeiten wählt. Es zeigt sich, dass man eine recht gute Einteilung bekommt, wenn man die Messung direkt nach der Kälteprovokation und die Messung 10 Minuten nach der Laufbandbelastung auswählt. Die Ergebnisse sind akzeptabel und sparen Zeit und Personal, da man ja nicht mehr vier Messungen und 1/2 Stunde Wartezeit benötigt sondern den Patienten bei der Kälteprovokation sofort danach und bei der Laufbandbelastung nach 10 Minuten entlassen kann.

Klassifikation des FEV1-Abfalls bei Laufband und Kälte										
		L↓K↓		L↓K↑		L↑K↓		L↑K↑		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
min	A	15	94%	9	82%	10	59%	7	29%	0.000086 ***
	s	1	6%	2	18%	7	41%	17	71%	
komb	A	4	100%	9	90%	13	81%	7	29%	0.00036 ***
	s	0	0%	1	10%	3	19%	17	71%	

Tabelle 31. Asthmatyp und Klassifikation nach FEV1-Abfall beim jeweiligen Minimum (min) und bei der Kombination der Zeitpunkte 10' für Laufband- und 0' für Kaltluftbelastung (komb). Anzahl und Prozentsatz der Patienten. die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Klasse nach Abfall. A = Anstrengungsasthma, s = andere Asthmaformen, L↓ = Abfall des FEV1 um 15% oder mehr bei Laufbandbelastung, K↓ = Abfall des FEV1 um 9% oder mehr bei Kaltluftprovokation L↑ = Abfall des FEV1 weniger als 15% bei Laufbandbelastung, K↑ = Abfall des FEV1 weniger als 9% bei Kaltluftprovokation. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

### FEV1-Abnahme nach Laufband und Kälteprovokation



niedrigster Wert des Patienten

0' nach Kaltluft- und 10' nach Laufband

Abbildung 23. Asthmagruppen und Klassifizierung nach relativer FEV1-Abnahme nach Laufbandbelastung und nach Kälteprovokation. Die Kreisflächen entsprechen der Anzahl der Patienten und sind nach dem Asthmatyp unterteilt. niedrig = Abfall des FEV1 um 15% oder mehr bei Laufbandbelastung und um 9% oder mehr bei Kaltluftprovokation. hoch = Abfall des FEV1 weniger als 15% nach Laufbandbelastung und um weniger als 9% nach Kaltluftprovokation

Auch für die Einteilung nach Klassen zeigt eine logistische Regression, dass die Treffsicherheit der Klassifikation nach dem relativen FEV1 nach Laufbandbelastung durch die Klassifikation für die Messung nach Kaltluftprovokation signifikant verbessert werden kann.

<b>Prediktor</b>	$\beta$	S( $\beta$ )	O/R	95%-CI	p	
Basis	4.190	1.243	-	-	-	
Laufband 10'	-2.699	1.094	0.0672	0.0079	0.5736	0.014*
Kaltluft 0'	-1.925	0.716	0.1459	0.0359	0.5931	0.007**
Basis	2.728	0.731	-	-	-	
Laufband min	-2.376	0.709	0.0929	0.0232	0.3727	0.001***
Kaltluft min	-1.236	0.593	0.2907	0.0909	0.9294	0.037*

*Tabelle 32. Logistische Regression für Asthma-Diagnose. Koeffizienten der prognostischen Variablen.  $\beta$  = Gewicht des Prediktors, S = Standardabweichung, O/R = odds ratio, CI = Konfidenzintervall. n =68 Patienten.*

Für die Prediktoren der oberen Analyse wurden alle Klassifikationen herangezogen. Im Verlauf der logistischen Regression blieben dann die beiden aufgeführten Klassifikationen als signifikant übrig. Die untere Analyse wurde von vornherein mit den beiden genannten Klassen gestartet.

Die Logistische Regression berechnet aus allen vorgegebenen Kriterien, im vorliegenden Fall aus Klassifikation der FEV1 nach allen Zeiten und bei beiden Belastungen einen Prediktor, der so gut wie möglich mit der Diagnose übereinstimmt.

Der erste Schritt der logistischen Regression schließt alle Prediktoren ein, von denen die meisten aber keinen signifikanten Beitrag zum Prediktor leisten. Der nächste Schritt ist eine Wiederholung der Analyse ohne das schlechteste Kriterium. Im vorliegenden Fall bleiben am Schluss die genannten Klassifikationen übrig.

## 4 Diskussion

Diese Untersuchung dient dem Vergleich zwischen den zwei etablierten und standardmäßig durchgeführten Untersuchungen, dem Lauftest und der Kaltluftprovokation, zur Diagnostizierung des Anstrengungsasthmas. Diese spezielle Form des Asthmas bronchiale tritt meist im Kindesalter auf.

Verglichen wurde eine Gruppe von 41 Kindern, bei denen ein Anstrengungsasthma bereits bekannt war, mit einer Gruppe von 27 Kindern, bei denen zwar eine andere Form von Asthma, in der Regel allergisches Asthma bronchiale, bekannt war, ein Anstrengungsasthma durch frühere Untersuchungen (Lauftest in der Ebene) jedoch ausgeschlossen wurde.

In diesen Gruppen war das Verhältnis der Geschlechter zwar ausgeglichen und fast 50:50, jedoch war der Anteil der Geschlechter nicht völlig gleichmäßig auf die Altersgruppen verteilt. Die Abweichungen waren aber nicht relevant und auch zwischen den Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Nach Angaben von Sly RM (1992) leiden 10 – 15% aller Knaben und 7 – 10% aller Mädchen irgendwann in ihrer Kindheit an Asthma bronchiale. Dabei kommt es bei 60 -80% der betroffenen Kinder zu Asthmasymptomen unter körperlicher Belastung.

Eine Regressionsgerade von Alter und FEV1-Werten vor der Provokation (Abb. 3 und 4) verdeutlicht die Abhängigkeit dieses Wertes vom Lebensalter. Um diese Abhängigkeit zu beseitigen, wurde mit den auf den Ruhewert bezogenen prozentualen Werten und nicht mit den Rohwerten gearbeitet. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der prozentualen FEV1-Änderungen konnten weder bezogen auf das Alter noch auf das Geschlecht nachgewiesen werden.

Nach der **Laufbandbelastung** ergab sich ein signifikanter Unterschied im Abfall der relativen FEV1-Werte zwischen den beiden Gruppen. Der stärkste Unterschied war bei 5 Minuten nach der Laufbandbelastung zu beobachten. Zu diesem Zeitpunkt war der FEV1-Wert der Kinder mit Anstrengungsasthma, bezogen auf den Wert vor Provokation, am niedrigsten und der Unterschied zu den Kindern der Vergleichsgruppe mit anderen Asthmaformen am deutlichsten. Dieses Ergebnis und auch der Verlauf der Kurven mit dem zu erwartenden Wiederanstieg bestätigt das in der Literatur (Scherrer M et al, 1982) beschriebene.

Demnach tritt die Obstruktion im Allgemeinen 2 bis 4 Minuten nach Ende der Belastung ein, um nach 4 bis 8 Minuten ihren Höhepunkt zu erreichen. Sie bildet sich in aller Regel nach ca. 20 bis 40 Minuten spontan zurück. Dabei sind in den ersten 20 Minuten die großen, anschließend bis ca. 40 Minuten die kleinen Luftwege in der Peripherie betroffen

Die 15%-Grenze hinsichtlich des FEV1-Abfalls nach Belastung bezogen auf den Ausgangswert kommt in den meisten Literaturangaben vor und geht aus Erfahrungen hervor. Sie wird von den meisten Diagnostikern als Standard benutzt. Allerdings gibt es sehr wohl auch Angaben von 10 (Weiler J.M. et al, 2007) sowie auch von 20% und sogar 25%. Das Letztere wird von Stemmann EA (1981) dadurch begründet, dass ein Belastungsasthma auch klinische Symptome zu beinhalten hat und dies sei bei einem Abfall des FEV1 von lediglich 15% nicht der Fall.

Diese Zahl ist insofern relevant, da sie in den meisten Fällen als Kriterium zur Diagnostik eines Anstrengungsasthmas mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen benutzt wird.

Ein Abfall des FEV1 von 15% oder mehr gegenüber dem Wert vor Provokation wurde jedoch selbst im Minimum bei 5 Minuten nach Belastung bei weniger als die Hälfte der Kinder mit Anstrengungsasthma nachgewiesen. In der Vergleichsgruppe mit anderen Asthmaformen wurden auch bei drei Patienten nach 5 Minuten Werte unter 85% des

Wertes vor Belastung beobachtet. Auch wenn man den relevanten Zeitraum nicht auf 5 Minuten nach Provokation einschränkt, sondern den niedrigsten erreichten relativen Wert zwischen 0 bis 15 Minuten nach Belastung berücksichtigt, sind es lediglich 24 der 41 Patienten in der Versuchsgruppe (59%) die einen Wert nach Laufbandbelastung von weniger als 85% des Vorwertes aufweisen. D.h. 17 von 41 Kindern (41%) der Versuchsgruppe erreichten diesen Grenzwert nicht und würden demnach mit der Laufbelastung auf dem Laufband alleine auch nicht als Anstrengungsasthmatiker diagnostiziert werden.

Dieses Ergebnis könnte dadurch erklärt werden, dass die durchgeführte Belastung auf dem Laufband einen geringeren Reiz darstellt als das freie Laufen im Freien. Denn durch das Letztere ist ja bereits die Diagnose Anstrengungsasthma mit dem Kriterium des 15%-tigen FEV<sub>1</sub>-Abfalls gestellt worden. Davon betroffen sind in der Regel die Patienten, die eine bessere Ausdauerleistungsfähigkeit aufweisen bzw. bei denen es bei der vorgegebenen Leistung auf dem Laufband zu keiner ausreichenden Hyperventilation kommt. Dabei könnte auch die zwar kurze, jedoch vorhandene Einlauf- bzw. Aufwärmphase bei der Laufbandbelastung eine Rolle spielen. Denn beim freien Laufen kann es aufgrund der nicht vorhandenen, standardisierten Steuerung der Belastungsintensität eher zu einem sog. „Kaltstart“ gekommen sein. Dieser führt bekanntlich häufiger zu einer Bronchokonstriktion als mit einer entsprechenden Aufwärmphase. Daher sollte die Testanordnung davon ausgehen, dass eine errechnete submaximale Belastung des Patienten von der ersten Minute an im „Kaltstart“ erfolgen und nicht nach steady-state-Bedingungen kardiologischer Belastungstestes durchgeführt werden sollte. (Lecheler 1990). Denn nur ein „Kaltstart“ kann die von Hollmann beschriebene Peitschenwirkung auf das Atmungssystem bewirken und ein Belastungsasthma aufdecken.

Nach Angaben von Mc Fadden (1986) führt auch ein plötzlicher Abbruch der Belastung im Gegensatz zu einem „warming down“ über eine reaktive Hyperämie an den Bronchien zu einer Bronchokonstriktion bei den betroffenen Patienten. Von einem diesbezüglichen Unterschied zwischen dem freien Laufen und dem Lauftest auf dem Laufband kann allerdings nicht ausgegangen werden.

Andererseits unterschritten 3 der 27 Kinder aus der Kontrollgruppe den oben genannten relevanten Grenzwert und würden als Anstrengungsasthmatiker diagnostiziert werden. Da die Patienten aus der Kontrollgruppe alle an Asthma, in der Regel an einem allergischen Asthma bronchiale litten, wäre es gut vorstellbar, dass im Untersuchungsraum eine gewisse Allergenbelastung vorhanden war, was auch zu einer Hyperreagibilität und somit zu einem falsch positiven Ergebnis geführt haben könnte.

Allerdings muss auch von einer anderen Möglichkeit ausgegangen werden.

Nach Hussein (1988) wird bei 80 bis 100% der an sonstigem Asthma erkrankten Kinder ein Anstrengungsasthma beobachtet. In einem weiteren Beitrag wird eine Bronchokonstriktion nach Belastung bei 80 bis 90 % der Asthmatiker und sogar 3 bis 10 % in der Normalbevölkerung angegeben (Noviski N et al, 1987, Menger W, 1989).

Berücksichtigt man diese Zahlen, wäre es nicht verwunderlich, wenn ein paar der Kinder mit einer anderen Asthmaform, in unserem Fall 11%, als Anstrengungsasthmatiker diagnostiziert würden. Diese Form von Asthma ist zwar durch das freie Laufen ausgeschlossen worden, man muss jedoch auch davon ausgehen, dass die Belastung in diesem Fall für die Aufdeckung eines Anstrengungsasthmas nicht ausreichend war. D.h. durch die standardisierte Belastung auf dem Laufband könnte es zu einer größeren und damit adäquaten Belastung und Hyperventilation gekommen sein, was zur Aufdeckung eines Anstrengungsasthmas geführt hat. Diese Aussage scheint zwar bezogen auf die aus dem weiter oben stehenden Absatz in Widerspruch zu stehen, kann jedoch in Anbetracht des individuell unterschiedlichen Trainingszustandes der Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Für das Patientenkollektiv und die Messmethoden der vorliegenden Studie wäre die optimale Grenze für die Laufbandbelastung ein Abfall um 9.7% auf 90.3% statt um 15%. Mit diesem Grenzwert wäre 30/41 (73%) Sensitivität und 21/27 (78%) Spezifität erreicht.

Eine kritische Betrachtung der 15%-Grenze ist in diesem Fall angebracht, da eine vorgegebenen Grenze von 10% würde, wie bereits oben erwähnt, eine annähernd optimale Sensitivität und Spezifität ergeben. Im Übrigen ist im Rahmen einer Untersuchung von Wettkampfsportlern bei den Olympischen Spielen in Nagano 1998 ein anstrengungsinduzierter Bronchospasmus ebenfalls ab einem FEV1-Abfall nach dem Wettkampf ab 10% gewertet worden (Pneumologische Notizen 1/2001). Auch jüngste Arbeiten von John M. Weiler (2007) ziehen diesen Grenzwert in Betracht.

Nach der **Kaltluftprovokation** war der Abfall des FEV1 zu den jeweiligen Zeitpunkten in der Versuchsgruppe ebenfalls signifikant, in der Kontrollgruppe dagegen nicht.

Der durchschnittlich niedrigste Wert lag wie nach der Laufbandprovokation bei fünf Minuten nach erfolgter Belastung. Die Mehrzahl der Patienten, 29% der Versuchs- und 33% der Kontrollgruppe erreichte jedoch das Minimum des FEV1 unmittelbar nach der Belastung. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich dadurch, dass das Minimum bei denjenigen, die es schon direkt nach der Belastung erreichten, weniger tief lag und danach auch langsamer anstieg.

Berücksichtigt man den für die Diagnosestellung vorgegebenen Grenzwert von 9%-Abfall des FEV1-Wertes, so unterschritten lediglich 25 von 41 Kindern mit Anstrengungsasthma diesen Wert zu irgendeinem Zeitpunkt. Bei 16 von 41 Kindern würde man demnach mit dieser Untersuchungsmethode die Diagnose Anstrengungsasthma nicht stellen. Einige in der Literatur gemachten Aussagen hinsichtlich des Verhaltens bestimmter Mediatoren, die für die Auslösung einer Bronchokonstriktion verantwortlich sind, könnten als Begründung für dieses Ergebnis herangezogen werden. So ist nach Barnes (1981) ein signifikanter Anstieg des beim Asthmatiker bereits erhöhte Plasma-Histaminspiegel als für die Bronchokonstriktion auslösenden Faktor nach körperlicher Belastung im Vergleich zum Gesunden alleine durch die Hyperventilation nicht beobachtet worden. Auch nach Beobachtungen von Nagakura T (1983) ist ein Anstieg des neutrophilen chemotaktischen Faktors (NCG) als mastzellassoziierter Mediator der Überempfindlichkeit im Rahmen einer Bronchokonstriktion nach körperlicher Belastung, nicht jedoch nach alleiniger Hyperventilation nachgewiesen worden.

Dem widersprechen jedoch andere Autoren, die für die Bronchokonstruktion die Hyperventilation, die zu thermischen Veränderungen an den Bronchien führt, alleine ausreichen würde (Gilbert IA et al, 1988), (Zeballos RJ et al, 1978). Andererseits ist diese Aussage insofern kritisch zu betrachten, wenn man berücksichtigt, dass bereits die Art der Belastung (freies Laufen oder Fahrradergometer) Unterschiede im Ausmaß der bronchialen Reaktion ergibt.

In der Vergleichsgruppe der Kinder mit anderen Asthmaformen zeigten 8 der 27 Kinder einen FEV1-Abfall von mehr als 9%. Dieser Abfall findet sich auch bei normalen Personen und insbesondere bei einem überprozentualen Anteil der Leistungssportler in Wintersportdisziplinen wird eine Bronchokonstriktion nach körperlicher Belastung in kalter Luft nachgewiesen.

So war unter allen Teilnehmern der Winterspiele in Nagano 1998 in den Disziplinen nordische Kombination, Skilanglauf und Eisschnelllauf eine Asthmaprävalenz von 61% nachzuweisen (Weiler JM et al, 2000). Eine weitere Untersuchung bei wettkampferfahrenen Alpinisten nach einem Skitourenwettkampf ergab bei 15 der 31 Teilnehmer eine Bronchokonstriktion, wobei 10 der betroffenen Sportler sich dieses Problems nicht bewusst waren (Durand F et al, 2005).

Das überdurchschnittliche Auftreten von Asthma unter den Wintersportlern wird auch durch den bereits eingeführten Begriff „Ski-Asthma“ unterstrichen. Das „Auspowern“ in kalter Luft ist daher bei Patienten mit Neigung zur belastungsinduzierten Bronchokonstriktion nicht ratsam. Und wie bereits weiter oben erwähnt sind davon 80 -90% aller Asthmatiker und auch 3 -10% der Normalbevölkerung betroffen.

Bei Untersuchungen von Schlittenhunden nach intensiver körperlicher Belastung in kalter Umgebung sind deutlich entzündliche Zellkomponenten in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit nachgewiesen worden (Davis MS et al, 2002). Und noch vier Monate später wurde bei den Tieren eine mäßiggradige Obstruktion peripherer Atemwege registriert (Davis M et al, 2005). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ist

damit zu rechnen, dass bei Menschen mit genetischer Disposition zu Asthma bronchiale durch häufig wiederkehrende Kalthyperventilationsmanöver und unvollständige Atemluftkonditionierung es zu einer manifesten Erkrankung kommen kann.

Auch wenn diese Aussage nur hypothetisch ist und eine Schädigung der Bronchien durch Kaltlufthyperventilation als diagnostische Maßnahme nicht nachgewiesen ist, so steht sie zu den früher gemachten Angaben als unbedenklich etwas in Widerspruch.

Für das Patientenkollektiv und die Messmethoden der vorliegenden Studie läge die optimale Grenze für die Kaltluftprovokation nahe 7,5%. Ein Grenzwert für den Abfall auf 92,5% statt von 9% ergibt eine Sensitivität von  $27/41 = 66\%$  und eine Spezifität von  $17/27 = 63\%$ .

Zieht man beide Belastungsarten zur Bewertung der Ergebnisse heran, dann zeigten in der Gruppe der Kinder mit Belastungsasthma lediglich 15 Patienten in beiden Fällen ein positives Ergebnis, 9 Patienten zeigten eine positive Reaktion nach der Laufbandbelastung, dagegen nicht nach der Kaltluft, 10 Patienten sind als positiv nach der Kaltluftprovokation, jedoch nicht nach dem Laufen diagnostiziert worden und 7 Patienten zeigten in beiden Fällen keine positive Reaktion. Somit hatten 34 Patienten (83%) mindestens ein positives Ergebnis.

Hervorzuheben ist, dass von den 17 als negativ diagnostizierten Patienten durch das Laufen auf dem Laufband 10 durch die Kaltluftprovokation als positiv erfasst worden sind. Demnach macht eine Ergänzung der Laufbelastung mit der Kaltluftprovokation in jedem Fall Sinn. Bei den 7 Patienten, die in beiden Belastungstests negative Ergebnisse zeigten, ist davon auszugehen, dass diese an einem allergischen Asthma bronchiale litten und dass sie bei der Laufbelastung in der Ebene auf dem Sportplatz einer Allergenbelastung ausgesetzt waren, was zu einer bronchialen Hyperreagibilität und damit zu einem falsch positiven Ergebnis geführt hat.

In der Kontrollgruppe der Kinder mit anderen Asthmaformen wurde ein Patient nach beiden Belastungen als positiv diagnostiziert, zwei Patienten zeigten lediglich nach der Laufbandbelastung eine positive Reaktion, 7 nur nach der Kaltluftbelastung und bei den

restlichen 17 Patienten kam es in beiden Fällen zu einem negativen Ergebnis. 10 Patienten der Kontrollgruppe hatten fälschlicherweise mindestens ein positives Ergebnis und 17 Patienten (63%) waren richtig negativ.

Die Mittelwerte der Messungen von FEV1, in Prozent des Anfangswertes, unterschieden sich nicht signifikant zwischen Laufbandbelastung und Kaltluftprovokation. Zwischen den Werten der einzelnen Patienten fand sich auch keine Korrelation, d.h. wenn die Laufband-Messung einen niedrigen FEV1-Wert ergibt, dann kann man daraus in keiner Weise auf einen niedrigen Wert unter Kälteprovokation schließen. Dieses Ergebnis unterstreicht den bereits erwähnten Unterschied in den Pathomechanismen, deren Gemeinsamkeit es ist, eine Bronchokonstriktion herbeizuführen.

Eine multiple lineare Regression zeigte jedoch in diesem Patientenkollektiv, dass die Identifizierung der Anstrengungsasthmatiker anhand der FEV1-Werte nach Laufband-Belastung durch die FEV1-Messung nach Kälteprovokation signifikant verbessert werden konnte.

Erwähnenswert ist auch die Feststellung, dass akzeptable Ergebnisse (unter Berücksichtigung der üblichen Grenzwerte des FEV1-Abfalls von 15% nach Laufbelastung und 9% nach Kaltluftprovokation) im Falle der Laufbelastung nach einer einmaligen Messung nach 10 Minuten und im Falle der Kaltluftprovokation nach einer einmaligen Messung unmittelbar nach Belastung erreicht würden.

Die Diagnostik kann durch ergänzende Untersuchungen und Miteinbeziehen zusätzlicher Parameter sicherlich verbessert werden. Sie ist jedoch aufgrund des hohen Aufwandes im Rahmen der Routinediagnostik nicht als realistisch zu betrachten.

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Diagnostik der im Kindes- und Jugendalter häufig vorkommenden Form der belastungsinduzierten Asthmaerkrankung.

Dabei haben wir uns die Frage gestellt, ob eine Ergänzung der bislang routinemäßig durchgeführten Diagnostik in Form eines Lauftests in freier Ebene oder auf dem Laufband durch eine ergänzende Diagnostik in Form einer Kaltluftprovokation zu einer Verbesserung der Identifikation der Anstrengungsasthmatiker führen kann.

Der Grund dieser Überlegung war die Feststellung der erheblichen Diskrepanz der in der Literatur gemachten Angaben der diagnostizierten Anstrengungsasthmatiker unter den an Asthma bronchiale leidenden Kinder. Nach Lemke J (1998) ist diese Diskrepanz auf die Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung bei den untersuchten Kindern, unterschiedlich eingesetzte Belastungstests und verschiedene Diagnosekriterien zurückzuführen. Die Infragestellung einer adäquaten Diagnostik ist aber dann angebracht, wenn man unter anderem die Aussage eines Berichtes des Deutschen Ärzteblatts (Ausgabe 19 vom 09.05.2003) berücksichtigt, nach der immer noch etwa ein Drittel der asthmakranken Kinder und Jugendlichen dauerhaft vom Schulsport befreit sind.

Das Unterbleiben einer solchen Diagnostik hat insofern eine hohe Relevanz, weil eine dadurch entstehende ausbleibende oder inadäquate Therapie zu Angst vor körperlicher Belastung führt, die eine entsprechende Vermeidungsstrategie nach sich zieht, was zu einer Fehlentwicklung des betroffenen Kindes führt. Dabei ist nicht zuletzt an die zunehmend auftretende Adipositas mit ihren Nachteilen für das heranwachsende Kind und ihre Folgeerkrankungen zu denken. Letztendlich soll die verbesserte Diagnostik dazu führen, dass die betroffenen Kinder eine adäquate Therapie bekommen, so dass sie am Schulsport teilnehmen und sich physisch und psychisch normal entwickeln können.

Um die eingangs gestellte Frage zu beantworten haben wir 41 Patienten mit bereits durch das freie Laufen in der Ebene nachgewiesenem Anstrengungsasthma untersucht. Als Kontrolle wurde eine Gruppe von 27 Patienten mit anderen Asthmaformen, in der Regel aller-

gisch bedingtes Asthma bronchiale, herangezogen. Bei diesen wurde ein Anstrengungsasthma durch einen davor stattgefundenen Lauftest in der Ebene ausgeschlossen.

Die Patienten waren Kinder bzw. Jugendliche zwischen 10 und 18 Jahre.

Zur Diagnostizierung eines Anstrengungsasthmas wurde eine von den meisten Autoren favorisierte Grenze des FEV1-Abfalls bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert mit einem Abfall von 15% nach der Laufbelastung auf dem Laufband und von 9% nach der Kaltluftprovokation herangezogen. Die Messungen erfolgten vor Beginn sowie unmittelbar, fünf, zehn und fünfzehn Minuten nach der jeweiligen Belastung.

Zieht man beide Belastungsarten zur Bewertung der Ergebnisse heran, dann zeigten in der Gruppe der 41 Kinder mit Belastungsasthma lediglich 15 Patienten in beiden Fällen ein positives Ergebnis, 9 Patienten zeigten eine positive Reaktion lediglich nach der Laufbandbelastung, dagegen nicht nach der Kaltluft, 10 Patienten sind als positiv nur nach der Kaltluftprovokation, jedoch nicht nach dem Laufen diagnostiziert worden und 7 Patienten zeigten in beiden Fällen keine positive Reaktion. Somit hatten 34 Patienten (83%) mindestens ein positives Ergebnis.

In der Kontrollgruppe der 27 Kinder mit anderen Asthmaformen wurde ein Patient nach beiden Belastungen als positiv diagnostiziert, zwei Patienten zeigten lediglich nach der Laufbandbelastung eine positive Reaktion, 7 nur nach der Kaltluftbelastung und bei den restlichen 17 Patienten kam es in beiden Fällen zu einem negativen Ergebnis. 10 Patienten der Kontrollgruppe hatten fälschlicherweise mindestens ein positives Ergebnis und 17 Patienten (63%) waren richtig negativ.

Hervorzuheben ist, dass von den 17 als negativ diagnostizierten Patienten durch das Laufen auf dem Laufband 7 durch die Kaltluftprovokation als positiv erfasst worden sind.

Daraus ergibt sich nach den oben genannten Grenzwerten von 15 bzw. 9% eine Sensitivität von 59% nach der Laufbelastung und 61% nach der Kaltluftprovokation. Der Wert der Spezifität betrug nach der Laufbelastung 89% und nach der Kaltluftprovokation 70%. Demnach ist die Provokation durch den Laufbelastungstest spezifischer, die durch die Kaltluft sensitiver.

Unter Berücksichtigung der Spezifität und Sensitivität ist von einer deutlich niedrigeren optimalen Grenze des FEV1-Abfalls nach der jeweiligen Belastung auszugehen. Sie würde nach der Laufbelastung 9,7% (statt 15%) und nach der Kaltluftprovokation 7,5% (statt 9%) betragen.

Obwohl sich die Mittelwerte der FEV1-Messungen zwischen den zwei Belastungstests nicht signifikant voneinander unterscheiden, konnte beim Vergleich der Werte der einzelnen Patienten keine Korrelation nachgewiesen werden.

Eine multiple lineare Regression zeigte jedoch in diesem Patientenkollektiv, dass die Identifikation eines Anstrengungsasthmatiker unter den an sonstiger Asthma bronchiale erkrankten Kinder anhand der FEV1-Werte nach Laufbelastung durch die FEV1-Messung nach Kälteprovokation signifikant verbessert werden konnte.

Welche Schlussfolgerungen sind daraus abzuleiten?

Die ergänzende Kaltluftprovokation, die üblicherweise bei positiver Anamnese und negativem Ergebnis nach Laufbelastung ergänzend durchgeführt wird, sollte bei jedem Asthmatiker stattfinden.

Denn wenn man im Falle vorliegender Ergebnisse berücksichtigt, dass 10 von 41 Kinder mit vordiagnostiziertem Anstrengungsasthma durch Laufen in freier Ebene nach dem Laufen auf dem Laufband als negativ jedoch nach der Kaltluftprovokation als positiv eingestuft wurden und andererseits auch bei 8 von 27 Kindern aus der Kontrollgruppe, bei denen kein Anstrengungsasthma nach dem standardisiertem Laufen in der Ebene nachgewiesen werden konnte, ähnliche Ergebnisse vorlagen, kann die eingangs gestellte Frage nach

dem Sinn einer ergänzenden Diagnostik durch Kaltluftprovokation bejaht werden. Vor allem, wenn viele Autoren darauf hinweisen, dass bei den meisten an sonstigem Asthma bronchiale Erkrankten Patienten eine Belastungskomponente vorliegt.

Der Nachweis der besseren Identifizierung der Anstrengungsasthmatiker unter den betroffenen Patienten durch die ergänzende Kaltluftprovokation gilt nach vorliegenden durchgeführten Berechnungen als statistisch signifikant.

Des Weiteren ist bei der Diagnosestellung des Anstrengungsasthmas durch den Lauftest an eine niedrigere Grenze des FEV1-Abfalls zu denken. Die meisten Autoren orientieren sich nach einem FEV1-Abfall nach Laufbelastung in freier Ebene oder auf dem Laufband von 15%. Nach unseren Ergebnissen gilt jedoch diese Grenze bei einem Abfall von 9,7% als optimal. Auch nach neuen Arbeiten von John M. Weiler et al (2007) reicht zur Festlegung der Diagnose Anstrengungsasthma eine Grenze von 10% des FEF1-Abfalls nach Laufbelastung aus.

Auch kann der zusätzliche Einsatz der Kaltluftprovokation außer der Sicherstellung auch dem Ausschluss der Diagnose Anstrengungsasthma dienen.

Ein durchaus akzeptables Ergebnis ist bei der Durchführung beider Tests bei einer Beschränkung auf zwei Messzeiten zu erzielen, so dass diese bei der Kaltluftprovokation auf die Zeit unmittelbar nach Belastung und bei der Laufbelastung auf die Zeit 10 Minuten nach Belastung stattfinden. Damit könnte Zeit und Arbeit eingespart werden.

## 6 Literatur

[Anderson HR.](#)

Is the prevalence of asthma changing?  
Arch Dis Child. 1989 Jan;64(1):172-5.

[Askenase PW.](#)

Role of basophils, mast cells, and vasoamines in hypersensitivity reactions with a delayed time course.  
Prog Allergy. 1977;23:199-320.

[Barnes PJ, Brown MJ.](#)

Venous plasma histamine in exercise- and hyperventilation-induced asthma in man.  
Clin Sci (Lond). 1981 Aug;61(2):159-62.

[Barnes PJ.](#)

New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma.  
J Allergy Clin Immunol. 1989 Jun;83(6):1013-26.

[Barnes PJ, Chung KF.](#)

Difficult asthma.  
BMJ. 1989 Sep 16;299(6701):695-8.

[Barnes PJ.](#)

A new approach to the treatment of asthma.  
N Engl J Med. 1989 Nov 30;321(22):1517-27.

[Bjorksten F.](#)

Early allergen contacts.  
J Allergy Clin Immunol. 1986 Nov;78(5 Pt 2):1010-2.

[Cypcar D, Lemanske RF Jr.](#)

Asthma and exercise.  
Clin Chest Med. 1994 Jun;15(2):351-68.

[Davis M, Williamson K, McKenzie E, Royer C, Payton M, Nelson S.](#)

Effect of training and rest on respiratory mechanical properties in racing sled dogs.  
Med Sci Sports Exerc. 2005 Feb;37(2):337-41.

[Davis MS, McKiernan B, McCullough S, Nelson S Jr, Mandsager RE, Willard M, Dorsey K.](#)

Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma".  
Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 15;166(6):878-82.

[Denjean A, Cerrina J, Lockhart A.](#)

[Exercise-induced asthma (author's transl)]  
Bull Eur Physiopathol Respir. 1981;17(5):847-67.

[Domej W, Schwabberger G, Tilz GP, Foldes-Papp Z, Demel U, Lang J, von Duvillard SP.](#)  
Prolonged endurance challenge at moderate altitude: effect on serum eosinophil cationic protein, eosinophil dynamics, and lung function.  
Chest. 2002 Apr;121(4):1111-6. Erratum in: Chest 2002 Oct;122(4):1501.

[Domej W, Schwabberger G, Guger C, Herfert J, Haditsch B, Foldes-Papp Z, Tilz GP.](#)  
[Aspects and necessity of moderate-altitude research]  
Wien Med Wochenschr. 2005 Apr;155(7-8):149-56.

[Durand F, Kippelen P, Ceugniet F, Gomez VR, Desnot P, Poulain M, Préfaut C.](#)  
Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers.  
Int J Sports Med. 2005 Apr;26(3):233-7.

[Durham SR, Kay AB.](#)  
Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions.  
Clin Allergy. 1985 Sep;15(5):411-8.

[Gilbert IA, Fouke JM, McFadden ER Jr.](#)  
Intra-airway thermodynamics during exercise and hyperventilation in asthmatics.  
J Appl Physiol. 1988 May;64(5):2167-74.

[Godfrey S.](#)  
Controversies in the pathogenesis of exercise-induced asthma.  
Eur J Respir Dis. 1986 Feb;68(2):81-8. Review.

[Gotz M.](#)  
[Bronchial responsiveness in children with asthma--their reactions to non-specific and specific stimuli]  
Wien Klin Wochenschr Suppl. 1982;138:1-46. Review. German. No abstract available.

[Hollmann W.](#)  
[Exercise, training and sports in children with asthma from the sports medicine viewpoint]  
Monatsschr Kinderheilkd. 1985 Dec;133(12):863-7.

[Hühnerbein J, Achtzehn R, Kriegel V.](#)  
[Judo in a training group for children with asthma]  
Kin

[Hussein A, Forderer A, Abelitis M, Koch I.](#)  
[Effect of the diagnosis and prevention of exercise-induced bronchial obstruction on sports participation by asthmatic school children]  
Monatsschr Kinderheilkd. 1988 Dec;136(12):819-23. German.

[Kay AB.](#)  
Mediators of hypersensitivity and inflammatory cells in the pathogenesis of bronchial asthma.  
Eur J Respir Dis Suppl. 1983;129:1-44.

[Kato M, Liu MC, Stealey BA, Friedman B, Lichtenstein LM, Permutt S, Schleimer RP.](#)

Production of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in human airways during allergen-induced late-phase reactions in atopic subjects.

Lymphokine Cytokine Res. 1992 Dec;11(6):287-92.

[König, P.](#)

Asthma: A Pediatric pulmonary Disease and a Changing Concept

Pediatric Pulmonology 1987; 3: 264 – 275

[Konig P.](#)

Asthma: a pediatric pulmonary disease and a changing concept.

Pediatr Pulmonol. 1987 Jul-Aug;3(4):264-75.

derarztl Prax. 1993 Oct;61(7-8):264-8. German.

[Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N, Iikura Y, Kay AB.](#)

Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity.

N Engl J Med. 1983 Jun 23;308(25):1502-5.

[McFadden ER Jr.](#)

Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon.

Lancet. 1990 Apr 14;335(8694):880-3. Review. No abstract available.

[Menger W.](#)

[Indications and successes of climate therapy of children]

Offentl Gesundheitswes. 1989 Aug-Sep;51(8-9):470-6. German.

[Nagakura T, Lee TH, Assoufi BK, Newman-Taylor AJ, Denison DM, Kay AB.](#)

Neutrophil chemotactic factor in exercise- and hyperventilation-induced asthma.

Am Rev Respir Dis. 1983 Aug;128(2):294-6.

[Nolte D, Ulmer WT.](#)

[Measurement of nasal resistance by whole body plethysmography]

Med Thorac. 1966;23(6):349-57.

[Noviski N, Bar-Yishay E, Gur I, Godfrey S.](#)

Exercise intensity determines and climatic conditions modify the severity of exercise-induced asthma.

Am Rev Respir Dis. 1987 Sep;136(3):592-4.

[Raphael GD, Metcalfe DD.](#)

Mediators of airway inflammation.

Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:44-56.

[Riedel F, Rieger CH.](#)

[Bronchial asthma in childhood--a current review]

Prax Klin Pneumol. 1987 Jul;41(7):242-58.

[Rubinstein I, Levison H, Slutsky AS, Hak H, Wells J, Zamel N, Rebuck AS.](#)  
Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma.  
N Engl J Med. 1987 Aug 20;317(8):482-5.

[Scherrer M, Geiger M, Kyd K.](#)  
[Exercise-induced asthma and arterial hypoxemia]  
Schweiz Med Wochenschr. 1982 Nov 20;112(47):1695-702.

[Simani AS, Inoue S, Hogg JC.](#)  
Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke.  
Lab Invest. 1974 Jul;31(1):75-81.

[Sly RM.](#)  
Asthma mortality, east and west.  
Ann Allergy. 1992 Aug;69(2):81-4. No abstract available.

[Stemann EA, Völker P, Both A, Schachoff R, Bayer J, Wilsing LL.](#)  
[Diagnostic differentiation of asthmatic syndromes for improvement of therapeutic results]  
Monatsschr Kinderheilkd. 1976 May;124(5):260-2. German. No abstract available.

[Stemann EA, Stannigel E.](#)  
[Diagnostics and preventive treatment of asthma syndrome in children (author's transl)]  
Prax Klin Pneumol. 1981 Mar;35(3):149-52. German. No abstract available.

[Stoschek, Jürgen](#)  
Asthma bronchiale: Wie Kinder mühelos Sport treiben können  
Deutsches Ärzteblatt 100, Ausgabe 19 vom 09.05.2003, Seite A-1288

[Tessier P, Cartier A, L'Archevêque J, Ghezzi H, Martin RR, Malo JL.](#)  
Within- and between-day reproducibility of isocapnic cold air challenges in subjects with asthma.  
J Allergy Clin Immunol. 1986 Sep;78(3 Pt 1):379-87.

[Urbanek R, Kuhr J, Stephan V.](#)  
[Bronchial asthma and bronchial hyperreactivity]  
Monatsschr Kinderheilkd. 1989 Nov;137(11):704-9.

[Weiler JM, Layton T, Hunt M.](#)  
Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games.  
J Allergy Clin Immunol. 1998 Nov;102(5):722-6.

[Weiler JM, Ryan EJ 3rd.](#)  
Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games.  
J Allergy Clin Immunol. 2000 Aug;106(2):267-71.

[Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, Passali D, Randolph C, Storms W; Ad Hoc Committee of Sports Medicine Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.](#)

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;119(6):1349-58. Epub 2007 Apr 16. No abstract available.

[Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER Jr.](#)

Effect of exercise on nonspecific airway reactivity in asthmatics.

J Appl Physiol. 1988 Feb;64(2):812-6.

[Zeballos RJ, Shturman-Ellstein R, McNally JF Jr, Hirsch JE, Souhrada JF.](#)

The role of hyperventilation in exercise-induced bronchoconstriction.

Am Rev Respir Dis. 1978 Nov;118(5):877-84.

[Zeltner S, Sennhauser FH, Kraemer R.](#)

[Epidemiologic aspects of bronchial asthma in childhood]

Schweiz Med Wochenschr. 1986 Sep 6;116(36):1210-6

# Lebenslauf

## Angaben zur Person

Name: Batea Johann  
Wohnort: D-87437 Kempten  
Breslauerstrasse 49  
Geburtstag und -ort: 21.06.1960 in Reschitz/Rumänien  
Familienstand : ledig  
Nationalität: deutsch

## Schulbildung

09.1967– 06.1970 Grundschule  
09.1970 – 07.1974 Weiterführende Schule  
09.1974 – 07.1976 Lehre zum Werkzeugmacher  
09.1980 – 02.1983 Abendgymnasium

nach Ausreise in die BDR am 28.02.1983

05.1983 – 12.1983 Sprachkurs  
01.1984 – 12.1984 Sonderlehrgang für Aussiedler mit Abschluss Abitur

## Berufsausbildung

02.1985 – 08.1989 Studium an der Sporthochschule Köln mit Abschluss  
Diplom-Sportlehrer  
10.1990 – 04.1995 Vorklinisches Studium an der LMU  
05.1995 – 04.1998 Klinisches Studium an der LMU  
04.1998 – 08.1998 Chirurgische Klinik Grosshadern München (PJ)  
08.1998 – 11.1998 Dr. von Haunerschen Kinderspital München (PJ)  
11.1998 – 03.1999 Klinik für Innere Medizin Ziemsenstrasse München (PJ)

## Nebentätigkeit

07.1990 – 09.1999 Tätigkeit als Sportlehrer und Gruppenbetreuer  
(20 Stunden pro Woche) in der Kinderklinik Santa Maria am Ober-  
joch

## Tätigkeiten als Arzt im Praktikum

10.05.99 – 10.11.99 Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie in der Fachklinik  
Haus „Allgäu“ in Pfronten  
01.06.00 – 31.05.01 Allgemein-und Unfallchirurgie im Krankenhaus Isny  
01.06.01 Approbation

## **Tätigkeiten als Assistenzarzt**

- 01.06.01 – 30.11.01 Innere Medizin im Krankenhaus Marktoberdorf  
01.12.01 – 31.05.02 Allgemein und Unfallchirurgie im Krankenhaus Marktoberdorf  
01.06.02 – 31.05.03 Allgemeinmedizin in der Allgemeinarztpraxis in Kempten  
01.08.02 - Tätigkeit im ärztlichen Notdienst
- 01.10.03 Anerkennung Facharzt für Allgemeinmedizin
- 01.07.03 – 31.12.03 Pädiatrie Kinder-Rehaklinik Oy-Mittelberg mit Schwerpunkt  
ADHS, Atemwegserkrankungen, Adipositas  
01.01.04 – 31.12.07 Allgemein- und Unfallchirurgie im Krankenhaus Marktoberdorf  
mit begleitender notärztlicher Tätigkeit
- 01.04.08- Niederlassung als Facharzt für Allgemeinmedizin in Kempten