

Aus den Asklepios-Fachkliniken, München-Gauting, Klinik für Pneumologie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität, München
Chefarzt: Prof. Dr. med. Karl Häußinger

DIE UNSPEZIFISCHE BRONCHIALE PROVOKATION MIT METHACHOLIN

VERGLEICH DER AEROSOL-BOLUS-METHODE
MIT EINER NEU ENTWICKELTEN METHODE
DER KONTROLLIERTEN INHALATION

Dissertation

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

vorgelegt von

Claudia Margarete Susanne Wenzel

aus

München

2008

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Häußinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Nowak
Prof. Dr. J. Behr

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. phil. nat. P. Brand
Dr. med. T. Meyer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2008

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Wenzel C, Brand P, Herpich C, Häußermann S, Meyer T, Müllinger B, Scheuch G, Häußinger K. Vergleich der unspezifischen bronchialen Provokation mit Methacholin unter kontrollierter und freier Inhalation. *Pneumologie*. 2006;60:467-471.

Abb.	Abbildung
AKITA	Apparatur zur kontrollierten Inhalation therapeutischer Aerosole
APS	Aerosol-Provokations-System
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPUE	Usable Pulmonary Capacity in an Effort
DLAC	Acetylcholine Limiting Dose
DNCG	Dinatriumcromoglycat = Natriumsalz der Cromoglycinsäure
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ERV	expiratorisches Reservevolumen
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second, Einsekundenkapazität
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	Intrathoracic Gas Volume (intrathorakales Gasvolumen)
Konz.	Konzentration
MEF25	Maximum expiratory flow at 25% vital capacity (maximal expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität)
MEF50	Maximum expiratory flow at 50% vital capacity (maximal expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität)
Methach.	Methacholin
MDI	Metered Dose Inhaler (treibgasbetriebenes Dosieraerosol)
MMAD	Mass-Median Aerodynamic Droplet (aerodynamischer Massen-Mediandurchmesser der Teilchen)
MMEF	Maximum mid-expiratory flow (maximaler forciertes expiratorischer Fluss)
NaCl	Natriumchlorid, Kochsalzlösung

p	Level of significance, Probability (Wahrscheinlichkeit)
Pack years	Zigarettenpäckchen / Tag x Anzahl der Jahre
P _{AKITA}	Prevalence of positive test using AKITA (Anzahl positiver Testergebnisse unter Verwendung der AKITA)
P _{APS}	Prevalence of positive test using APS (Anzahl positiver Testergebnisse unter Verwendung des APS)
PARI LC	Pari-low-cost (Eigenname des Gerätes)
PD20	Provokationsdosis = Dosis bei der der FEV ₁ -Wert um mehr als 20% gegenüber dem Ausgangswert abgefallen ist
PD100	Provokationsdosis = Dosis bei der der sR _{AW} -Wert um mehr als 100% gegenüber dem Ausgangswert angestiegen ist
PEF	peak expiratory flow (expiratorischer Spitzenfluss)
sR _{AW}	specific airway resistance (spezifischer Atemwegswiderstand)
Tab.	Tabelle
TLC	Total lung capacity (totale Lungenkapazität)
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
VC pred.	Vital Capacity predicted value (Vitalkapazität Sollwert)

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen	4
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	8
1.1. Historie der Inhalationstherapie	10
1.2. Inhalationstherapie in der Moderne	14
1.3. Vorteile der Inhalation	15
1.4. Nachteile der Inhalation	15
1.5. Problemstellung	16
1.6. Rational	17
2. BIOPHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER AEROSOLMEDIZIN.	19
2.1. Diffusion	20
2.2. Sedimentation	21
2.3. Impaktion	21
2.4. Bedeutung der Impaktion	22
2.5. Bedeutung der Sedimentation	23
2.6. Abhängigkeit der Abscheidungsmechanismen von der Teilchengröße und vom Atemmanöver	24
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1. Lungenfunktion	27
3.1.1. Spirometrie	27
3.1.2. Bodyplethysmographie	30
3.2. Die bronchiale Provokation	32
3.2.1. Grundlagen	32
3.2.2. Etablierte Methoden der bronchialen Provokation	33
3.3. Kontrollierte Inhalation	34
3.3.1. Hintergrund und Entwicklung der AKITA	35
3.3.2. APS	38
3.3.3. AKITA	40
3.4. Zielsetzung	42

4.	STUDIE	43
4.1.	Studienkollektiv	43
4.1.1.	Einschlusskriterien	44
4.1.2.	Ausschlusskriterien	44
4.2.	Durchführung der Studie	44
4.2.1.	Studiendesign	44
4.2.2.	Studienablauf	45
5.	STATISTIK	48
6.	ERGEBNISSE	49
7.	DISKUSSION	56
8.	ZUSAMMENFASSUNG	61
9.	LITERATUR	63
10.	DANKSAGUNG	71
11.	LEBENS LAUF	72
12.	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	76
13.	ANHANG	77
13.1.	Information für Studienteilnehmer	77
13.2.	Source-Protokol AKITA 002-Provo	77

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Bei der bronchialen Hyperreagibilität handelt es sich um eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft der Bronchien auf eine Vielzahl von potentiell bronchokonstriktorisch wirkenden exogenen und endogenen Reizen [12, 60].

Als obstruktions-auslösende exogene Faktoren sind neben Tabakrauch, chemischen Irritanzien (z.B. Parfums) auch Kälte sowie Änderungen von Luftdruck oder Luftfeuchtigkeit von Bedeutung. Zum anderen spielen aber auch eine permanente Allergenexposition, körperliche Anstrengung oder inhalative Noxen wie Staub, Küchendünste und Benzindämpfe eine entscheidende Rolle [68]. Häufige endogene Reize sind chronische Entzündungsprozesse durch Infekte oder psychische Alteration.

Die bronchiale Hyperreagibilität wird oft als ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des Asthma bronchiale angesehen. Deshalb wird das Asthma bronchiale auch definiert als eine „Erkrankung mit vorwiegend anfallsweise auftretender Atemwegsobstruktion auf dem Boden eines hyperreagiblen Bronchialsystems“ [1, 3].

Pathogenetisch handelt es sich um eine Störung in der Regulation des Bronchomotorentonus mit einem Ungleichgewicht zwischen bronchodilatatorisch und bronchokonstriktorisch wirkenden nervalen und auch humoralen Mechanismen [47]. 1941 wurde erstmals berichtet, dass Asthmatiker empfindlicher als Normalpersonen auf Histamin und Cholinergika reagieren [31].

Bronchiale Hyperreagibilität tritt bei ca. 7% der Bevölkerung auf [42]. Häufige Diagnosen bei Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität sind Asthma bronchiale, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), sowie atopische Allergie [39]. In abgeschwächter Form findet man eine bronchiale Hyperreagibilität auch bei Tuberkulose, Cystischer Fibrose, Sarkoidose [6, 8, 12, 32, 38, 63], Linksherzinsuffizienz und im Zustand nach Lungentransplantation [68].

Des Weiteren sind hyperreaktive Reaktionen bei Rauchern, ebenso aber auch bei Gesunden [12] nach Exposition exogener Noxen oder auch im Rahmen viraler Infektionen bekannt.

Die bronchiale Hyperreagibilität kann sich klinisch symptomatisch jedoch auch asymptomatisch äußern. Symptomatisch zeigt sich die bronchiale Hyperreagibilität durch

Engegefühl im Thoraxbereich, Hustenreiz, Husten oder Atemnot. Therapeutisch stehen Optionen wie frühzeitige Behandlung von Infekten, Vermeidung von Staub, Rauch und auslösenden Noxen, trockene Wärme, aber auch inhalative Steroide (Glukokortikoide) [21], Mastzellprotektiva (DNCG) und β_2 -Sympathomimetika [66] zur Verfügung.

Die Rolle unspezifischer bronchialer Provokationstests in der Differentialdiagnostik von Lungenerkrankungen wird bis heute kontrovers diskutiert. Trotzdem sind sie bei der Differentialdiagnostik von respiratorischen Erkrankungen etabliert [49]. Sie werden meist durchgeführt, um bei Patienten mit unklaren Atemwegssymptomen zusätzliche Hinweise auf Asthma zu erlangen. Darüber hinaus sind sie von Bedeutung bei der Verlaufskontrolle unter Therapie bereits bekannter Atemwegserkrankungen [85].

Es gibt eine Vielzahl von Techniken, mit denen bronchiale Provokationstests durchgeführt werden können. So können verschiedene chemische Substanzen als unspezifischer Reiz verwendet werden (Methacholin, Histamin, Carbachol, Acetylcholin), aber auch Anstrengung oder Kaltluft können eingesetzt werden [85]. Außerdem ist die Anwendung unterschiedlicher Inhalationstechniken möglich, die häufig entwickelt wurden, um die Methodik der bronchialen Provokationstestung zu standardisieren oder in der klinischen Praxis logistisch einfacher durchführbar zu machen. Zwei dieser Methoden wurden sowohl von der „American Thoracic Society“ [29], als auch von der „European Respiratory Society“ [85] mit dem Ziel empfohlen, die bronchiale Provokation methodisch zu standardisieren: Die Ruheatemzugs-Methode und die Dosimeter Methode [29, 85]. Bei der Ruheatemzugs-Methode wird das Provokations-Aerosol für ein festes Zeitintervall (5min) während Ruheatmung verabreicht. Die Provokationsdosis wird von Stufe zu Stufe erhöht, indem jeweils eine höher konzentrierte Lösung verabreicht wird. Bei der Dosimeter-Methode werden in jeder Stufe 5 Aerosol-Boli verabreicht. Auch hierbei wird die Konzentration der provozierenden Substanz von Stufe zu Stufe erhöht. Beide Techniken haben den Nachteil, dass in der Klinik unterschiedlich konzentrierte Lösungen der provozierenden Substanz bereitgehalten werden müssen, was einen nicht unerheblichen logistischen Aufwand darstellt.

Daher wurden Modifikationen an den Techniken vorgenommen, die es erlauben, nur eine einzige Lösung zu verwenden [48]. Die Provokationstechnik, die in Deutschland weit

verbreitet ist, wurde mit der Dosimeter-Technik kombiniert und ist seit einiger Zeit als kommerzielles Gerät erhältlich, das Viasys-Jäger-APS. Dieses Gerät ist in Deutschland in vielen Krankenhäusern und pneumologischen Praxen im Einsatz. Bei diesem Gerät wird die provozierende Substanz als Bolus während einer freien Inhalation verabreicht. Durch Erhöhung der Anzahl der Boli, die pro Provokationsstufe verabreicht wird, wird die Provokationsdosis gesteigert.

Seit einigen Jahren wird ein neues Konzept zur Verabreichung von pharmazeutischem Aerosol wissenschaftlich untersucht: Das Konzept kontrollierter Inhalation [16].

Dieses Konzept beruht auf der Beobachtung, dass die Dosisvariabilität bei der Verabreichung inhalierter Medikamente zu einem hohen Prozentsatz auf Unterschieden im Atemmanöver beruht und dass diese Variabilität reduziert werden kann, wenn das Atemmanöver kontrolliert wird [16]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass es möglich ist, das Atemmanöver so auszuwählen, dass eine optimale, das heißt möglichst große Deposition in der Targetregion des Atemtraktes erzielt werden kann [14, 15, 16, 17, 40, 78]. Mit der kommerziellen Verfügbarkeit eines Gerätes zur Durchführung von kontrollierten Inhalationen (AKITA, Activaero GmbH, Gemünden) in der klinischen Praxis ist es möglich geworden, auch für die bronchiale Provokation das Konzept kontrollierter Inhalationen in Betracht zu ziehen. Dieses Gerät würde es auch in kleineren Praxen ermöglichen, bronchiale Provokationstests auf hohem Standard durchzuführen. Dabei wird die provozierende Substanz ebenfalls als Bolus verabreicht, und die Dosis durch Erhöhung der Boluszahl pro Provokationsstufe erhöht. Die Inhalation erfolgt dabei mit standardisiertem Atemmanöver.

1.1. HISTORIE DER INHALATIONSTHERAPIE

Historisch gesehen ist die Inhalationstherapie eine der ältesten Behandlungsformen [67]. Bereits vor mehr als 4000 Jahren wurden in Indien Blätter der Pflanze *Atropa belladonna* und *Datura stramonium* [33] geraucht, um Hustenreiz zu lindern.

Hinweise zur medizinischen Nutzung natürlicher Aerosole gibt es auch aus der Zeit des Beginns unserer Zeitrechnung. So galten z.B. nach Areteios von Kappadokien (80 n. Chr.)

und Galenus von Pergamonn (30 n. Chr.) Schiffsreisen und der Aufenthalt am Meer als geeignet zur Behandlung von Lungenleiden [92]. Dioskurides, Galen, Hippokrates und einige andere empfahlen Spaziergänge am Meeresufer, in Pinienwäldern und an den Hängen des Vesuvs um von aerosolisierten oder dampfförmigen Wirkstoffen zu profitieren. Niemand sprach damals von Aerosol, sondern von Dämpfen und Nebeln und zwischen gas- und partikelförmigen Wirkstoff konnte nicht unterschieden werden. Vielfach wurden auch Pflanzen und Pflanzenextrakte verbrannt und der Rauch inhaliert [19].

Ein Kuraufenthalt an der See hat somit eine mindestens zweitausendjährige Tradition. Heute weiß man, dass es das Kochsalzaerosol der Brandung ist, das zu einer Förderung der bronchialen Clearance führt.

Zur Zeit der industriellen Revolution Ende des 19. Jahrhunderts waren Stramoniumzigaretten aus getrockneten Blättern und Blütenspitzen der Stechapfelpflanze *Datura stramonium* zur Behandlung von Asthma weit verbreitet. Diese Pflanze enthält den Wirkstoff Atropin. Ein schottischer Arzt namens Sims brachte diese Methode aus Indien mit.

Im 19. Jahrhundert wurde Stechapfel nicht nur als Zigarette geraucht, sondern stand auch als Pulver zur Verfügung, das verbrannt wurde und so ganze Räume mit therapeutischem Aerosol füllte.

Bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden insbesondere in Bergbau-Regionen die so genannten Asthma-Zigaretten verwendet (Abb. 1).

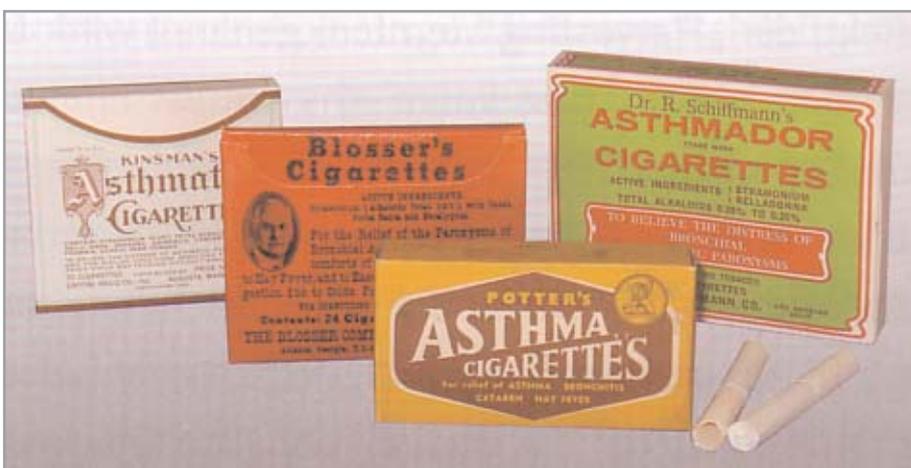


Abbildung 1:
Asthma-Zigaretten

Versuche mit dem Versprühen von Flüssigkeiten zum Zwecke der Inhalation wurden Mitte des 19. Jahrhunderts in Heilbädern wie Bad Reichenhall unternommen (Abb. 2). Man vernebelte das Wasser von Thermen, machte dabei jedoch den Fehler, Terpentine, Petroleum und andere lungenschädliche Substanzen zuzusetzen. Darüber hinaus wurden die Teilchen durch diese Zusätze (glücklicherweise) so groß, dass sie nicht mehr lungengängig waren.

Diese Art der Inhalationstherapie bewährte sich nicht, sie geriet sehr schnell wieder aus der Mode, erlebte aber Ende des 19. Jahrhunderts eine Renaissance, als die Probleme mit der Tuberkulose größer wurden. Man inhalierte desinfizierende Substanzen: Pikrinsäure, Teer, Jod und Schwefelsäure. Aufgrund der vernachlässigbaren positiven Wirkung wurden auch diese Versuche schnell wieder eingestellt [19, 33].

Mit der industriellen Entwicklung im 19. Jahrhundert richtete sich der Erfindergeist auch auf innovative Inhalationsgeräte (Abb. 3 und 4). Aus dieser Zeit stammt der so genannte Glasvernebler, mit dem aus Wasser ein Nebel erzeugt wurde, dem verschiedenste Heilkräuter wie Kampfer oder das bereits erwähnte Stramonium zugesetzt wurden. Allerdings sind Nebeltröpfchen in der Regel so groß, dass sie nicht in die unteren Atemwege gelangen können. Die erstmals 1938 eingesetzten Handvernebler fanden aufgrund ihrer gegenüber dem Glasvernebler geringeren Größe eine weite Verbreitung. Hieran lässt sich bereits der später die moderne Aerosoltherapie leitende Gedanke einer überall

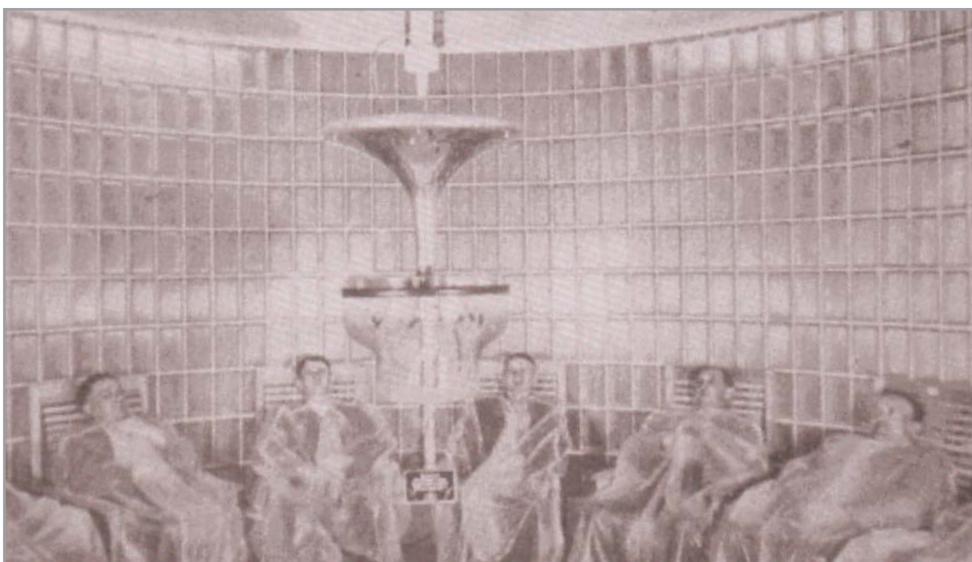


Abbildung 2:
europäisches
Kurbad

verfügbaren Therapie erkennen. Allerdings war auch mit diesem Handvernebler keine effektive und in der Dosis standardisierte Therapie möglich. Auch spätere Versuche, effektive Inhalationssysteme nach dem Prinzip des Parfumzerstäubers zu konstruieren, scheiterten daran, dass kein ausreichend kleines Partikelspektrum generiert werden konnte.

Für die oberen Atemwege sind solche Systeme jedoch noch immer weit verbreitet und geeignet, zum Beispiel als Nasen- und Rachensprays [92].

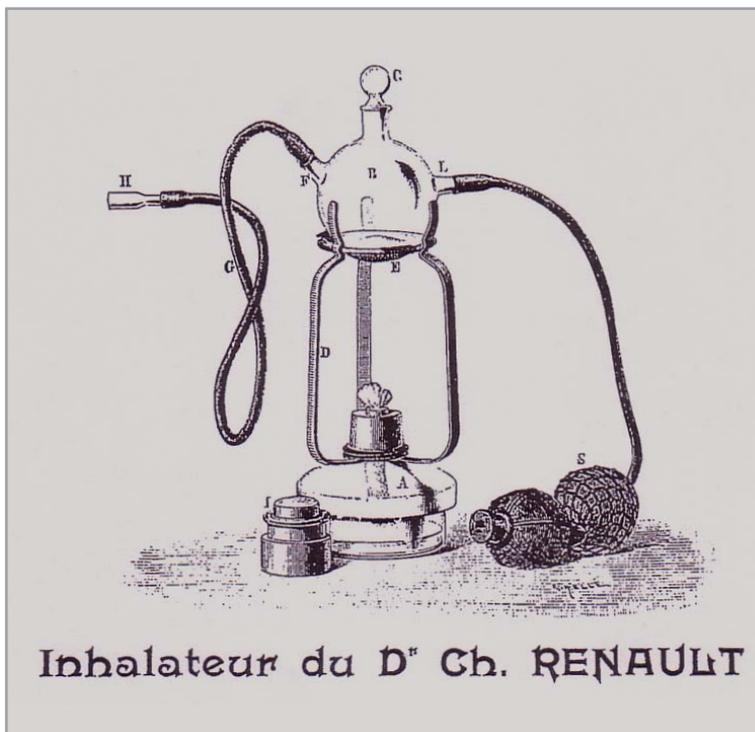


Abbildung 4:
Inhalateur du Renault

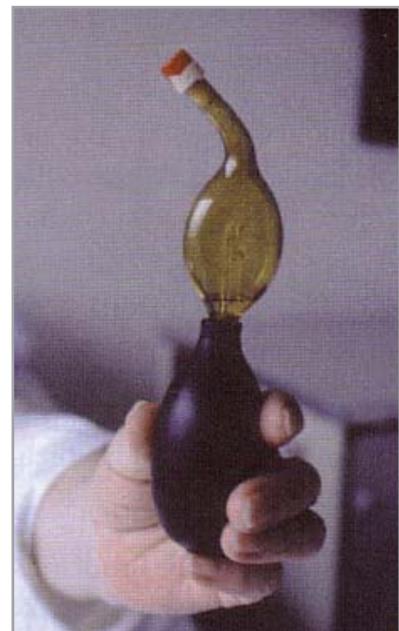


Abbildung 3:
Handvernebler

1.2. INHALATIONSTHERAPIE IN DER MODERNE

Systematische Untersuchungen zur Physik und Physiologie der Inhalationstherapie wurden in der Zeit vor dem Ersten Weltkrieg unternommen, fast zeitgleich mit der Entdeckung des Adrenalins. Diese Untersuchungen brachten, ausgelöst von militärischem Interesse (chemische Kampfstoffe), die Inhalationstherapie große Schritte voran.

Man beschäftigte sich mit dem Einfluss der Teilchengröße auf die Inhalierbarkeit und versuchte die damals verfügbaren Inhalationsgeräte besser zu charakterisieren.

Auch in der Zeit vor dem Zweiten Weltkrieg ging die Forschung voran. Erst in dieser Zeit, 1932, wurde der Begriff Aerosol geprägt.

Insbesondere ein junger französischer Arzt namens Robert Tiffeneau machte sich um die therapeutische und diagnostische Anwendung von Aerosolen verdient. Er erforschte die bronchopulmonalen Effekte von Acetylcholin-Aerosolen und machte den Weg frei für den bronchialen Provokationstest. Um die Wirkung der Provokation besser quantifizieren zu können, etablierte er jenen Lungenfunktionsparameter, den Tiffeneau-Index, der heute mit FEV_1 bezeichnet wird [90].

1947 schrieb Tiffeneau einen Satz, der bis heute in den Lehrbüchern der Inhalationstherapie zu finden ist: „Die Ergebnisse unserer frühesten Experimente schienen immer zu zeigen, dass bei normaler Inhalationsgeschwindigkeit, ein Aerosol mit Tropfen kleiner $5\mu\text{m}$ nicht im Pharynx deponiert“ [91].

Aufgrund dieser intensiven, zukunftsweisenden Forschung trat das vernebelte Aerosol 1950 wieder in den Hintergrund der Forschungslabors, um in der medizinischen Praxis erneut Anwendung zu finden.

1949 wurde das Gerätepertoire, bisher meist Düsenvernebler, um den ersten Ultraschallvernebler erweitert. 1956 folgte dann das treibgasbetriebene Dosieraerosol (MDI), das andere Inhalationsgeräte bald weitgehend verdrängte. Im weiteren Verlauf des 20. Jahrhunderts kamen viele weitere Medikamente zur Behandlung von immer mehr Erkrankungen in inhalativer Formulierung auf den Markt. Der Siegeszug des Aerosols in der Medizin hatte begonnen [19].

1.3. VORTEILE DER INHALATION

Gegenüber anderen Applikationsarten hat die Inhalation eine Reihe von Vorteilen und ist deshalb bei verschiedenen Lungenerkrankungen der Verabreichungsweg der Wahl [15]. Durch die Inhalation erreicht man hohe topische Konzentrationen des Wirkstoffes und vermeidet bzw. minimiert damit die systemische Aufnahme, die zu Nebenwirkungen führen kann [83]. So treten bei oral verabreichtem oder extrathorakal deponiertem Adrenalin die bekannten Nebenwirkungen Tachykardie und Hypertonie auf, während bei effizienter Inhalation eine positive bronchialerweiternde Wirkung überwiegt. Bei der Inhalation von Heparin wurde beobachtet, dass die Plasmakonzentration über einen überraschend langen Zeitraum erhöht blieb, so dass von einer Depot-Wirkung gesprochen werden kann [52].

Auch für die systemische Therapie kann die Inhalation von großer Bedeutung sein [22, 53]. Die innere Oberfläche der Lunge, die zur Aufnahme von Sauerstoff ins Blut, aber auch für die Aufnahme von Medikamenten zur Verfügung steht, beträgt etwa 140 Quadratmeter. Die Luft-Blut Trennschicht ist dabei sehr dünn (nur wenige Mikrometer), so dass ein inhaliertes Medikament sehr schnell ins Blut gelangt und seine Wirkung in sehr kurzer Zeit einsetzen kann. Darüber hinaus hat die Inhalation gegenüber der oralen Aufnahme den Vorteil, dass weder die Magen-Darm-Passage, und damit ein niedriger pH-Wert, noch Verdauungsenzyme oder der First-pass-Effekt durch die Leber berücksichtigt werden müssen [15, 19].

1.4. NACHTEILE DER INHALATION

Es muss allerdings auch erwähnt werden, dass die konventionelle Inhalation als Applikationsweg für Medikamente auch Nachteile hat. Verschiedene Studien zeigten, dass besonders bei Patienten mit COPD nur ein recht kleiner Teil des inhalierten Medikamentenaerosols in der Lungenperipherie deponiert wird und diese deponierte Menge starker inter- und intraindividuelle Variabilität unterliegt [43, 55, 81, 88]. So hängt die deponierte Dosis von vielen Unwägbarkeiten wie dem Atemmanöver des Patienten oder einer

Lungenerkrankung ab [19]. Wie schon erwähnt, beeinflusst das Atemmanöver intra- und interindividuell, wie viel des Medikamentes, in der vorgesehenen Lungenregion ankommt. Dabei besteht die Gefahr von einer Über- oder Unterdosierung, was besonders bei modernen Medikamenten mit einer geringen therapeutischen Breite von großer Bedeutung bzw. von Nachteil sein kann. Zudem gelangt bei obstruktiven Patienten zu wenig Wirkstoff in minder belüftete, besonders stark erkrankte Lungenareale. Bei hohen lokalen Konzentrationen z.B. im Oropharynx, beispielsweise bei Verwendung von Steroiden, besteht die Gefahr von Nebenwirkungen. Zudem besteht bei einigen Inhalationsgeräten das Problem komplizierter Bedienung, damit auftretenden Handhabungsfehlern und eine eingeschränkte Compliance der Patienten. Alle diese Nachteile haben in der Vergangenheit die Anwendung der Inhalation zu therapeutischen Zwecken stark eingeschränkt [15].

1.5. PROBLEMSTELLUNG

Bevor ein Einsatz des AKITA-Gerätes für bronchiale Provokationstests erwogen werden kann, ist es notwendig, diese Methode mit einer etablierten Methode zu vergleichen und zu validieren. In der vorliegenden Studie wurde die bronchiale Provokation mit Methacholin und der Viasys-Jäger-APS Methode mit der AKITA-Methode in einem cross-over Design verglichen.

Untersucht wurden 30 gesunde Personen mit atopischer Anamnese, jedoch ohne Hinweis auf bestehendes Asthma. In diesem Kollektiv wurden die Prävalenz eines positiven Testergebnisses (nach der Literatur 30% [74, 82]) als Zielkriterium mit beiden Methoden bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

1.6. RATIONAL

Die Reaktion der Personen, die Methacholin inhalieren – unabhängig davon ob sie eine hyperreagible Bronchokonstriktion aufweisen oder nicht, hängt von verschiedenen Faktoren ab. So spielen nicht nur die verwendete Substanz und die Technik, die bei der Inhalation angewendet werden eine entscheidende Rolle, sondern auch das während der Inhalation durchgeführte Atemmanöver.

Die Gesamtmenge des Medikamentes, die innerhalb der Lunge deponiert wird, und der bevorzugte Ort der Teilchendeponierung sind, abgesehen von der Partikelgröße, abhängig von der Inhalationsflussrate und vom Zeitraum, in dem sich das Aerosol in den kleinen Atemwegen befindet. Wenn das Aerosol schnell und flach inhaliert wird, sind eine hohe extrathorakale Deposition, jedoch eine eher niedrige Abscheidung innerhalb der kleinen Atemwege zu erwarten.

Eine tiefe und langsame Inhalation führt zu einer hohen Abscheidung in den kleinen Atemwegen und einer niedrigen extrathorakalen Deposition.

Man erkennt also, dass bei einer Person, die Methacholin inhaliert, die Klassifikation in normal oder hyperreagibel auch vom Atemmanöver abhängt. Inhaliert ein Proband mit einem nicht-optimalen Atemmanöver, so wird die bronchiale Deposition niedrig sein, und eine hyperreagible Person könnte als normal reagierend eingestuft werden. Eine falsche Inhalation kann also bei einem bronchialen Provokationstest zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Diese Hypothese wurde in dieser Studie untersucht.

Verwendet man das Viasys-Jäger-APS Provokationssystem, so ist das Atemmanöver, nicht zuletzt auch im klinischen Alltag, nur unzureichend kontrolliert. Eine insuffiziente Inhalation, die zu einem kurzen Aufenthalt der Teilchen in den kleinen Atemwegen, und damit zu einer niedrigen Deposition führt, kann nicht verhindert werden.

Im Gegensatz dazu erlaubt es das AKITA-System, das Atemmanöver zu kontrollieren und damit die intra- und interindividuelle Variabilität der Deposition beträchtlich zu verringern.

Wenn die Gesamtdosis an Methacholin, die für die Inhalation zur Verfügung steht, bei beiden Techniken gleich hoch ist, so müssen Unterschiede im Zustandekommen der positiven bzw. negativen Testergebnisse beider Techniken auf das Atemmanöver zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Studie sollte ein Studienkollektiv untersucht werden, bei dem der Anteil der Teilnehmer mit bronchialer Hyperreagibilität relativ hoch ist. Solch eine Zielgruppe findet man bei Atopikern mit allergischer Rhinitis, Ekzem oder Konjunktivitis, jedoch ohne Asthma in der Vorgeschichte. Obwohl von unterschiedlichen Prävalenzen der bronchialen Hyperreagibilität in verschiedenen Arbeiten berichtet wird, zeigte sich eine Prävalenz von 30% in diesem Kollektiv als ein angemessener anzunehmender Durchschnitt [74, 82].

In der vorliegenden „open-label“, nicht-verblindeten, randomisierten, cross-over Studie inhalierten 30 Atopiker ohne Asthma in der Vorgeschichte eine Maximaldosis von 780 µg Methacholin mit dem Viasys-Jäger-APS Provokations-System und mit dem AKITA-System an 2 verschiedenen Tagen in einer randomisierten Reihenfolge. Die verabreichte Dosis jeder Provokationsstufe war bei beiden Geräten vergleichbar. Nach jeder Provokationsstufe wurde eine spirometrische Messung durchgeführt. Beendet wurde die Provokation, wenn das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde, d.h. die Einsekundenkapazität (FEV_1) gleich oder weniger als 80% des Ausgangswertes entsprach. Für beide Geräte wurde die Prävalenz der positiven Ergebnisse bei den Studienteilnehmern ausgewertet.

Geprüft wurde in dieser Studie die Hypothese, ob die Prävalenz nach einer AKITA-Inhalation höher ist als bei Inhalation mit dem APS. Diese Hypothese wurde mit dem McNemar Test geprüft.

2. BIOPHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER AEROSOLMEDIZIN

(Aerosol: lateinisch aeros = Luft, solvere = lösen)

Als Aerosol bezeichnet man eine Suspension aus festen oder flüssigen Partikeln in einem Gas, zumeist Luft [79]. Die Größe von Aerosolteilchen erstreckt sich über 5 Größenordnungen, angefangen bei einem Partikeldurchmesser von 0,010 μm (Viren) bis hin zu Pollen und Nebeltropfen (bis einige 100 μm), die man mit bloßem Auge sehen kann [19] (Abb. 5).

Damit ein inhaliertes Aerosolteilchen im Körper des Menschen seine Wirkung entfalten kann, sei sie therapeutisch oder toxisch, müssen Mechanismen dazu führen, dass das Teilchen im Körper an der Atemwegswand deponiert wird. Ohne solche Mechanismen würde das inhalierte Aerosol unverändert wieder ausgeatmet werden. Die wesentlichen Mechanismen, die dazu führen, dass Aerosolteilchen im Körper deponiert werden sind: Diffusion, Sedimentation und Impaktion [19] (Abb. 6).

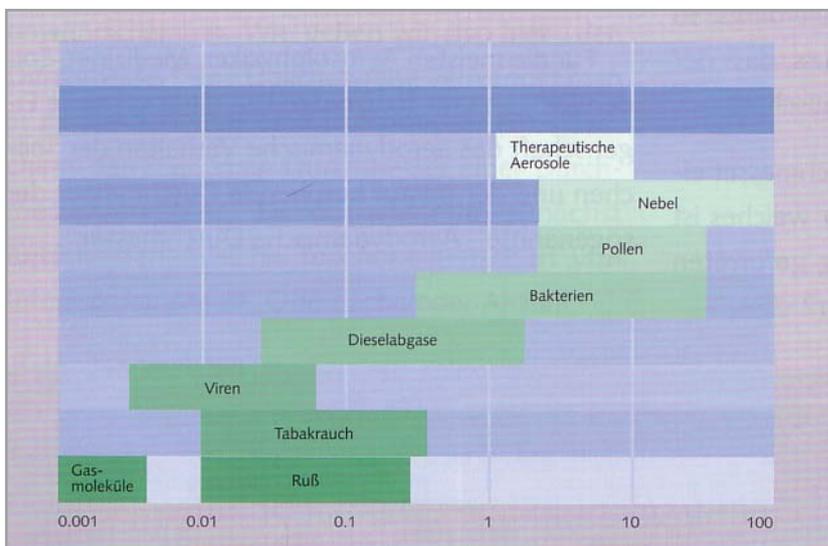


Abbildung 5:
Teilchendurchmesser (μm)

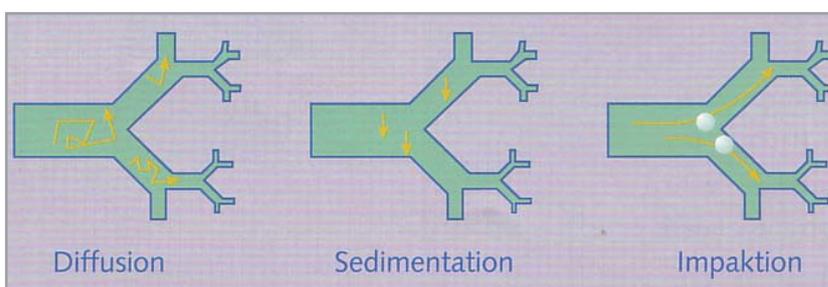


Abbildung 6:
Diffusion, Sedimentation
und Impaktion

2.1. DIFFUSION

Die Aerosolteilchenbewegung und damit auch die Lungendeposition durch Diffusion basiert auf der Brown'schen Molekularbewegung. Die Moleküle des Gases, in dem die Teilchen suspendiert sind, befinden sich in ständiger Bewegung. So kommt es zu Stößen mit den Teilchen, die dadurch hin und her geworfen werden.

Sind die Teilchen sehr klein, werden sie durch solche Zusammenstöße mit Gasmolekülen über weite Strecken hinweg gestoßen; sind die Teilchen jedoch größer und schwerer, dann sind die Strecken nur klein. So kommt es, dass Aerosolteilchen durch Diffusion eine ständige Zickzack-Bewegung ausführen, was dazu führen kann, dass ein Teilchen früher oder später eine Atemwegswand erreicht und dort haften bleibt. Man nennt diesen Depositionsmechanismus Diffusionsabscheidung. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein Teilchen durch Diffusionsabscheidung deponiert wird, hängt im Wesentlichen von zwei Größen ab. Zum einem ist dies die Teilchengröße, denn je kleiner das Teilchen ist, umso größere Strecken legt es pro Zeitintervall zurück, und umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es die Wand erreicht. Zum anderen hängt sie von der Zeit, die ein Teilchen zur Diffusionsabscheidung zur Verfügung hat, ab. Je länger ein Teilchen sich beispielsweise in den Alveolen der Lunge aufhält, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es an der Wand deponiert wird.

Generell spielt Diffusion nur bei Teilchen mit Durchmessern unter $0,5 \mu\text{m}$ eine Rolle. Bei größeren Teilchen ist die Diffusion als Depositionsmechanismus vernachlässigbar.

Da Teilchen, bei denen Diffusionsabscheidung zum Tragen kommt, nur sehr wenig Masse (Dosis) tragen, spielen sie und damit auch die Diffusion als Mechanismus in der konventionellen Inhalationsmedizin noch keine bedeutsame Rolle.

Viel wichtiger als die Diffusion ist für die Deposition von Teilchen in der Lunge die Sedimentation [19].

2.2. SEDIMENTATION

Dieser Depositionsmechanismus beruht auf der Schwere der Teilchen. Durch die Gravitation wird auf die Teilchen eine Kraft ausgeübt, die sie zu Boden fallen lässt. Die Fallgeschwindigkeit oder Sedimentationsgeschwindigkeit eines Teilchens hängt vom Durchmesser der Teilchen ab. Bei Teilchen unter $0,5\mu\text{m}$ ist die Sedimentationsgeschwindigkeit gegenüber der Diffusionsgeschwindigkeit zu vernachlässigen, da die Teilchen zu leicht sind. Sie werden stärker von den Gasmolekülen hin- und hergeschleudert als sie durch Gravitation nach unten bewegt werden. Mit zunehmendem Teilchendurchmesser fallen die Teilchen immer schneller. Ein $1\mu\text{m}$ großes Teilchen fällt beispielsweise mit einer Geschwindigkeit von $0,03\text{mm/sec}$ während ein $10\mu\text{m}$ großes Teilchen eine Geschwindigkeit von 3mm/sec hat. Befinden sich die Teilchen in den Luftwegen der Lunge, so können sie durch Sedimentation leicht Atemwegswände erreichen und dort abgeschieden werden.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Teilchen durch Sedimentation abgeschieden werden, ist erstens umso größer, je größer die Teilchen sind und umso schneller sie damit fallen. Zweitens ist sie umso größer, je länger die Zeit ist, in der die Teilchen sich in den Atemwegen befinden. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit eines Teilchens, durch Sedimentation abgeschieden zu werden umso größer, je tiefer man inhaliert, da die Atemwege mit zunehmender Eindringtiefe immer kleiner werden. Dies ist auch der Grund warum die Sedimentationsabscheidung in den kleinen Atemwegen effektiver ist, als in den großen Bronchien und im Mund [19].

2.3. IMPAKTION

Die Impaktion beruht auf der Trägheit der Teilchen. Bewegt sich ein Teilchen mit einer Luftströmung und diese ändert abrupt ihre Richtung, so kann es sein, dass das Teilchen der Richtungsänderung nicht folgen kann, und gegen die begrenzende Wand geschleudert wird.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein Teilchen durch Impaktion in der Lunge abgeschieden wird, hängt von drei Faktoren ab. Erstens ist sie abhängig von der Größe des Teilchens. Je größer und schwerer ein Teilchen ist, desto träger ist es. Zweitens hängt sie von der Geschwindigkeit des Teilchens ab. Während der Einatmung wird die Geschwindigkeit des Teilchens von der Inhalationsgeschwindigkeit, dem Inhalationsfluss, bestimmt. Und drittens ist der Krümmungsradius der Kurve, auf die die Luftströmung gezwungen wird, maßgebend. Die Strömungsgeschwindigkeit in der Lunge ist nicht in allen anatomischen Regionen gleich groß. Da die Strömung umso langsamer wird, je weiter sie in die Lungenperipherie vordringt, ist die Wahrscheinlichkeit für Impaktionsabscheidung in hohem Maße abhängig von der Lungenregion, durch die das Aerosol strömt.

Die Impaktionsabscheidung spielt bei Teilchen mit Durchmessern von über 6-10 μm eine herausragende Rolle und löst die Sedimentation als dominierenden Depositionsmechanismus ab.

Insgesamt ist wichtig zu wissen, dass für die Aerosoltherapie vor allem die Depositionsmechanismen Sedimentation und Impaktion von großer Bedeutung sind. Vernachlässigt man die Diffusion als Depositionsmechanismus, so ist das Zusammenwirken von Sedimentation und Impaktion nicht nur dafür verantwortlich, wie groß die Wahrscheinlichkeit dafür ist, dass ein Aerosolteilchen in der Lunge abgeschieden wird, sondern auch dafür, an welchem Ort innerhalb der Atemwege die Deposition stattfindet. Dieses Zusammenwirken der Mechanismen wird jedoch nicht allein durch den Teilchendurchmesser bestimmt, sondern in ganz entschiedener Weise auch durch das Atemmanöver, also der Inhalationsgeschwindigkeit und Inhalationstiefe [18, 19].

2.4. BEDEUTUNG DER IMPAKTION

Die Impaktion ist bei ausreichend großen Teilchen dort von Bedeutung, wo die Strömung schnell und nicht geradlinig ist. Dies ist vorwiegend in den extrathorakalen Bereichen wie Nase, Mund, Kehlkopf und den oberen zentralen Bronchien der Fall. Allerdings sind auch bei krankhaften Veränderungen in der Lunge, wie zum Beispiel bei Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die Atemwege verengt,

was wiederum die Strömung beschleunigt. In der Lungenperipherie, in den kleinen Atemwegen, den Bronchiolen oder im Alveolarraum ist die Impaktion als Depositionsmechanismus vernachlässigbar. Durch das wiederholte Aufteilen der Strömung in sich verzweigende Bronchien und den damit immer größer werdenden Querschnitt aller Atemwege, wird die Strömungsgeschwindigkeit unmessbar langsam und die Trägheit spielt keine Rolle mehr. Zudem dringen die großen Teilchen in diesen Bereich nicht vor, da sie bereits durch Impaktion und Sedimentation abgeschieden sind [19]. Eine extrathorakale Deposition ist in den meisten Fällen unerwünscht, wie beispielsweise bei Steroiden, und wird häufig für die auftretenden Nebenwirkungen verantwortlich gemacht.

2.5. BEDEUTUNG DER SEDIMENTATION

Im Gegensatz zur Impaktion spielt die Sedimentation in den kleineren Strukturen eine Rolle. In den extrathorakalen Atemwegen kann die Sedimentation meistens vernachlässigt werden, da die Strukturen hier verhältnismäßig groß sind und eine hohe Strömungsgeschwindigkeit herrscht. Hier sind die Wände zu weit entfernt und die Aufenthaltszeit der Teilchen in diesen Strukturen ist zu kurz.

In der Lungenperipherie, in Bronchiolen und Alveolen hingegen, sind die Querschnitte und Volumina klein. Bronchiolen haben einen Durchmesser unter 1mm, Alveolen haben einen Durchmesser von 0,2-0,3 mm, und therapeutisch relevante Teilchen fallen mit Geschwindigkeiten von weniger als einem Millimeter pro Sekunde. Berücksichtigt man, dass die Aufenthaltszeit der Teilchen in der Lungenperipherie relativ lange – bis mehrere Sekunden – andauert, dann wird verständlich, dass in peripheren Lungenstrukturen die Sedimentation eine herausragende Bedeutung bei der Deposition von Aerosolteilchen einnimmt. Welcher Mechanismus im konkreten Fall dominiert, also an welchem Depositonsort der größte Teil der Teilchendosis appliziert wird, hängt davon ab, wie groß die Teilchen tatsächlich sind, wie schnell sie inhaliert werden, wie tief inhaliert wird und ob möglicherweise nach der Inhalation der Atem angehalten wird. Das Anhalten des Atems korreliert wiederum mit der Sedimentation, und somit in den meisten Fällen mit der Wirkung [19].

2.6. ABHÄNGIGKEIT DER ABSCHIEDUNGSMECHANISMEN VON DER TEILCHENGRÖSSE UND VOM ATEMANÖVER

Ob ein Teilchen therapeutisch wirken kann oder nicht, hängt entschieden vom Atemanöver und von der Größe des Teilchens ab. So sind Teilchendurchmesser zwischen 0,4 und 0,5 μm zu groß, um effektiv von der Diffusion abgeschieden zu werden, jedoch gleichzeitig zu klein, um zu sedimentieren oder zu impaktieren. Werden solche Teilchen langsam und tief inhaliert, so werden sie zu fast 70% wieder ausgeatmet. Teilchendurchmesser unter 0,5 μm spielen in der Aerosolmedizin bis heute keine Rolle¹. Teilchen von 0,5 μm Durchmesser werden hauptsächlich im Alveolarraum der Lunge deponiert. Nur dort sind die Strukturen ausreichend klein und die Aufenthaltszeit ausreichend groß, so dass die geringfügige Diffusions- und Sedimentationsbewegung zu einer nennenswerten Deposition führen kann (Abb. 7). Vergrößert man den Teilchendurchmesser und steigert damit die Sedimentationsgeschwindigkeit, so steigen Alveolar- und Totaldeposition (= Deposition in allen Atemwegsregionen) allmählich an. Ab einem Teilchendurchmesser von ca. 1 μm wird die Bronchialdeposition größer. Jetzt fallen die Teilchen so schnell, dass auch in den Bronchien die Wahrscheinlichkeit, eine Atemwegswand zu erreichen, merklich angestiegen ist. Werden jedoch vermehrt Teilchen in den Bronchien abgeschieden, so kommen weniger bis in den Alveolarraum. Die Alveolardeposition nimmt also wieder ab. Bei Teilchendurchmessern von mehr als 3-4 μm setzt eine signifikante Extrathorakaldeposition ein. Die Teilchen sind hier so träge, dass sie trotz niedriger Inhalationsgeschwindigkeit im Bereich von Kehlkopf und Stimmritze deponiert werden.

Nähert man sich einer Teilchengröße von 10 μm , so ist die Alveolardeposition nahe Null und auch die Bronchialdeposition nimmt ab. Alle Teilchen verbleiben nun im Mund-Rachenbereich und können nicht bis zur Lunge penetrieren (Abb. 7).

In den Abbildungen 7 und 8 sind die Totaldeposition (schwarze Linie), Alveolardeposition (grün), Bronchialdeposition (blau) und Extrathorakaldeposition (weiß) als Funktion der Teilchengröße berechnet für einen gesunden Probanden, der 1,5 Liter eines Aerosols mit einem Inhalationsfluss von 200ml/s (Abb.7) und 1000ml/s (Abb.8) inhaliert, dargestellt.

1) Versuche spezifische Eigenschaften sogenannter ultrafeiner Teilchen therapeutisch einzusetzen befinden sich noch im Stadium der Erforschung

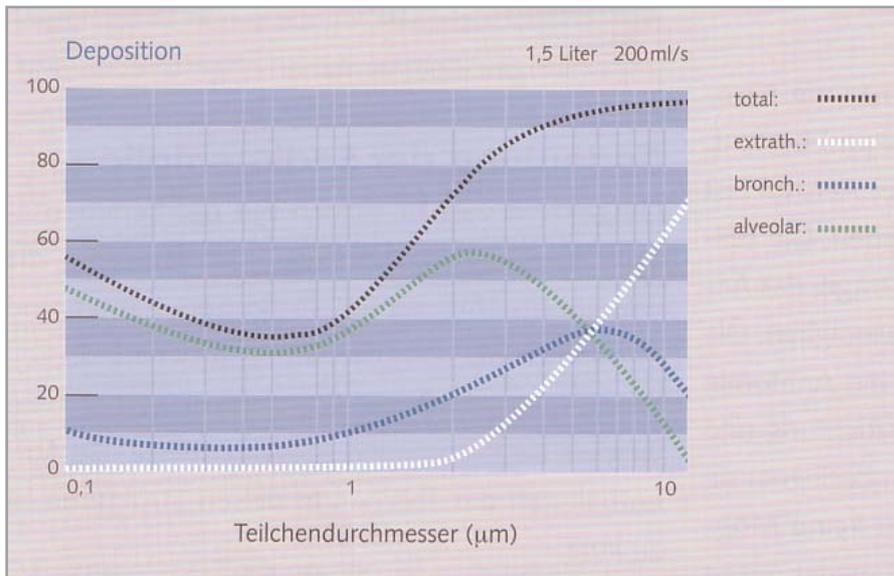


Abbildung 7:
Depositionskurve
für einen gesunden
Probanden der 1,5L
eines Aerosols mit
einem Inhalationsfluss
von 200ml/s inhaliert.

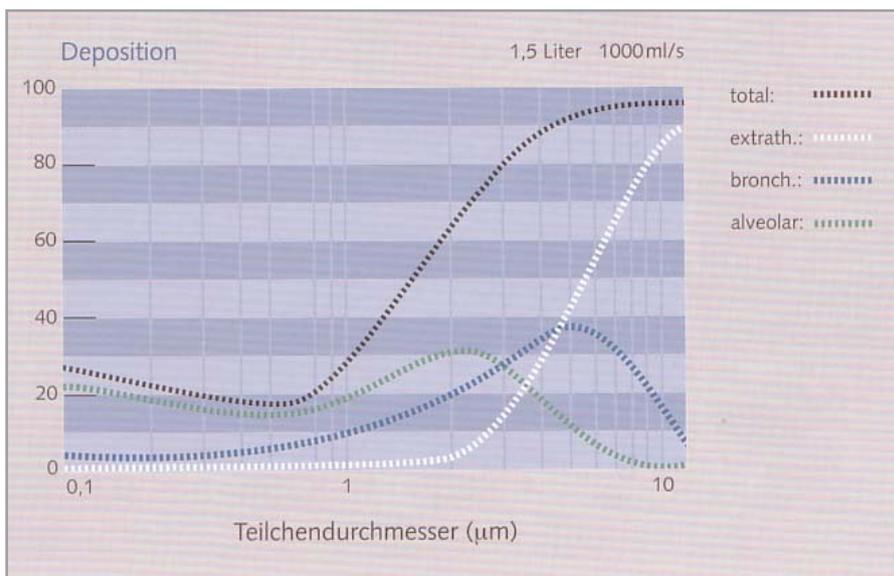


Abbildung 8:
Depositionskurve
für einen gesunden
Probanden, der 1,5L
eines Aerosols mit
einem Inhalationsfluss
von 1000ml/s
inhaliert.

Qualitativ ähneln sich die beiden Kurven, aber im Detail erkennt man einige Unterschiede:

Bei einem Inhalationsfluss von 1000ml/s hat das Minimum der Totaldeposition bei 0,5µm einen viel niedrigeren Wert als bei einem Inhalationsfluss mit 200ml/s. Es werden nur etwa 20% der Teilchen deponiert, 80% werden wieder ausgeatmet.

Bei schnellem Inhalationsfluss befinden sich folglich die Teilchen zu kurz im Alveolarraum, um eine Chance zu haben zu deponieren.

Weiterhin fällt auf, dass die extrathorakale Deposition bei schnellem Inhalationsfluss steiler ansteigt.

Daraus folgt, dass bei einem schnellen Inhalationsfluss weder die Alveolar- noch die Bronchialdeposition besonders ausgeprägt ist. Während bei der langsamen Inhalation 3 μm -Teilchen zu fast 60% in den Alveolen deponieren, sind es bei schneller Inhalation knapp 40%.

Man kann also durch die geschickte Wahl von Teilchengröße und Atemmanöver beeinflussen, in welchem Bereich die Medikamente deponiert werden sollen. Je nachdem kann man dann verschiedene Zielorte wie Nase, Kehlkopf, Bronchien oder auch Alveolen erreichen [19].

Einige Beispiele sollen dies illustrieren:

- Werden große Teilchen, z.B. 10 μm schnell durch den Mund inhaliert, so findet man eine fast vollständige Deposition durch Impaktion im Extrathorakalbereich, vorwiegend im Bereich des Kehlkopfes. Man hat hier somit ein ideales Atemmanöver zur topischen Therapie im Kehlkopfbereich.
- Werden kleine Teilchen, z.B. 2 μm langsam und tief inhaliert, so wird ein Großteil des Medikaments in peripheren Lungenbereichen deponiert. Durch die langsame und tiefe Inhalation wird die Aufenthaltsdauer in den peripheren Lungenstrukturen vergrößert und die Teilchen haben ausreichend Zeit, durch die Sedimentation abgeschieden zu werden. Will man beispielsweise ein systemisch wirksames Medikament im Alveolarraum ins Blut aufnehmen, so ist dies das Atemmanöver der Wahl [15, 61].
- Wird ein kleines Volumen großer Teilchen (7 - 8 μm) extrem langsam inhaliert [87], so wird durch die Langsamkeit der Strömung die Impaktionsabscheidung im Extrathorakalbereich vermieden und die Teilchen werden vollständig durch Sedimentation in den bronchialen Atemwegen abgeschieden. Dadurch erreicht kaum ein Medikament die Lungenperipherie. Dieses Atemmanöver ist vorzuziehen, wenn ausschließlich der Bronchialtrakt therapiert, oder eine systemische Aufnahme des Medikamentes vermieden werden soll.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. LUNGENFUNKTION

Die Geschichte der Lungenfunktion begann 1846 mit der Spirometrie des englischen Chirurgen J. Hutchinson. Mit ihr konnte die Vitalkapazität bestimmt werden.

Fast 100 Jahre später, 1942, publizierte der französische Pneumologe Robert Tiffeneau seine Dissertation über den Gebrauch von Aerosolen in der thermischen Wasser-(Spa) Therapie [89]. Er initiierte und entwickelte einige Studien über die bronchopulmonalen Effekte bei der Inhalation von Acetylcholinaerosolen durch Asthmatiker. Dieses Wissen führte zur Entwicklung des bronchialen Provokationstests. Zunächst wurde dabei die zurückbleibende Luft (Residualvolumen) beobachtet, um den durch Acetylcholin verursachten Bronchospasmus beurteilen zu können [90]. Im Jahre 1947 erfand Tiffeneau den CPUE (Usable Pulmonary Capacity in an Effort), der heute weltweit als FEV₁ (Einsekundenkapazität) bekannt ist. Später definierte er den DLAC (Acetylcholine Limiting Dose) oder die Dosis, die zu einem 20%igen Abfall des FEV₁ führt.

Schon damals baute Tiffeneau einen Raum für Inhalationstherapie in der Medical Clinic des Hotel-Dieu Hospitals.

Heute umfasst die konventionelle Lungenfunktionsprüfung die Messung von Lungenvolumina, Atemflüssen und Atemwiderständen. Diese Parameter werden im Wesentlichen mit den Methoden der Spirometrie und der Bodyplethysmographie bestimmt.

3.1.1. SPIROMETRIE

(lateinisch spirare = blasen, atmen, metere = messen)

Unter der Spirometrie versteht man die Messung und Aufzeichnung von direkt zugänglichen Lungenvolumina und Atemflüssen. Dabei unterscheidet man eine Messung bei Ruheatmung und eine Messung bei forcierter Atmung. Die Ruhespirometrie ist das historisch älteste diagnostische Verfahren der Lungenfunktion. Hier werden die Volumenänderungen direkt am Mund bei Ruheatmung gemessen. Bei der forcierten Spirometrie wird

der Patient aufgefordert, maximal auszuatmen, dann schnellst möglich maximal einzuatmen und anschließend so schnell wie möglich wieder auszuatmen. Dabei wird der Inhalationsfluss als Funktion des geatmeten Volumens aufgezeichnet und dargestellt (Abb. 9).

DIE WICHTIGSTEN MESSPARAMETER DER SPIROMETRIE SIND:

- **VT = Atemzugvolumen** (Tidal Volume), mittleres Volumen, das je Atemzug bei Ruheatmung ein- bzw. ausgeatmet wird.
- **VC = Vitalkapazität** (Vital Capacity) Volumen vom Punkt der maximalen Ausatmung bis zum Punkt der maximalen Einatmung, gemessen entweder bei langsamer oder bei forcierter Einatmung (FVC – forcierte Vitalkapazität). Die Vitalkapazität setzt sich zusammen aus dem inspiratorischen und expiratorischen Reservevolumen (IRV und ERV).
- **PEF = Peak expiratorischer Fluss**, maximaler Fluss, der bei einer forcierten Expiration erreicht werden kann.
- **FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde**, das Volumen, das nach maximaler Inhalation in einer Sekunde ausgeatmet werden kann (Abb. 10).

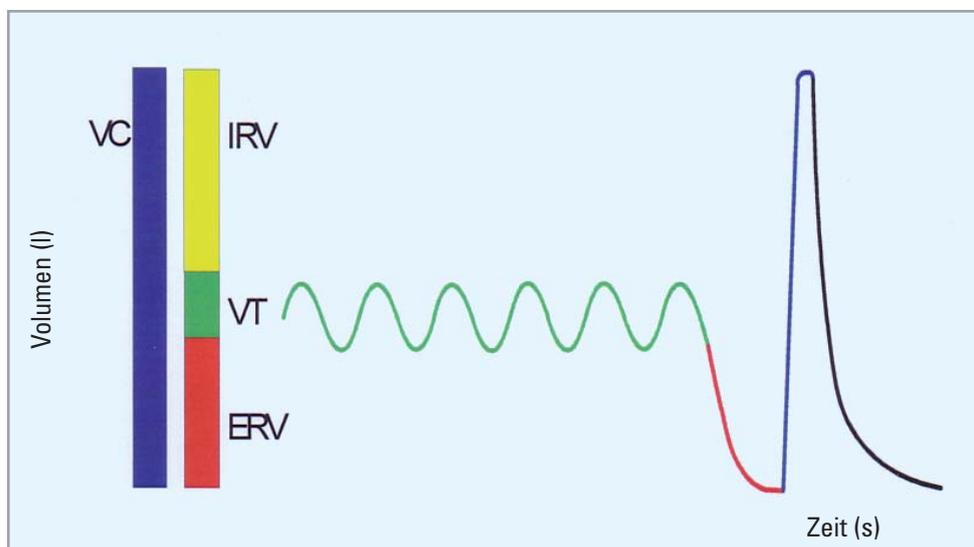


Abbildung 9:
Volumen-
Zeitkurve

Bei der mittels des spirometrischen Verfahrens gewonnenen Fluss-Volumen-Kurve handelt es sich um einen wesentlichen Faktor der Lungenfunktionsprüfung. Atemwegsobstruktionen, wie sie bei Asthma oder COPD vorliegen, können durch eine Reduktion der Flussparameter (insbesondere FEV_1) diagnostiziert und in ihrem Verlauf beurteilt werden. Restriktive Lungenerkrankungen lassen sich an einer Reduktion der Volumina und einem Elastizitätsverlust der Lunge erkennen, wie er z. B. bei COPD auftritt. Dies spiegelt sich in einer typischen Form der Fluss-Volumen-Kurve wieder.

Aufgrund seiner geringen intraindividuellen Schwankungen (Tab. 1) und seiner relativen Mitarbeitersunabhängigkeit eignet sich der FEV_1 als Kontrollparameter bei einer bronchialen Provokation [47].

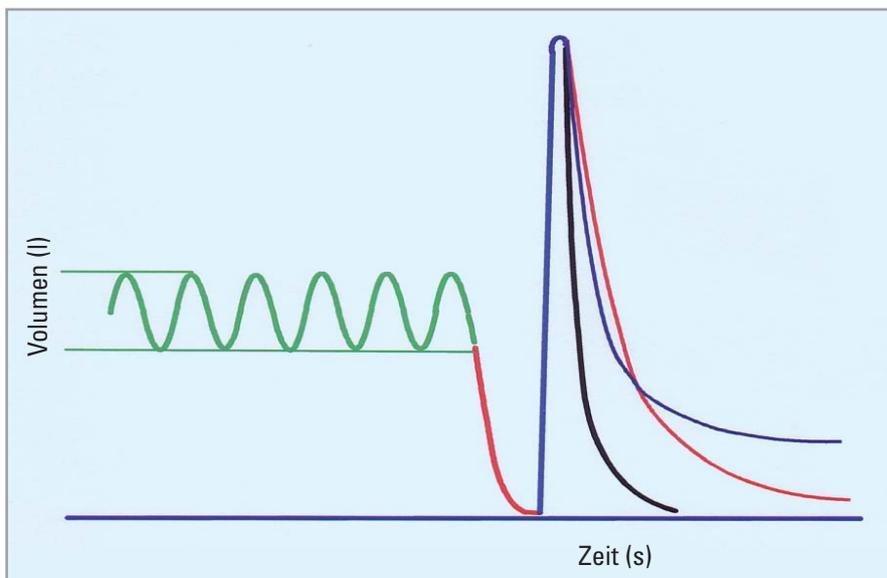


Abbildung 10:
Tiffeneau-Test

Parameter	Schwankung (Variationskoeffizient in %)	Literatur
R_{AW}	10 - 20	94
sR_{AW}	9	34, 73
FEV_1	0 - 8	10, 37
FEV_1/VC	2 - 4	10, 37
PEF	6 - 10	59, 37
MEF25	3 - 32	10, 37
MEF50	5 - 14	10
MMEF	8	37

Tabelle 1:
Intraindividuelle
Schwankungen der
verschiedenen
Obstruktionsparameter

3.1.2. BODYPLETHYSMOGRAPHIE

(griechisch $\pi\lambda\eta\theta\acute{\upsilon}\varsigma$ = Aufzeichnung der Menge bzw. Fülle)

Mit der Bodyplethysmographie können über die Spirometrie hinausgehende Lungenfunktionsparameter bestimmt werden. Dabei handelt es sich um Volumina, die das Residualvolumen der Lunge (RV), also das Volumen, das nicht ausgeatmet werden kann und damit nicht direkt messbar ist, beinhalten. Bei diesen Volumina handelt es sich um das intrathorakale Gasvolumen (ITGV = RV + ERV) und die totale Lungenkapazität (TLC = ITGV + IRV + VT). Weiterhin ermöglicht die Bodyplethysmographie die Ermittlung des Atemwiderstandes, der es erlaubt, eine Obstruktion bei Ruheatmung zu erkennen.

Eine Bodyplethysmographie wird in einer geschlossenen, volumenkonstanten Kammer durchgeführt (Abb. 11). Bei der Messung wird am Mund des Patienten mit Hilfe eines Pneumotachographen die Atemströmung der Atemluft gemessen. Ferner werden Änderungen des Volumens des Gesamtsystems Kabine – Lunge durch Messung des Druckes innerhalb der Kabine registriert. Da die Atmung gegen einen Atemwiderstand zu einer



Abbildung 11:
Bodyplethysmograph

Kompression bzw. Expansion des intrathorakalen Gases führt (Volumenänderungen des Gesamtsystems), kann aus der Beziehung Atemfluss zu Kabinendruck der Atemwiderstand abgeleitet werden. Wird während einer Expiration der Exhalationskanal verschlossen und die Druckänderung am Mund mit der Druckänderung in der Kabine verglichen, so kann daraus das Gesamtvolumen der intrathorakalen Luft (ITGV) ermittelt werden.

Der bodyplethysmographisch gemessene Atemwiderstand (R_{AW}) gilt als ein sehr sensibler Parameter zur Detektion von Obstruktionen, insbesondere wenn er auf das intrathorakale Gasvolumen normiert wird (spezifischer Atemwegswiderstand – sR_{AW}), so dass Widerstandsänderungen durch Änderungen des Atemwegskalibers bei Überblähungen kompensiert werden. Der sR_{AW} scheint empfindlicher, aber weniger spezifisch als der FEV_1 zu sein [62], ist allerdings durch seine Mitarbeitsunabhängigkeit [36] durch den Probanden nicht beeinflussbar.

Der Parameter ITGV ermöglicht es, derartige Überblähungen zu quantifizieren.

Die Messung der bodyplethysmographischen und spirometrischen Lungenfunktion erfolgte in dieser Studie mit einem Viasys-Jäger-Masterlab.

Zur Quantifizierung der Reaktion des Patienten auf die bronchiale Provokation wurden die folgenden Endpunkt-Parameter erfasst: Vitalkapazität (VC), forciertes Volumen in einer Sekunde (FEV_1), intrathorakales Gasvolumen (ITGV), totale Lungenkapazität (TLC) und spezifischer Atemwegswiderstand (sR_{AW}). Als Vergleichswerte wurden die EGKS-Referenzwerte herangezogen [75]. Eine positive Reaktion des Probanden auf bronchiale Provokation wurde durch einen 20 %igen Abfall des FEV_1 bzw. durch einen 100 %igen Anstieg des sR_{AW} definiert.

3.2. DIE BRONCHIALE PROVOKATION

3.2.1. GRUNDLAGEN

Die Inhalation von Methacholin ist eine der etablierten Methoden zur Durchführung bronchialer Provokationstests. Diese Tests werden gemacht, um bei Patienten mit unklaren Atemwegssymptomen zusätzliche Hinweise auf Asthma zu erlangen [48, 82]. Die Reaktivität ist ein Merkmal zur Diagnosestellung von Asthma. Diese steigt oft während Exazerbationen und sinkt während der Gabe von antiinflammatorischen Medikamenten. Methacholin-Tests sind oft entscheidend, wenn Asthma als Diagnose in Betracht kommt, jedoch andere Methoden (z.B. Spasmolyse) die Diagnose weder bestätigt, noch widerrufen haben. Es scheint allerdings brauchbarer, die Diagnose Asthma auszuschließen, als sie zu bestätigen, da im Vergleich mehr falsch – positive Ergebnisse auftreten [7, 21, 25, 26, 75].

Bei der Wahl der Provokationssubstanz sind die Ergebnisse bezüglich der bronchialen Hyperreagibilität bei Verwendung von Acetylcholin, Histamin, Carbachol und Methacholin vergleichbar [49].

Da Acetylcholin häufig Hustenreiz auslöst und damit Lungenfunktionsuntersuchungen erschwert, findet diese Substanz nur noch äußerst selten Verwendung [49].

Histamin spielt eine Hauptrolle im Rahmen der inflammatorisch wirkenden Mediatoren bezüglich der Pathogenese des Asthmas, indem es zur Atemwegsobstruktion und auch zu einem Anstieg der mikrovaskulären Permeabilität führt. Die Frage, inwieweit Histamin kumulativ wirkt, ist bis dato nicht sicher geklärt, dennoch ist diese Substanz für unspezifische Provokationen gut geeignet.

Carbachol und Methacholin sind synthetisch hergestellte muskarine Agonisten, die im Vergleich zu Acetylcholin stabiler sind und durch die Cholinesterase nicht abgebaut werden [69]. Methacholin und Carbachol wirken kumulativ und sind bezüglich der Erzeugung einer Atemwegsobstruktion äquipotent. Nebenwirkungen treten sehr selten auf und sind auf die Gabe von Atropin rasch reversibel.

Mehr Erfahrungen existieren mit Methacholin, da aufgrund der guten Löslichkeit von Methacholin die Applikation höherer Dosen ohne wesentliche Nebenwirkungen, speziell im Vergleich zu Histamin, möglich ist [84].

3.2.2. ETABLIERTE METHODEN DER BRONCHIALEN PROVOKATION

Um Atemwegsreaktionen verlässlich zu messen, ist es unerlässlich, sowohl die Dosis des auslösenden Agens, als auch die jeweilige Reaktion akkurat zu messen. Die Standardisierung der Dosis des auslösenden Agens ist daher von immenser Bedeutung. Zahlreiche Faktoren, wie Anzahl und Größe der Aerosoltröpfchen, Lufttemperatur und individuelles Atemmanöver, sowie die individuelle Anatomie des Respirationstraktes, lassen somit bezüglich der tatsächlich deponierten Lungendosis nur Schätzungen zu [85].

Es gibt eine Vielzahl von Techniken, mit denen ein solcher Provokationstest durchgeführt werden kann. Zum einen können verschiedene chemische Substanzen als unspezifischer Reiz eingesetzt werden, zum anderen können bei unspezifischer Provokation unterschiedliche Inhalationstechniken verwendet werden [85].

Sowohl von der „American Thoracic Society“ als auch von der „European Respiratory Society“ werden zwei unterschiedliche Provokationsmethoden empfohlen [85, 29]. Dabei handelt es sich zum Einen um die „Tidal breathing method“ (Ruhe- Atmungsmethode) nach Cockcroft und Berscheid [28, 29, 44, 45]. Dabei werden Aerosole über eine locker gegen das Gesicht gehaltene Gesichtsmaske mit ruhigen, spontanen Atemzügen über den Mund 2 Minuten ein- und ausgeatmet [46]. Die Verwendung einer Nasenklammer ist dabei obligat.

Bei der zweiten empfohlenen Methode handelt es sich um die Dosimetermethode [11, 23, 29, 41, 76, 85]. Bei der konventionellen Dosimetermethode werden Systeme verwendet, die pro Atemzug eine bestimmte Aerosolmenge freisetzen. So werden bei dieser Methode in jeder Provokationsstufe 5 Aerosol-Boli verabreicht. Dabei wird die Konzentration der provozierenden Substanz von Stufe zu Stufe erhöht. Ihre Anwendung ist im Allgemeinen mit einer besseren Reproduzierbarkeit verbunden, als eine vom Patienten selbst aktivierte Vernebelung oder eine Dauervernebelung mit Ruheatmung. Allerdings hat auch diese Methode den Nachteil, dass in der Klinik unterschiedlich konzentrierte Lösungen der provozierenden Substanz bereitgehalten werden müssen.

Eine weitere, in Deutschland etablierte Methode ist die Reservoirmethode [4, 5, 35, 50, 51, 54, 56, 57, 58, 64, 80]. Dabei wird aus einem Ballon oder einem Glockenspirometer mit einem langsamen inspiratorischen Vitalkapazitätsmanöver inhaliert (Dauer >5s) [48, 49]. Bei unkooperativen Patienten und Kindern sollten vertiefte Atemzüge angestrebt

werden [49]. Bei dieser Methode wird der Vernebler mit einer einzigen Konzentration des Medikaments befüllt. Bei der Vernebelung gelangen die Aerosolteilchen in einen Beutel, von dem aus der Proband diese inhaliert. Je nach Stufe des Provokationsprotokolls gelangt für ein speziell vorgegebenes Zeitintervall aus dem Vernebler ein dementsprechendes Volumen in den Beutel, das dann von dem Probanden eingeatmet wird. Der Beutel umfasst meist 10 Liter und wird je nach Verneblungszeit mit den unterschiedlichen Volumina befüllt (aus Gebrauchsanweisung bronchialer Provokationstest mit Pari Provokationstest II nach Köhler).

Reservoirmethoden haben den Vorteil, dass die angebotene Aerosolmenge konstant gehalten werden kann [47], und somit im Vergleich zu konventionellen Verneblersystemen eine wesentlich geringere Variabilität der intrabronchial deponierten Aerosolmenge aufweisen [48].

3.3. KONTROLLIERTE INHALATIONEN

Oben genannte Grundlagen sollen zeigen, wie entscheidend die Effizienz der Inhalationstherapie vom Atemmanöver abhängt:

So führt eine schnelle Inhalation zu einer hohen Extrathorakaldeposition durch Impaktion und damit wiederum zu einer größeren Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen. Zudem hat eine schnelle Inhalation eine geringe Aufenthaltszeit der Teilchen in der Peripherie zur Folge und damit eine geringe Wirkung.

Umgekehrt führt eine langsame Inhalation zu einer langen Aufenthaltszeit der Teilchen in der Peripherie und damit zu einer hohen Wirkung.

Inhaliert ein Proband nur flach, so gelangt nur wenig Aerosol in die Lungenperipherie, die Teilchen haben somit nur eine sehr kurze Aufenthaltszeit und werden kaum abgeschieden [86].

Durch eine sehr tiefe Inhalation hingegen gelangt sehr viel mehr Aerosol in die Lungenperipherie und hat ausreichend Zeit abgeschieden zu werden. Damit kann das Medikament seine Wirkung entfalten.

Das Atemhalten wiederum führt zu einer verstärkten Ablagerung des Aerosols im Tracheobronchialsystem [70, 72].

Aus den oben genannten Beispielen lässt sich erkennen, dass mit der spontanen Inhalation und der damit verbundenen hohen Variabilität des Atemmanövers eine hohe Dosisvariabilität einhergeht. Diese hohe Variabilität der applizierten Dosis soll durch das Konzept der kontrollierten Inhalation gesenkt werden.

Seit einigen Jahren wird dieses neue Konzept zur Verabreichung pharmazeutischer Aerosole wissenschaftlich untersucht [16]. Dieses Konzept beruht auf der Beobachtung, dass die Dosisvariabilität bei der Verabreichung inhalierter Medikamente zu einem hohen Prozentsatz auf Unterschieden im Atemmanöver beruht, und dass diese Variabilität reduziert werden kann, wenn das Atemmanöver kontrolliert wird. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass es möglich ist, das Atemmanöver so auszuwählen, dass eine optimale, das heißt möglichst große Deposition, in der Targetregion des Atemtraktes erzielt werden kann [14, 15, 16, 17, 40, 78]. Mit der kommerziellen Verfügbarkeit eines Gerätes zur Durchführung von kontrollierter Inhalation (AKITA, Activaero GmbH, Gemünden) in der klinischen Praxis ist es möglich geworden, auch für die bronchiale Provokation das Konzept der kontrollierten Inhalation in Betracht zu ziehen. Dabei wird die provozierende Substanz ebenfalls als Bolus verabreicht und die Dosis durch Erhöhung der Boluszahl pro Provokationsstufe erhöht. Allerdings erfolgt die Inhalation mit standardisiertem Atemmanöver.

3.3.1. HINTERGRUND UND ENTWICKLUNG DER AKITA

Für eine erfolgreiche Therapie bei der Inhalation ist die richtige Inhalationstechnik entscheidend. Doch selbst bei optimaler Mitarbeit der Patienten gelangt bei den heutigen Dosieraerosolen nur ein geringer Teil des Wirkstoffes in die Lunge. Ausschlaggebend hierfür ist das individuelle Atemmanöver der Patienten, welches durch das Volumen und den Fluss charakterisiert wird. Wird hingegen das Atemmanöver kontrolliert, so kann die Variabilität deutlich reduziert werden. Abbildung 12 zeigt das Ergebnis einer Pilotstudie, bei der der Status der Inhalationstherapie in der klinischen Praxis untersucht wurde [16]. Dazu wurde bei 18 Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen untersucht, wie sie die im Rahmen ihres stationären Klinikaufenthaltes notwendigen Inhalationen mit

einem Düsenvernebler in der Praxis durchführen. Das inhalierte Volumen und der Inhalationsfluss bei Spontanatmung wurde während einer Routineinhalation mit einem Düsenvernebler bestimmt. Bei den kontrollierten Inhalationen wurden jeweils 1 Liter Aerosol inhaliert, die Partikelgröße betrug $3\ \mu\text{m}$.

Auf der linken Seite (Abb. 12) ist die Totaldeposition bei Spontanatmung zu sehen. Spontanatmung bedeutet, dass der Patient ohne Anweisung so inhaliert, wie er es gewohnt ist. Es zeigte sich eine sehr hohe interindividuelle Variabilität der gemessenen Totaldeposition, die zwischen 20% und fast 95% schwankte. Die Ursache dieser hohen Variabilität lag in den unterschiedlichen Atemmanövern der Patienten. So zeigte sich, dass einige der Patienten statt langsam und tief, langsam und flach inhalierten und damit nur wenig Aerosol in der Lunge deponiert wurde, während andere Patienten tief und schnell inhalierten und damit eine relativ hohe Totaldeposition erzielten.

Im nächsten Studienteil wurde untersucht, ob die interindividuelle Variabilität der Deposition durch eine Standardisierung des Atemmanövers reduziert werden kann. Dazu inhalierten alle Patienten ein Aerosolvolumen von einem Liter mit 3 verschiedenen Inhalationsflüssen, einem moderaten Fluss von $500\ \text{cm}^3/\text{s}$, einem langsamen Fluss von $250\ \text{cm}^3/\text{s}$ und einem sehr langsamen Fluss von $100\ \text{cm}^3/\text{s}$.

Auf der rechten Seite des Diagramms (Abb. 12) ist die jeweilige Totaldeposition bei den 3 verschiedenen Inhalationsflüssen aufgeführt.

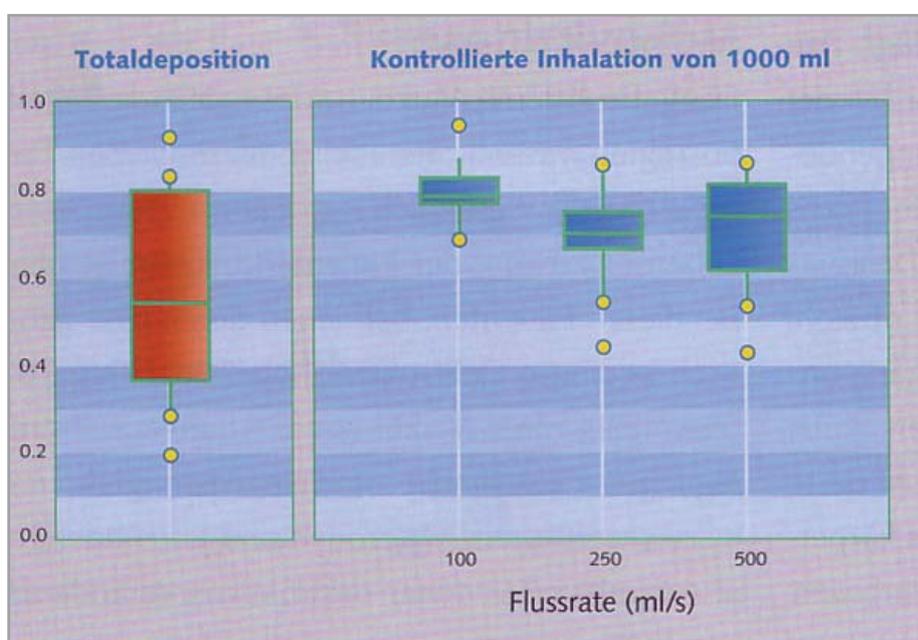


Abbildung 12:
Totaldeposition
für 4 verschiedene
Atemmanöver

Es ist deutlich zu erkennen, dass für alle 3 kontrollierten Atemmanöver eine viel höhere Totaldeposition mit gleichzeitig erheblich reduzierter Variabilität erreicht wurde. Dabei war die Totaldeposition umso größer, und deren Variabilität umso kleiner, je langsamer inhaliert wurde.

Ein Vergleich mit 14 gesunden Probanden zeigte darüber hinaus, dass Unterschiede in der Deposition zwischen Patienten mit Lungenerkrankungen und gesunden Probanden, nämlich eine erhöhte bronchiale Deposition in Lungenbereichen mit Atemwegsobstruktionen, verschwinden, wenn man den Atemfluss reduziert (Abb. 13).

Zudem war zu erkennen, dass die bei größeren Atemflüssen beobachtete höhere bronchiale Deposition obstruktionsabhängig ist, und daher mit abnehmendem FEV₁ zunimmt. Reduziert man den Inhalationsfluss, so verschwindet diese FEV₁-Abhängigkeit, da die Impaktion von Aerosolteilchen in verengten Atemwegen bei geringen Flüssen keine Rolle mehr spielt [15]. Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, dass eine Kontrolle des Atemmanövers die Effizienz und die Reproduzierbarkeit der Inhalationstherapie erheblich verbessern kann. Basierend auf diesen Studien entwickelte die Firma Activaero GmbH im Jahr 2001 das Inhalationssystem AKITA (Apparatur zur kontrollierten Inhalation therapeutischer Aerosole).

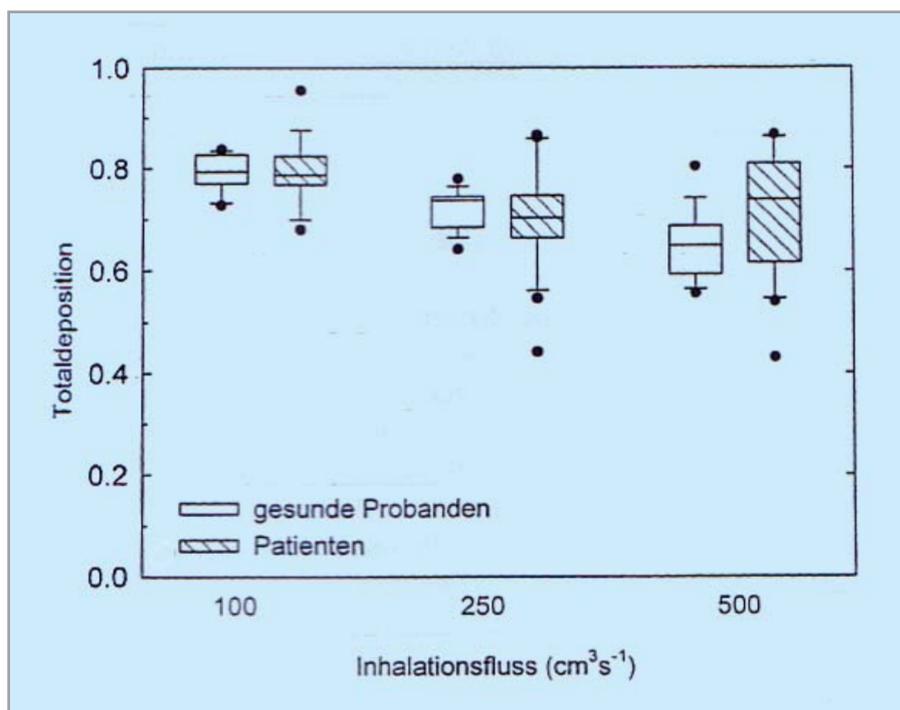


Abbildung 13: Totaldeposition bei 18 Patienten mit Lungenerkrankungen und 14 gesunden Probanden für drei verschiedene Atemmanöver. Es wurde jeweils 1 Liter Aerosol inhaliert. Die Teilchengröße betrug 3 µm.

Kürzere und effizientere Inhalationseinheiten sind somit Vorteile bei der Benutzung dieses Gerätes. Vor allem bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum Medikamente inhalieren müssen, ergibt sich dadurch eine höhere Lebensqualität.

Fluss, Volumen und Verneblungsdauer können für jeden Patienten individuell eingestellt werden. Dazu wird bei jedem Patienten zunächst eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Aus diesen Lungenfunktionsdaten wird ein individuelles Atemmuster berechnet, welches jedem Patienten die optimale Behandlung sichert, und auf einer Smart-Card gespeichert. Die AKITA kann so eingestellt werden, dass nur bestimmte Bereiche der Lunge gezielt mit Aerosol belegt werden.

Es gibt viele Medikamente, deren Herstellung sehr teuer ist, entweder weil die Herstellungsprozesse aufwendig sind, oder weil sie nur begrenzt hergestellt werden können. Für die Pharmaindustrie ist es daher von Bedeutung, dass mit der AKITA von der benutzten Dosis pro Anwendung („total filling dose“) ein Maximum des Medikamentes auch tatsächlich in der Lunge abgeschieden wird. Die Lungendeposition relativ zur eingefüllten Flüssigkeitsmenge („lung deposition filling dose“) liegt bei den Standard-Düsen-Verneblern derzeit bei ca. 13 %. Bei einer Inhalation mit der AKITA, kombiniert mit einem PARI LC STAR Vernebler, werden bereits Werte von über 50 % erzielt. Das relativ hohe Restvolumen, welches nach der Inhalation noch im Medikamentenbehälter des Verneblers zurückbleibt, stellt den größten Verlust dar. Die größten Verluste bleiben hierbei aufgrund der nicht sehr effizienten Düsenverneblertechnologie im Vernebler zurück.

3.3.2. APS (AEROSOL-PROVOKATIONS-SYSTEM)

Bei dem in Deutschland kommerziell erhältlichen System zur Durchführung unspezifischer bronchialer Provokationstests handelt es sich um das APS-System (Viasys-Jäger, Höchberg, Deutschland), das mit einem Bodyplethysmographen oder Spirometer zur Durchführung der notwendigen Lungenfunktionstests gekoppelt ist. Dieses Gerät ist in Deutschland in vielen Krankenhäusern und pneumologischen Praxen im Einsatz (Abb. 14).

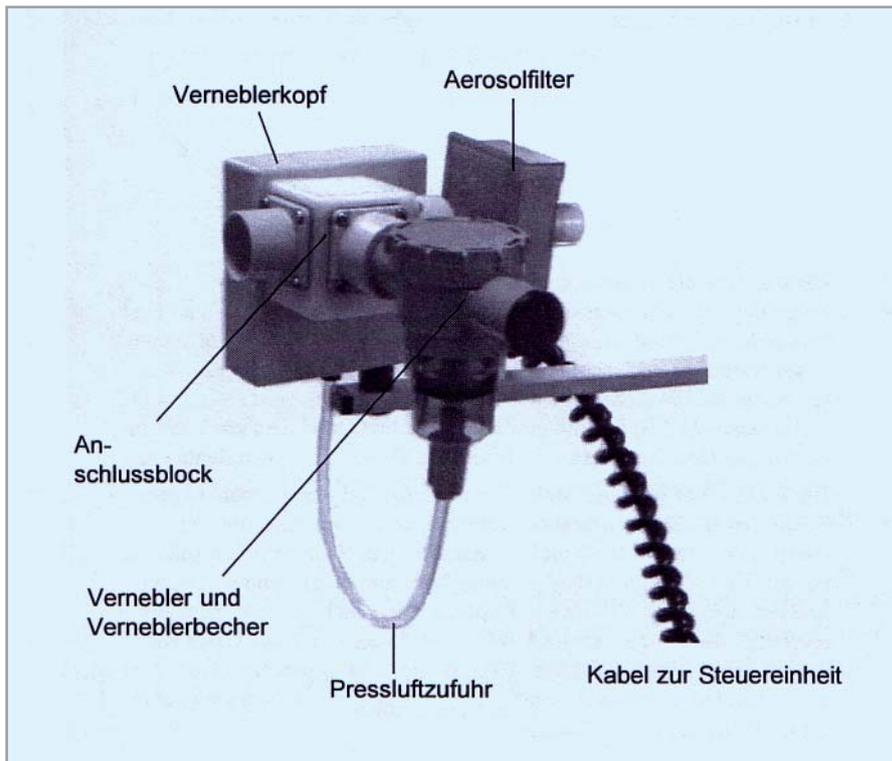


Abbildung 14:
APS-Einheit

Das Gerät beruht auf einer modifizierten Dosimeter-Technik, bei der Methacholinchlorid, allerdings nur einer einzigen Konzentration, eingesetzt wird, und die Dosis dadurch variiert wird, dass die Zahl der verabreichten Aerosol-Boli von Stufe zu Stufe erhöht, beziehungsweise die Breite der Aerosolboli verändert wird. Dazu wird der Vernebler (Medic Aid, Sidestream, aerodynamischer Massen-Mediandurchmesser der Teilchen MMAD = $3.7 \mu\text{m}$) des APS-Systems mit einer Lösung befüllt, die 16mg/ml Methacholinchlorid enthält. Tabelle 2 fasst die Parameter der maximal fünf Provokationsstufen zusammen. Es wird eine hochkonzentrierte Methacholinlösung verwendet, um zu ermöglichen, dass nur wenige Boli pro Provokationsstufe verabreicht werden müssen. Während der Verabreichung des Methacholin-Bolus wird der Proband angehalten, langsam und tief zu inhalieren. Nach Inhalation von medikamentenfreier Luft über 0,2s wird für 1s der Vernebler gestartet und Aerosol verabreicht. Vor Beginn der Provokation und jeweils zwei Minuten nach Abschluss jeder Provokationsstufe werden eine Bodyplethysmographie und eine Spirometrie durchgeführt. Liegt der gemessene FEV₁-Wert dabei unter 80 % des Ausgangswertes, wird die Provokation abgebrochen. Ist dies nicht der Fall, wird mit der nächst höheren Stufe fortgefahren. Alle 5 Provokationsstufen führen zu einer maximalen kumulativen Methacholindosis von 777 μg .

Zusammenfassung der 5 Provokationsstufen beim APS-System

Stufe	Substanz	Konz. (mg/ml)	Verneblungszeit (s)	Anzahl der Atemzüge	Dosis pro Atemzug (μg)	Kum. Dosis (μg)
0	NaCl	9	0.60	5		
1	Methach.	16	0.29	2	25	25
2	Methach.	16	0.59	2	50	75
3	Methach.	16	0.59	4	100	175
4	Methach.	16	0.59	8	201	376
5	Methach.	16	0.94	10	401	777

**Tabelle 2:
Zusammenfassung der
5 Provokationsstufen
beim APS-System**

3.3.3. AKITA (APPARATUR ZUR KONTROLLIERTEN INHALATION THERAPEUTISCHER AEROSOLE)

Beim Einsatz des AKITA-Systems (Abb. 15) zur Durchführung von bronchialen Provokationstests wird ebenfalls eine modifizierte Dosimetermethode realisiert.

Das AKITA-System besteht aus einem kommerziellen Vernebler (Abb. 16, PARI LC STAR, MMAD = $3.8 \mu\text{m}$) und einem computergesteuerten Kompressor, der getrennt

**Abbildung 15: AKITA-System****Abbildung 16: Düsenvernebler
PARI LC +**

sowohl Pressluft für die Verneblerdüse als auch die Zusatzluft liefert (Abb.17). Damit kann ein Aerosolbolus vorgewählter Breite zu einem vorbestimmten Zeitpunkt in einem Atemzug definierter Tiefe appliziert werden. Der Atemfluss, mit dem diese Medikamentenapplikation erfolgt, kann ebenso wie die Zahl der Atemzüge und eine Atempause vorgewählt werden. Das AKITA-System wird mit dem gewählten Atemmanöver über eine Smart-Card programmiert. Durch diese Speicherkarte werden folgenden Parameter vorgegeben: Das zu inhalierende Volumen, der Atemfluss, die Länge der Atempause am Ende der Inhalation und die Zahl der Atemzüge.

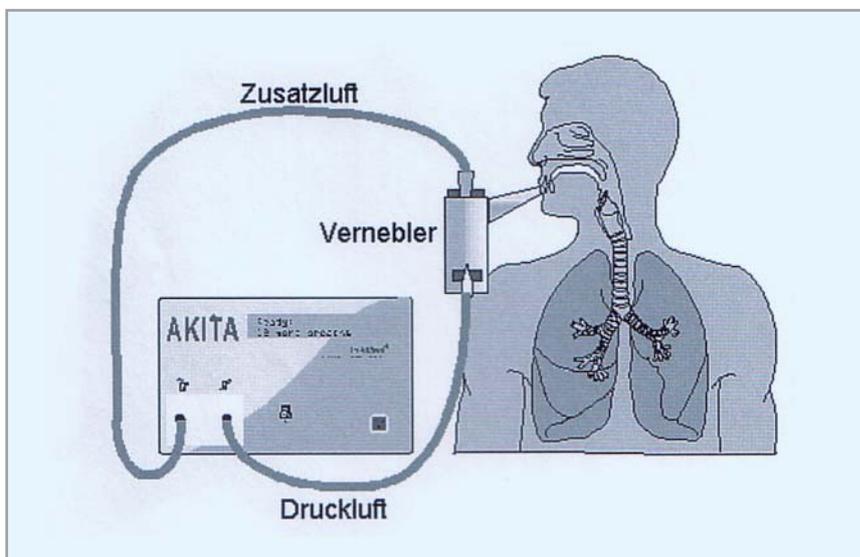


Abbildung 17:
Schematische Darstellung
des AKITA-Inhalations-
systems

Zur Durchführung einer bronchialen Provokation wird der Vernebler des AKITA-Systems mit einer Lösung befüllt, die 3mg/ml Methacholin enthält (Provokit®-Lindopharm). Man erkennt also, dass auch bei diesem Gerät nur mit einer einzigen Konzentration gearbeitet wird, was einen erheblich verminderten Zeitaufwand ausmacht.

Aus dem Gerät strömt Luft mit konstanter Geschwindigkeit, so dass der Proband zu einer langsamen, tiefen Atmung geführt wird. Nachdem der Proband das Gerät mit dem Beginn eines Atemzugs gestartet hat (Atemzugtriggerung), übernimmt die AKITA die Kontrolle über die Inhalation und zeigt dem Probanden bzw. Patienten Statusinformationen an. So wird der Patient zum Beispiel optisch aufgefordert, für eine bestimmte Zeit den Atem anzuhalten. Die Inhalation des Medikamentes erfolgt in einem Atemzug mit einem Volumen von 0.8 l (Atemfluss 200 cm³/s). Die Breite des Aerosolbolus liegt bei

200 cm³, so dass nach Bolusapplikation 600 cm³ wirkstofffreie Luft inhaliert werden. Die genauen Parameter jeder Provokationsstufe sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die maximale kumulative Methacholindosis liegt bei dieser Methode bei 778 µg. Die Messung der Lungenfunktion sowie der Abbruch der Provokation erfolgen analog der APS-Methode.

Zusammenfassung der 5 Provokationsstufen beim AKITA-System						
Stufe	Substanz	Konz. (mg/ml)	Verneblungszeit (s)	Anzahl der Atemzüge	Dosis pro Atemzug (µg)	Kum. Dosis (µg)
0	NaCl	9	1,0	1		
1	Methach.	3,3	1,0	1	25	25
2	Methach.	3,3	1,0	2	50	75
3	Methach.	3,3	1,0	4	100	176
4	Methach.	3,3	1,0	8	201	377
5	Methach.	3,3	1,0	16	401	778

Tabelle 3:
Zusammenfassung der
5 Provokationsstufen
beim AKITA-System

3.4. ZIELSETZUNG

Das Ziel dieser Studie war, die Hypothese zu untersuchen, ob bronchiale Provokationstests unter Verwendung kontrollierter Inhalation mit der AKITA zu einer höheren Prävalenz positiver Testergebnisse führen, verglichen mit spontaner Inhalation mit dem APS. Diese Hypothese basierte auf der Annahme, dass spontane Atemzüge mit herkömmlichen Inhalatoren zu einer Unterdosierung der verwendeten Substanz führen, und somit falsch negative Ergebnisse verursachen können. Im Gegensatz dazu soll durch die Kontrolle des Atemmanövers mit Hilfe des neu entwickelten AKITA-Gerätes die intra- und interindividuelle Variabilität der Deposition deutlich verringert werden.

4. STUDIE

4.1. STUDIENKOLLEKTIV

30 Probanden (20 Frauen, 10 Männer) mit Atopie-Anamnese nahmen an der Studie teil. Die Personen litten entweder unter allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis oder allergischem Ekzem, wiesen aber keine Zeichen von Asthma oder sonstige Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte auf. Auch andere schwere Begleiterkrankungen wurden sorgfältig durch den Prüfarzt ausgeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 30 ± 11 Jahren, und reichte von 19 bis 61 Jahren. Die anthropometrischen Daten und die Lungenfunktionsdaten des Studienkollektivs sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die häufigsten Begleitmedikationen waren Kontrazeptiva (10 Probandinnen), Antihypertonika (2 Probanden) und Thyreostatika (2 Probanden). Ein Patient wurde gegen Cholesterinämie behandelt, eine Patientin war insulinpflichtig und eine Patientin nahm Antirefluxmedikamente. Die Begleitmedikation änderte sich während des Studienzeitraumes nicht. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer München auf ethische Unbedenklichkeit geprüft und den zuständigen Behörden gemeldet.

Anthropometrische und Lungenfunktionsdaten				
Parameter	Mittel	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Geschlecht	20w/10m			
Alter (Jahre)	30	11	19	61
Größe (cm)	170	9	158	186
Gewicht (kg)	66	11	50	89
FEV ₁ (L)	3,8	0,9	2,0	5,2
FEV ₁ % pred	106	10	84	134
VC (L)	4,4	1,0	2,7	6,6
VC % pred	106	11	81	130
sR _{AW}	0,66	0,24	0,29	1,28

Tabelle 4:
Anthropometrische und Lungenfunktionsdaten des Studienkollektivs

4.1.1. EINSCHLUSSKRITERIEN

- Alter > 18 Jahre
- Proband hat die Studie verstanden und eine schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der Studie abgegeben
- Atopie mit allergischer Rhinitis, allergischem Ekzem, allergischer Konjunktivitis, jedoch ohne Asthma bronchiale in der Anamnese
- Normale Lungenfunktion (innerhalb der EGKS-Referenz-Daten [75])
- Fähigkeit, an der Studie teil zu nehmen
- Nichtraucher oder Exraucher seit mindestens einem Jahr mit weniger als 5 Pack years

4.1.2. AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Bekannte Lungenerkrankung wie Asthma bronchiale, COPD, etc.
- Relevante kardiovaskuläre Erkrankung
- Unspezifische Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten etc.
- Erkrankung, die die Sicherheit oder die Ergebnisse der Studie beeinflusst
- Bei Frauen: Schwangerschaft, positiver Schwangerschaftstest, Stillen oder Fehlen von adäquater Verhütung während oder vor Beginn der Studie

4.2. DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

4.2.1. STUDIENDESIGN

Bei dieser Studie handelt es sich um eine kontrollierte, prospektive, randomisierte, nicht-verblindete, cross-over Studie, bei der 30 Atopiker ohne Asthma in der Vorgeschichte getestet wurden. Bei den Probanden wurde in randomisierter Reihenfolge eine bronchiale Provokation mit dem Viasys-Jäger-APS als auch mit der AKITA durchgeführt. In diesem Kollektiv wurde die Prävalenz eines positiven Testergebnisses – in der Literatur mit 30% angegeben [74, 82] – als Zielkriterium mit beiden Methoden bestimmt. Die Ergebnisse wurden anschließend miteinander verglichen und ausgewertet.

4.2.2. STUDIENABLAUF

Die durchgeführte Studie beinhaltete 3 Besuche durch den Probanden, wobei Besuch 1 und Besuch 2 auch an einem Tag möglich waren. Zwischen Besuch 2 und Besuch 3 mussten allerdings mindestens 3, maximal jedoch 10 Tage liegen.

BESUCH 1: EINSCHLUSSUNTERSUCHUNG

- ausführliche Aufklärung sowohl schriftlich als auch mündlich über Studienziel- und ablauf, Beantwortung evtl. auftretender Fragen
- Durchführung einer Lungenfunktionsuntersuchung bestehend aus Bodyplethysmographie und Spirometrie
- Feststellung der Eignung zur Teilnahme an der Studie, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Dokumentation der Daten und der relevanten Anamnese mit Krankheiten und deren Medikation
- Komplette körperliche Untersuchung, besonders der Lunge und des Herzens, inklusive Messung des Blutdruckes und des Pulses
- Schwangerschaftstest im Urin bei weiblichen Studienteilnehmern im gebärfähigen Alter
- Randomisation (= zufällige Auswahl, in welcher Reihenfolge die Geräte bei dem Probanden eingesetzt werden)

BESUCH 2 (AUCH AM SELBEN TAG WIE BESUCH 1 MÖGLICH):

- Messung der Ausgangslungenfunktion (Bestimmung Ausgangswert von FEV_1 , sR_{AW} u.a.)
- Messung von Blutdruck und Puls
- Bronchiale Provokation mit einem der beiden Geräte wird durchgeführt, je nach Randomisierung

- Ist der Proband hyperreagibel:
 - Gabe eines Bronchodilatators (2 Hübe Salbutamol®)
 - Nach 5 min erneute Messung der Lungenfunktion, um die Wirkung des Bronchodilatators beurteilen zu können. Ist diese wieder normal (siehe Ausgangswerte), so kann der Proband entlassen werden. Bei abweichenden Werten kann entweder noch einmal 5 min gewartet werden oder erneut ein Hub Salbutamol® gegeben werden; anschließende Prüfung durch erneute Lungenfunktion
- Erneute Kontrolle von Puls und Blutdruck
- Patient wird nach allgemeinem Befinden befragt, und vor der Entlassung körperlich untersucht

BESUCH 3 (3 BIS 10 TAGE NACH BESUCH 2):

- Befragung des Probanden, ob nach letzter Provokation besondere Vorkommnisse auftraten
- Messung der Ausgangslungenfunktion (Bestimmung Ausgangswert von FEV₁, sR_{AW} u.a.)
- Messung von Puls und Blutdruck
- Durchführung einer bronchialen Provokation mit dem jeweils anderen Gerät wie bei Besuch 2, je nach Randomisierung
- Ist der Proband hyperreagibel:
 - Gabe eines Bronchodilatators (2 Hübe Salbutamol®)
 - Nach 5 min erneute Messung der Lungenfunktion, um die Wirkung des Bronchodilatators beurteilen zu können. Ist diese wieder normal (siehe Ausgangswerte), kann der Proband entlassen werden. Bei abweichenden Werten kann entweder noch einmal 5 min gewartet werden oder erneut ein Hub Salbutamol® gegeben werden; anschließende Prüfung durch erneute Lungenfunktion
- Erneute Kontrolle von Puls und Blutdruck
- Patient wird nach allgemeinem Befinden befragt; vor der Entlassung wird eine komplette körperliche Untersuchung durchgeführt

Zum Vergleich der beiden Methoden wurde bei 2 verschiedenen Besuchen, die mindestens 3, jedoch maximal 10 Tage auseinander lagen, jeweils eine bronchiale Provokation nach randomisierter Reihenfolge beginnend, entweder mit der AKITA oder dem Viasys-Jäger-APS durchgeführt. Zu Beginn der Provokation inhalierte der Proband reine Kochsalzlösung (genaues Schema siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Anschließend wurde jeweils Methacholin in steigender Konzentration mit einem der beiden Inhalationsgeräte inhaliert. 2 Minuten nach jeder Inhalation wurden die Bodyplethysmographie und die Spirometrie gemessen.

Bei jeder dieser Messungen wurde ein Abfall des FEV_1 oder ein Anstieg des sR_{AW} im Vergleich zu den Ausgangswerten kontrolliert. War der FEV_1 größer als 80% und der sR_{AW} kleiner als 100% des Ausgangswertes, so wurde mit der nächst höheren Stufe fortgefahren. Während der Inhalation mit dem APS wurden die Probanden dazu angehalten, das Medikament langsam und tief zu inhalieren.

Ein bronchialer Provokationstest wurde als positiv eingestuft, wenn der FEV_1 -Wert 80% des Ausgangswertes während der 5 Inhalationsstufen unterschritten hat. Dies galt als primärer Endpunkt der Studie.

Als sekundärer Endpunkt wurde in dieser Studie ein 100%iger Anstieg des sR_{AW} im Vergleich zum Ausgangswert angesehen. Auch in diesem Fall galt der bronchiale Provokationstest als positiv.

Alle Probanden wurden mit beiden Provokationstechniken untersucht, und jeweils als FEV_1 -positiv bzw. -negativ sowie als sR_{AW} -positiv bzw. -negativ klassifiziert. Die Reihenfolge, in der die beiden Methoden durchgeführt wurden, war randomisiert. Reagierte ein Proband mit einem Abfall des FEV_1 , so erfolgte, falls erforderlich, eine Spasmolyse mit 200 µg Salbutamol®. Zur Beurteilung der Sicherheit beider Methoden wurde vor und nach der Provokation eine Blutdruckmessung und eine Pulskontrolle durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen wurden registriert und kontrolliert.

5. STATISTIK

In der vorgestellten Studie wurde untersucht, ob bei Verwendung der gleichen zu inhalierenden Substanz die Prävalenz der positiven bronchialen Provokationstestes unter kontrollierter Inhalation mit dem AKITA-System (P_{AKITA}) höher ist, als mit der konventionellen Inhalation mit dem APS-System (P_{APS}).

Die Hypothese dieser Studie lautet: $P_{AKITA} > P_{APS}$.

Die Nullhypothese dieser Studie ist: $P_{AKITA} \leq P_{APS}$.

Bei jedem Probanden wurden beide Inhalationsmethoden geprüft und Unterschiede in den Prävalenzen von positiven Ergebnissen mit dem McNemar-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Bei diesem Test handelt es sich um eine Modifikation des χ^2 -Testes der besonders zur Überprüfung von Veränderungen dichotomer, d.h. 2-fach-gestufte Merkmale geeignet ist. Die Unterschiede wurden als statistisch signifikant gewählt, wenn p weniger als 0,05 betrug.

Unterschiede zwischen den Mittelwerten von Messgrößen wurden mit Hilfe des Student-T-Test (SAS für Windows, Version 9.1.3) auf statistische Signifikanz geprüft. Die Randomisierung wurde blockweise durchgeführt. Dabei begannen 15 Probanden mit dem APS-System zu inhalieren und 15 mit der AKITA. Die Randomisierungstafel wurde durch die Firma Inamed erstellt.

Zur Abschätzung der notwendigen Fallzahl wurde von einer durchschnittlichen Prävalenz von 30% positiver Testergebnisse und einem klinisch relevanten Unterschied von 20% sowie einer Signifikanz von $\alpha = 0,05$ ausgegangen. Unter diesen Voraussetzungen ergab der McNemar-Test [2] eine notwendige Fallzahl von 30 Probanden.

Die Annahme von eng miteinander korrelierenden Ergebnissen und damit einem Anteil von diskordanten Ergebnissen von 20% wurde miteinbezogen.

6. ERGEBNISSE

In dieser Studie wurde die unspezifische bronchiale Provokation mit Methacholin mit zwei unterschiedlichen Techniken (AKITA, APS) durchgeführt, um die Anzahl der positiven Ergebnisse miteinander vergleichen zu können.

Es nahmen 30 Probanden mit Atopie, jedoch ohne Asthma in der Anamnese teil. 20 davon waren weiblich, der Rest der Personen männlichen Geschlechtes. Das durchschnittliche Alter lag bei 30 ± 11 Jahren und reichte von 19 bis 61 Jahren. Tabelle 4 fasst die anthropometrischen Daten und die Lungenfunktionsparameter der Studienpopulation zusammen.

Anthropometrische und Lungenfunktionsdaten				
Parameter	Mittel	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Geschlecht	20w/10m			
Alter (Jahre)	30	11	19	61
Größe (cm)	170	9	158	186
Gewicht (kg)	66	11	50	89
FEV ₁ (L)	3,8	0,9	2,0	5,2
FEV ₁ % pred	106	10	84	134
VC (L)	4,4	1,0	2,7	6,6
VC % pred	106	11	81	130
sRAW	0,66	0,24	0,29	1,28

Tabelle 4:
Anthropometrische und
Lungenfunktionsdaten
des Studienkollektivs

Betrachtet man die Zahl der Personen, die mit einem mehr als 20% igem Abfall des FEV₁ auf die bronchiale Provokation reagierten, so wurden bei der APS-Methode 8 und bei der AKITA 9 positive Befunde beobachtet (Tabelle 5). Nach statistischer Prüfung dieser Häufigkeiten mit dem McNemar Test ergab sich, dass diese statistisch als nicht signifikant verschieden beurteilt werden müssen ($p=1$).

Testergebnisse beider Provokationstechniken für FEV₁			
FEV ₁	AKITA	APS	Summe
positiv	9	8	17
negativ	21	22	43
Summe	30	30	

Tabelle 5:
Anzahl positiver und negativer Testergebnisse für beide Provokationstechniken und den Parameter FEV₁

Verwendet man einen 100%igen Anstieg des sR_{AW} als Indikator für ein positives Testergebnis, so findet man deutlich mehr positive Befunde: 17 Probanden bei der Inhalation mit der AKITA und 18 Probanden bei der Inhalation mit dem APS wurden als positiv eingestuft (Tabelle 6). Dieser geringe Unterschied zwischen beiden Häufigkeiten war auch hier statistisch nicht signifikant ($p=1$). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 18 grafisch dargestellt.

Testergebnisse beider Provokationstechniken für sR_{AW}			
sR _{AW}	AKITA	APS	Summe
positiv	17	18	35
negativ	13	12	25
Summe	30	30	

Tabelle 6:
Anzahl positiver und negativer Testergebnisse für beide Provokationstechniken mit dem Parameter sR_{AW}

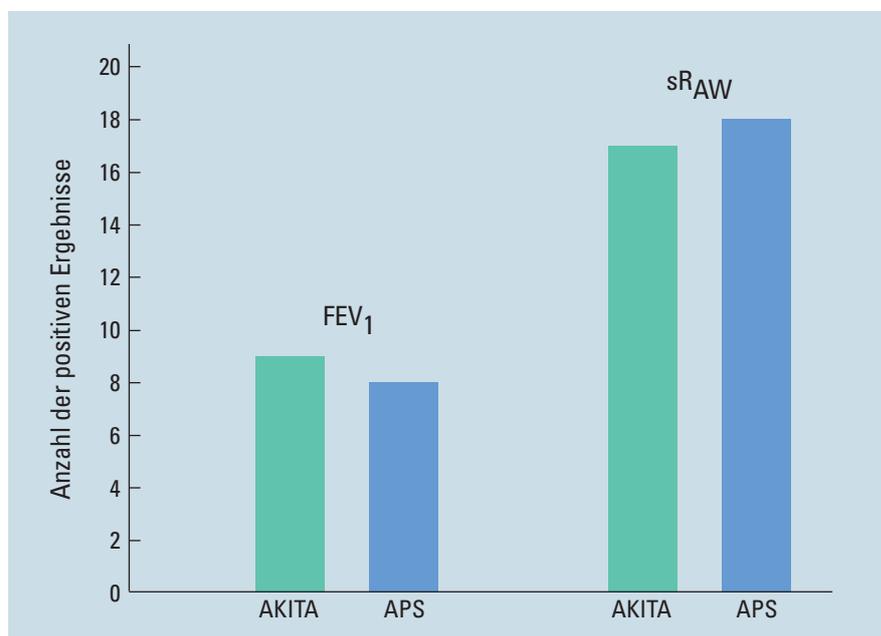


Abbildung 18:
Anzahl der positiven Ergebnisse für FEV₁ und sR_{AW}

Trotz der guten Übereinstimmung der gesamten Häufigkeiten positiver Befunde zeigte sich, dass zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden im Detail Diskrepanzen bestehen: Bei 3 Probanden, die im Hinblick auf einen 20%igen Abfall des FEV_1 mit der AKITA positiv reagierten, wurde mit dem APS ein negatives Ergebnis gefunden; bei 2 Probanden, die mit dem APS ein positives Ergebnis zeigten, war der Test mit der AKITA negativ. Bei nur 25 von 30 Fällen stimmte das Ergebnis (positiv oder negativ) zwischen beiden Methoden überein. Betrachtet man den sR_{AW} , so findet man, dass bei 4 Personen mit positiven AKITA-Befund, ein negatives APS-Ergebnis vorlag, und bei 5 Personen mit positivem APS-Befund war das AKITA-Ergebnis negativ. Bei 21 der 30 Fälle stimmte hier das Ergebnis überein (Tabelle 7).

Proband	AKITA		APS	
	FEV ₁ - Ergebnis	sR _{AW} - Ergebnis	FEV ₁ - Ergebnis	sR _{AW} - Ergebnis
1	-	+	-	-
2	+	+	-	-
3	-	-	-	-
4	-	+	+	+
5	-	-	+	-
6	-	+	-	+
7	+	+	+	+
8	-	-	-	-
9	+	+	-	-
10	-	+	-	-
11	-	-	-	+
12	-	-	-	+
13	-	+	-	+
14	-	-	-	-
15	+	+	+	+
16	-	+	-	+
17	+	+	+	+
18	-	-	-	-
19	-	-	-	+
20	-	+	-	+
21	-	+	-	+
22	-	+	-	+
23	+	-	-	+
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
26	+	+	+	+
27	-	-	-	+
28	-	-	-	-
29	+	+	+	+
30	+	+	+	+

Tabelle 7:

Individuelle Auflistung der Ergebnisse der Provokationstests bei den einzelnen Probanden. Ein grau markiertes, mit "+" bezeichnetes Feld kennzeichnet ein positives Ergebnis.

Bei den Personen, die positiv auf den Provokationstest reagierten, lag die kumulative Methacholin-Dosis für den 20 %igen Abfall des FEV_1 im Mittel bei 489 μg (AKITA) bzw. 415 μg (APS) (Tabelle 8 und Abbildung 19). Auch bei diesem Parameter konnte für die beiden Provokationsmethoden kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Die kumulative Dosis für einen 100 %igen Anstieg des sR_{AW} bestand bei der AKITA aus 351 μg und für das APS bei 325 μg Methacholin. Ebenso wie bei dem FEV_1 -Wert ist auch hierbei keine signifikante Differenz festzustellen (T-Test).

Mittlere kumulative Provokationsdosis bei Personen mit positivem Testergebnis				
	PD20 (μg)		PD100 (μg)	
	mittel	Standard-abweichung	mittel	Standard-abweichung
AKITA	488,67	198,30	350,79	191,82
APS	415,10	107,43	325,11	222,98
p	0,35		0,72	

Tabelle 8: Mittlere kumulative Provokationsdosis, die zu einem 20% Abfall des FEV_1 (PD20) bzw. eines 100%igen Anstieges des sR_{AW} (PD100) bei Personen mit positivem Testergebnis mit beiden Methoden führten; p bezeichnet die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Signifikanz des Gruppenunterschiedes.

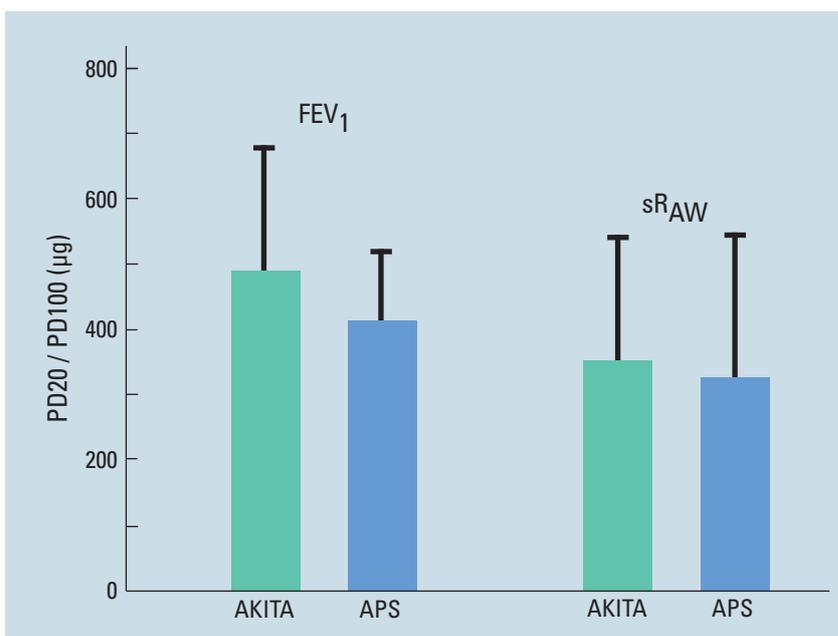


Abbildung 19: PD20/PD100 (μg) für FEV_1 und sR_{AW}

Die Sicherheit der neuen Provokationstechnik mit der AKITA wurde anhand der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und von Blutdruckänderungen im Vergleich zur APS-Methode abgeschätzt.

Nennenswerte Nebenwirkungen, abgesehen von Hustenreiz und leichten Kopfschmerzen, wurden bei dieser Studie bei beiden Methoden nicht beobachtet. Änderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz durch den Provokationstest waren bei beiden Methoden im Mittel vernachlässigbar gering, und statistisch nicht von Null unterscheidbar (T-Test) (Tabelle 9, 10 und Abbildung 20).

		Blutdruck und Pulsfrequenz					
		vor Provokation			nach Provokation		
		Systole (mmHg)	Diastole (mmHg)	Puls (1/min)	Systole (mmHg)	Diastole (mmHg)	Puls (1/min)
AKITA	Mittelwert	123	78	75	121	76	77
	Standardabweichung	17	9	9	17	10	77
APS	Mittelwert	118	75	73	119	77	76
	Standardabweichung	12	8	12	14	8	12

Tabelle 9 (oben):
Blutdruck und Pulsfrequenz vor und nach bronchialer Provokation mit beiden Methoden.

Differenz von Blutdruck und Puls			
	Differenz	Standardabweichung	Signifikanzniveau
Systole	(mmHg)	(mmHg)	
AKITA	-2,27	7,79	0,12
APS	-2,60	23,78	0,55
Diastole	(mmHg)	(mmHg)	
AKITA	-1,50	6,58	0,22
APS	-1,00	16,78	0,75
PULS	(1/min)	(1/min)	
AKITA	1,83	8,91	0,27
APS	-0,10	15,89	0,97

Tabelle 10 (links):
Differenz von Blutdruck und Puls „nach Provokation“ minus „vor Provokation“ für beide Methoden.

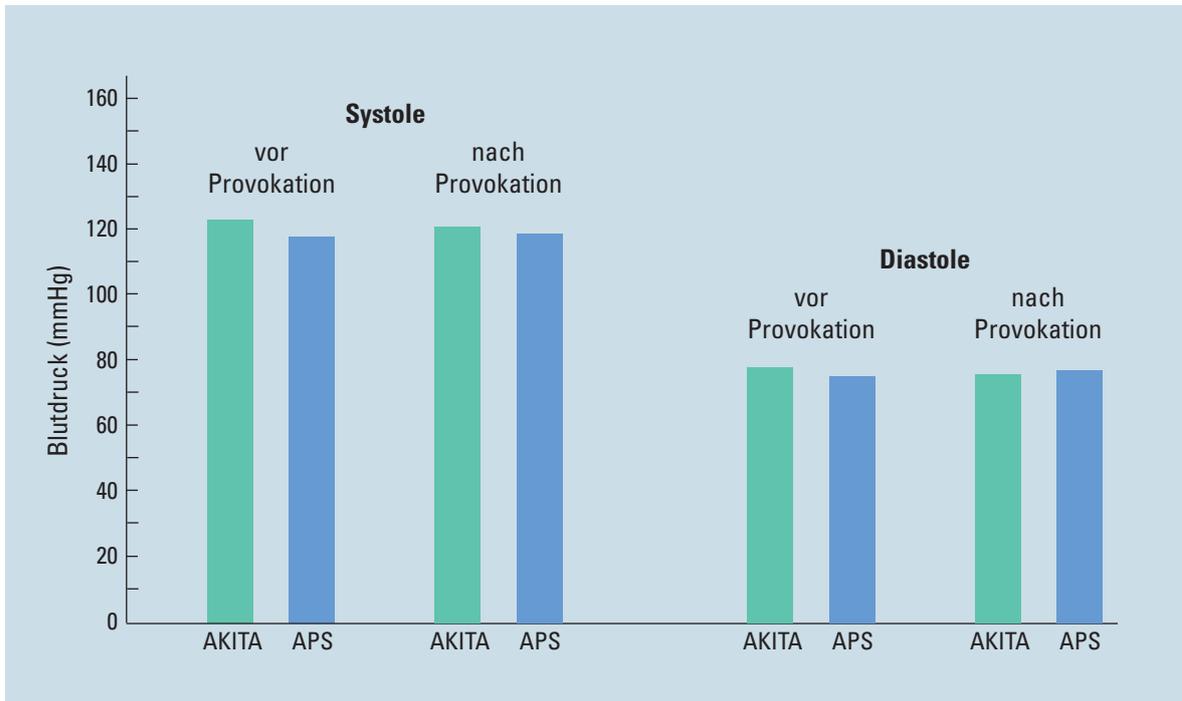


Abbildung 20:
Systolischer und
Diastolischer Blutdruck

7. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es, die Hypothese zu untersuchen, ob es bei Verwendung kontrollierter Inhalation bei bronchialen Provokationstests, wie es bei der AKITA der Fall ist, zu einer höheren Prävalenz positiver Testergebnisse führt, verglichen mit spontaner Inhalation mit dem APS. Diese Hypothese basierte auf der Annahme, dass manche spontanen Atemzüge zu einer Unterdosierung der verwendeten Substanz führen und somit falsch negative Ergebnisse verursachen. Die gesamte Studie ging von der Annahme aus, dass die Prävalenz bronchialer Hyperreagibilität in einer Population mit atopisch erkrankten Personen ungefähr bei 30% liegt [74, 82]. In diesem Fall wäre die Anzahl der positiven Ergebnisse hoch genug, um mögliche Unterschiede zwischen beiden Inhalationstechniken darzustellen.

Diese Annahme stellte sich als richtig heraus: Es konnten ungefähr 30% positive Ergebnisse festgestellt werden.

Jedoch zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Hypothese einer höheren Prävalenz positiver Ergebnisse mit der AKITA nicht bestätigt werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass die beiden untersuchten Methoden zur Durchführung bronchialer Provokationstests mit Methacholin, die etablierte APS-Methode und die neu entwickelte AKITA-Methode, gleichwertig sind. Zwischen beiden Methoden konnten keine Unterschiede gefunden werden: Weder bei der Häufigkeit positiver Befunde, bei der mittleren Provokationsdosis der positiv reagierenden Probanden, noch bei sicherheitsrelevanten Parametern wie Blutdruck und Pulsfrequenz.

Auch die Annahme einer 30% Rate von positiven Testergebnissen in dem gewählten Personenkollektiv, die bei Studienplanung und Fallzahlabeschätzung gemacht wurde, stellte sich als richtig heraus. Allerdings zeigte sich, dass trotz übereinstimmender Prävalenz positiver Befunde, die individuellen Ergebnisse der einzelnen Personen nicht in allen Fällen übereinstimmten. Im Falle des FEV_1 als Indikator für eine positive Reaktion zeigte sich, dass 25 von 30 Ergebnisse übereinstimmten. Im Falle von sR_{AW} waren es sogar nur 21 von 30.

Dieser Befund ist nicht einfach zu verstehen:

- Da zwischen beiden bronchialen Provokationen ein Zeitabstand von bis zu 10 Tagen lag, ist es vorstellbar, dass Änderungen in der individuellen Suszeptibilität gegenüber Methacholin Ursache für eine derartige Diskrepanz waren.
- Auch Unterschiede im Atemmanöver zwischen verschiedenen Personen, die mit dem APS-Gerät möglich sind, können derartige Befunde prinzipiell verursachen. Solche Unterschiede im Atemmanöver können dazu führen, dass einzelne Personen höheren oder geringeren Dosen ausgesetzt waren, als andere Personen. Damit kann es zu „falsch positiven“ oder „falsch negativen“ Ergebnissen kommen.

Dieses Ergebnis verdeutlicht eines der Hauptprobleme der bronchialen Provokation: Das Fehlen eines zuverlässigen „Gold Standards“. Es gibt keine Technik, mit der „wahr positive“ und „wahr negative“ Testergebnisse eindeutig definiert werden können. Die Schwelle für positive Ergebnisse ist letztlich willkürlich. Dies zeigt sich insbesondere darin, dass man, zieht man sR_{AW} als Indikator für ein positives Testergebnis heran, etwa doppelt so viele positive Ergebnisse findet. Da darüber hinaus der diagnostische und prospektive Wert bronchialer Provokationstests kontrovers diskutiert wird [82], können auch schwerlich unangreifbare prospektive Studien entworfen werden, die die Qualität eines Provokationsverfahrens an ihrem prospektiven Wert misst: Weder der Wert des bronchialen Provokationstests als Prädiktor für zukünftiges Asthma, noch sein Wert zur Definition eines Krankheitsschweregrades oder des Inflammationsstatus sind unumstritten, und sind daher als Endpunkte solcher Studien möglicherweise nicht geeignet.

Die Bedeutung der Provokation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So beschreiben Smith et al [82] das Verhältnis von bronchialer Reaktivität und Schwere einer dementsprechenden Erkrankung als nicht aussagekräftig. Auch die Beurteilung bezüglich des Therapie-Ansprechens sei unklar. Es scheint nach Ansicht der Autoren nicht geklärt, was die Hyperreaktivität der Atemwege genau verursacht. Es scheint jedoch neben entzündlichen Geschehen im Rahmen einer bronchialen Hyperreaktivität noch weitere Faktoren zu geben. Laut Smith et al kann demnach Hyperreagibilität der Atemwege unter verschie-

densten Umständen auftreten, und es sind noch weitere Untersuchungen in Hinblick auf das Auftreten von Hyperreaktivität der Atemwege in Zusammenhang mit Asthma oder anderen pulmonalen Erkrankungen notwendig – im Speziellen sollten Faktoren untersucht werden, die zu einer Zunahme bronchialer Hyperreaktivität führen [82].

Die Intensität der bronchialen Hyperreagibilität scheint nicht in direktem Zusammenhang mit rein entzündlichen Geschehen zu stehen. So sind auch Chapman et al [24] der Meinung, dass eine Entzündungshemmung nicht notwendigerweise eine vorhandene Hyperreagibilität reduziert oder Asthma sogar heilt.

In menschlichen Atemwegen existiert ein großes Spektrum von bronchialer Reaktivität. Angefangen bei hochsensitiven Reaktionen bis zu Antworten, die kaum detektierbar sind. Hierbei muss laut Yan und Sterk [85, 93] ein Punkt gefunden werden, der oberhalb einer normalen Antwort liegt, und somit eine pathologische Hyperreaktivität festlegt.

Hinzu kommt, dass die Hyperreaktivität durch verschiedene Krankheitsspezifitäten wie bei COPD, Zigarettenrauch, als auch durch eine Prädisposition bei Atopikern beeinflusst wird. Unter erwachsenen Atopikern wird beispielsweise bei 10 - 40% eine Hyperreagibilität beschrieben, bei Kindern sogar bei bis zu 80% [9, 13, 27, 77].

Obwohl die bronchiale Hyperreagibilität traditionell mit Asthma verbunden wird, werden diese Hyperreaktivitäten unter vielen anderen Bedingungen gefunden. So ist die Verwendung dieser Hyperreaktivität zur Bestätigung der Diagnose Asthma sehr fraglich [20, 30, 65, 71].

Um die Bedeutung der bronchialen Hyperreagibilität und deren Zusammenhang mit Asthma, anderen Lungenerkrankungen und Faktoren, die zu einer erhöhten bronchialen Reaktivität führen, besser verstehen oder vorhersagen zu können, werden noch einige Studien in der Zukunft gebraucht.

Auch wir haben beschrieben, dass zahlreiche Faktoren eine Hyperreaktivität beeinflussen. Zudem war uns bewusst, dass wegen der hohen Sensitivität und wegen des hohen negativen prädiktiven Wertes für die Diagnose eines Asthmas bronchiale die Provokationstests besonders zum Ausschluss eines Asthmas geeignet sind [7, 21, 25, 26]. Uns ging es jedoch darum, einen Vergleich zwischen den beiden Geräten AKITA und APS

zu ziehen, und mit Hilfe der bronchialen Hyperreagibilität eine frühzeitige Reaktion der Atemwege aufzuzeigen. Dabei sind wir davon ausgegangen, dass durch die kontrollierte Inhalation bei der AKITA eine frühere Reaktion durch einen Abfall des FEV_1 oder Anstieg des sR_{AW} auftritt, als bei einer herkömmlichen Methode durch das APS-Gerät. Dies hat sich, wie bereits beschrieben, nicht bestätigt.

Aufgrund dieser Problematik ist es sicherlich nicht sinnvoll, die in dieser Studie gefundenen Diskrepanzen zwischen beiden Provokationsmethoden zu hoch zu bewerten. Allein die Tatsache, dass beide Methoden zur selben Prävalenz von positiven Befunden führen, kann als Hinweis gewertet werden, dass auch die Provokation mit der AKITA für eine Anwendung in der klinischen Praxis geeignet ist.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie spiegelt sich in der Tatsache, dass etwa doppelt so viele Probanden mit einem 100%igen Anstieg des sR_{AW} reagierten, als mit einem 20%igen Abfall des FEV_1 . Dabei ist es interessant zu bemerken, dass bei einigen Personen, die eine deutliche Zunahme des sR_{AW} zeigten, keinerlei Veränderung des FEV_1 zu beobachten war. Dieser Befund macht deutlich, dass beide Messgrößen deutlich verschiedene Aspekte der Lungenmechanik widerspiegeln, und eher komplementäre als redundante Informationen liefern.

Während der sR_{AW} bei Ruheatmung gemessen wird, und vom statischen Kaliber auch kleiner Atemwege beeinflusst wird, spiegelt der FEV_1 , gemessen bei forcierter Expiration, auch beim gesunden Probanden zum Teil die elastischen Eigenschaften kleiner Atemwege (expiratorischer Kollaps), weniger jedoch deren Kaliber, wider. Zudem agiert der FEV_1 -Wert empfindlicher auf Veränderungen der größeren Atemwege, verglichen mit Kaliberschwankungen der kleineren Atemwege. Deshalb ist die Wahrscheinlichkeit auch sehr groß, dass bei einer Bronchokonstriktion der kleineren Atemwege die Änderung des FEV_1 -Wertes durch deren strömungsbedingten Kollaps maskiert wird. Da der sR_{AW} während der Ruheatmung gemessen wird, ist ein expiratorischer Kollaps unwesentlich und es können sogar kleine Kaliberänderungen in kleineren Bronchien durch einen ansteigenden sR_{AW} gemessen werden.

Damit könnte spekuliert werden, dass der Ort der induzierten Obstruktion bei bronchialer Provokation bei FEV_1 -Respondern und sR_{AW} -Respondern unterschiedlich

voneinander ist. Bei Personen, bei denen die Bronchokonstriktion eher im zentralen Bereich verursacht wurde, ist der FEV_1 -Wert sensitiv genug, um diese Änderungen aufzudecken. Findet die Konstriktion durch Methacholin hingegen eher in der Peripherie statt, zum Beispiel aufgrund von unterschiedlicher Deposition, so ist nur der sR_{AW} empfindlich genug, um diese zu entdecken.

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die beiden untersuchten Methoden zur Durchführung bronchialer Provokationstests mit Methacholin, die APS-Methode und die AKITA-Methode, im Hinblick auf Prävalenz positiver Ergebnisse, mittlerer Provokationsdosis bei Respondern, Blutdruck- und Pulsfrequenz-Änderung, sowie dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen gleichwertig sind.

Damit kann die Methode der bronchialen Provokation mit kontrollierter Inhalation als für die klinische Praxis geeignet eingeschätzt werden.

Zudem stellte sich heraus, dass der sR_{AW} -, verglichen mit dem FEV_1 -Wert, ein viel sensitiverer Wert in Bezug auf die durch Methacholin verursachte Atemwegsobstruktion ist.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die bronchiale Hyperreagibilität gegenüber unspezifischer Provokation, kalter Luft oder Anstrengung findet man bei einer Reihe von Personengruppen [82, 48, 85, 29]: Bei Patienten mit Asthma bronchiale, COPD, bei Atopikern, aber auch bei gesunden Personen, die Umwelttoxinen oder viralen Belastungen ausgesetzt sind.

Ein bronchialer Provokationstest wird meist durchgeführt, um bei Patienten mit unklaren Atemwegssymptomen zusätzliche Hinweise auf Asthma bronchiale zu erlangen [82, 48]. Außerdem ist der unspezifische bronchiale Provokationstest geeignet, den Verlauf der Asthma-Erkrankung unter Therapie zu dokumentieren [48]. Es gibt eine Vielzahl von Techniken, mit denen ein inhalativer Provokationstest durchgeführt werden kann.

Seit einigen Jahren wird ein neues Konzept zur Verabreichung pharmazeutischer Aerosole wissenschaftlich untersucht: Das Konzept kontrollierter Inhalation [16]. Dieses Konzept beruht auf der Beobachtung, dass die Dosisvariabilität bei der Verabreichung inhalierter Medikamente zu einem hohen Prozentsatz auf Unterschieden im Atemmanöver beruht. Diese Variabilität kann signifikant reduziert werden, wenn das Atemmanöver kontrolliert und optimiert wird.

Die Verwendung von kontrollierten, optimierten und standardisierten Atemmanövern bei der Inhalation von Medikamenten zeichnet sich durch eine hohe Dosis-Reproduzierbarkeit aus, die auch bei der Durchführung von bronchialen Provokationstests von Vorteil sein kann.

Bevor ein Einsatz des AKITA-Gerätes (Apparatur zur kontrollierten Inhalation therapeutischer Aerosole) für bronchiale Provokationstests erwogen werden kann, ist es notwendig, diese Methode mit einer etablierten Methode zu vergleichen und zu validieren. In der vorliegenden Studie wurde die bronchiale Provokation mit Methacholin mit zwei verschiedenen Inhalationsgeräten durchgeführt und die Ergebnisse verglichen. Bei den Inhalationsgeräten handelte es sich um das konventionelle Viasys-Jäger-Aerosolprovokationssystem (APS-Methode) und um die Apparatur zur kontrollierten Inhalation therapeutischer Aerosole (AKITA-Methode).

Untersucht wurden 30 Probanden mit Atopie-Anamnese, jedoch ohne Hinweis auf bestehendes Asthma.

In einem cross-over Design wurde je ein bronchialer Provokationstest mit Methacholin und dem Viasys-Jäger-APS sowie mit kontrollierter Inhalation (AKITA-System: Vorgegebenes Inhalationsvolumen und -fluss) durchgeführt.

Gemessen wurde die Häufigkeit positiver Befunde im Studienkollektiv, wobei „positiv“ entweder als 20%iger Abfall des FEV_1 , oder als 100%iger Anstieg des sR_{AW} definiert war.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz positiver Testergebnisse zwischen beiden Methoden. Bezogen auf den FEV_1 -Wert reagierten mit dem APS-Gerät 8 Probanden positiv, mit der AKITA 9 Probanden. Der spezifische Widerstand sR_{AW} erhöhte sich nach Inhalation mit dem APS-Gerät bei 18 Probanden, nach Inhalation mit der AKITA bei 17 Probanden. Es reagierten folglich bei beiden Messmethoden erheblich mehr Personen mit einem 100%igen Anstieg des sR_{AW} , als mit einem Abfall des FEV_1 . Allerdings hat sich gezeigt, dass zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden Diskrepanzen bestehen. Nur in 25 (sR_{AW} : 21) von 30 Fällen stimmte das Ergebnis (positiv oder negativ) zwischen beiden Methoden tatsächlich überein, während 5 (sR_{AW} : 9) Probanden jeweils nur in einer der beiden Testmethoden ein positives Ergebnis zeigten.

Obwohl die erwartete Überlegenheit der AKITA in der vorliegenden Studie somit nicht gezeigt werden konnte, kann zumindest gefolgert werden, dass das AKITA-System mit kontrollierten Inhalationen von Methacholin eine Alternative zum APS-System darstellt und für die Provokation in der klinischen Praxis hervorragend geeignet ist.

9. LITERATUR

- 1 Aas K. Heterogeneity of bronchial asthma. Subpopulation- or different stages of disease. *Allergy*.1981;36:3.
- 2 Alonzo TA, Pepe MS, Moskowitz CS. Sample size calculations for comparative studies of medical tests for detecting presence of disease. *Stat Med*. 2002;21:835-852.
- 3 American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standard for Nontuberculous Diseases: Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev resp Dis*.1962;85: 762.
- 4 Ammon J, Marek W, Baur X. Erstellung eines Normalkollektivs für den Methacholin-Provokationstest. *Atemw Lungenkrh*. 1993;19:303-304.
- 5 Arbeitskreis „Inhalative Provokationstests“: Standardisierung der inhalativen Provokation zur Messung der unspezifischen bronchialen Reagibilität mit einer Reservoirmethode: Praktische Anleitungen. *Pneumologie*. 1991;647-650.
- 6 Asperen van P, Mellis CM, South RT. Bronchial reactivity in cystic fibrosis with normal pulmonary function. *Am J Dis Child*. 1981;135:815-819.
- 7 Backer V, Groth S, Dirksen A, et al. Sensitivity and specificity of the histamine challenge test for the diagnosis of asthma in an unselected sample of children and adolescents. *Eur Respir J*. 1991;4:1093-1100.
- 8 Bahous J, Cartier A, Quimet G, Pineau L, Malo JL. Nonallergy bronchial hyperexcitability in chronic bronchitis. *AM Rev Respir Dis*.1984; 220:216-220.
- 9 Barker AF, Hirshman CA, D'Silva R, Hanifin JM. Airway responsiveness in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:780-783.
- 10 Becklake MR, Permutt S. Evaluation of tests of lung function for screening for early detection of chronic obstructive lung disease. In: *Macklem PT, Permutt SM*. The lung in the transition between health and disease. *Dekker*, New York 1979.

- 11 Birnie D, Schatzberg GWS, Hop WCJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebijn KF. Does the outcome of the tidal breathing and dosimeter methods of assessing bronchial responsiveness in children with asthma depend on age? *Thorax*. 1990;45:199-202.
- 12 Boushey HA, Holtzmann MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:389-413.
- 13 Braman SS, Burrows AA, DeCotiis BA, et al. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. *Chest*. 1987;91:671-674.
- 14 Brand P, Beckmann H, Enriquez MM, et al. Peripheral Deposition of α 1-Protease Inhibitor Using Commercial Inhalation Devices. *Eur Resp J*. 2003;22: 263-267.
- 15 Brand P, Enriquez MM, Meyer T, Scheuch G, Weber N. Neue Strategien zur kontrollierten Inhalation von α 1-Antitrypsin. *Pneumologie*. 2003; 57:153-158.
- 16 Brand P, Friemel I, Meyer T, Schulz H, Heyder J, Häußinger K. Total deposition of therapeutic particles during spontaneous and controlled inhalations. *J Pharmaceut Sci*. 2000; 89:724-731.
- 17 Brand P, Meyer T, Häussermann S, et al. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med*. 2005;18:45-54.
- 18 Brand P, Scheuch G. Physikalische Grundlagen der Aerosolmedizin. *Atemw Lungenkrkh*. 2005;7:331-341.
- 19 Brand P, Häussermann S, Meyer T, Scheuch G. Inhalationstherapie und Aerosolmedizin, Geschichte und Bedeutung der Aerosole. *Inamed*. 2004;1:1-66.
- 20 Britton J, Tattersfield AE. Does measurement of bronchial hyperreactivity help in the clinical diagnosis of asthma? *Eur J Resp Dis*. 1986;68:233-238.
- 21 Britton J. Is hyperreactivity the same as asthma? *Eur Respir J*. 1988;1:478-479.
- 22 Byron PR, Patton JS. Drug delivery via the respiratorial tract. *J Aerosol Med*. 1993;7:49- 57.
- 23 Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison Da, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56:323-327.

- 24 Chapman ID, Foster A, Morley J. The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:168-171.
- 25 Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway responsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:497-500.
- 26 Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:23-30.
- 27 Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy*. 1984;53:26-29.
- 28 Cockcroft DW, Kilian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977;7:235-243.
- 29 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309-29.
- 30 Dales RE, Ernst P, Hanley JA, et al. Prediction of airway reactivity from responses to a standardized respiratory symptom questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:817-821.
- 31 Dautrebande L, Philippot E. Crise d'asthme expérimental par aérosols de carbaminoylcholine chez l'homme, traitée par dispersat de phénylaminopropane. Étude de l'aciton sur la respiration de ses substances par la détermination du volume respiratoire utile. *Presse Méd*. 1941;49:942-946.
- 32 Davis PB, Kaliner M. Autonomic nervous system abnormalities in cystic fibrosis. *J Chron Dis*. 1983;36:269-275.
- 33 Dessanges JF. A History of nebulization. *J Aerosol Med*. 2001;14:65-71.
- 34 Eiser NM, Mills L, McRae KD, Snashall PD, Guz A. Histamine receptors in normal human bronchi. *Clin Sci*. 1980;58:537.
- 35 Eltschka R, App E, Köhler D, Popov T, Matthys H. Aersoldepositions muster beim unspezifischen bronchialen Provokationstest: Nuklearmedizinische Untersuchung zur Quantifizierung. *Pneumologie*. 1991;45:654-658.

- 36 Fish JE, Rosenthal RR, Batra G, Menkes H, Summer W, Permutt S, Norman P. Airway responses to methacholine in allergic and nonallergic subjects. *Am Rev resp Dis.* 1976;113:579.
- 37 Fischer JG, Klein G, Rühle KH, Matthys H. Spirometrie und Flussvolumenkurve. *Atemw Lungenkrkh.* 1980;6:346.
- 38 Gerard JW, Cockcroft DW, Mink JT, Cotton DJ, Poonawala R, Dosman JA. Increased nonspecific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122:577-581.
- 39 Gonsidor E, Henzgen M, Jörres RA, Kroidl RF, Merget R, Riffelmann FW, Wallenstein G. Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen. *Pneumologie.* 2002;56:187-198.
- 40 Griese M, Ramakers J, Krasselt A, et al. Improvement of alveolar glutathione and lung function but not oxidative state in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):822-8.
- 41 Hendrick DJ, Fabbri LM, Hughes JM, Banks DE, Barkman HW, Connolly MJ, Jones RN, Weill H. Modification of the methacholine inhalation tests and its epidemiologic use in polyurethane workers. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:600-604.
- 42 Herrmann H. Bronchiale Hyperreaktivität und Krankheitsrisiko. Ergebnisse einer epidemiologischen Longitudinalstudie. *Prax Klin Pneumol.* 1983;39:670-675.
- 43 Itoh H, Ishii Y, Maeda H, et al. Clinical observations of aerosol deposition in patients with airway obstruction. *Chest.* 1981;80:837-840.
- 44 Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE: Histamine and methacholine inhalation tests: tidal breathing method. Laboratory procedure and standardisation. *AB Draco*, Lund, Sweden; 1991.
- 45 Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax.* 1978;33:705-710.
- 46 Juniper EF, Syty- Golda M, Hargreave FE. Histamine inhalation tests: inhalation via a face mask versus a valve box with mouthpiece. *Thorax.* 1984;39:556-557.
- 47 Klein G, Matthys H. Bronchiale Hyperreagibilität, Nachweismethoden mit pharmakologischen Substanzen, *Prax Klin Pneumol.* 1986;40:156-166.

- 48 Klein G, et al. Empfehlungen zur Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Med Klin.* 1997;92(8):458-463.
- 49 Klein G, et al. Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Pneumologie.* 1998;52:214-220.
- 50 Klein G, Wagner- Heck M, Zinn CG. Inhalativer Carbachol-Provokationstest mit einer Reservoirmethode – 4-Stufen Test zur Überprüfung der bronchialen Hyperreagibilität. *Pneumologie.* 1991;45:679-683.
- 51 Knoch M, Wunderlich E, Köhler D. Performance reproducibility of an aerosol delivery system for bronchial challenge tests. *Europ Resp.J.* 1995;8:104s.
- 52 Köhler D. Aerosolized Heparin. *J Aerosol Med.* 1994;7:307-314.
- 53 Köhler D. Systemic therapy with aerosols. *Elsevier.* 1993.
- 54 Köhler D. Problematik zur dosisgenauen Inhalation, dargestellt am Beispiel des Pari-Provokationsgerätes I. *Pneumologie.* 1991;45:659-669.
- 55 Kropp J, Wencker M, Hotze A, et al. Inhalation of α_1 -protease inhibitor: toward a new therapeutic concept of α_1 -protease inhibitor deficiency? *J Nucl Med.* 2001;42:744-751.
- 56 Kühr J, Jung K. Klinische und epidemiologische Anwendung von Carbachol zur Testung der bronchialen Reagibilität im Schulalter. *Pneumologie.* 1991;45:700-703.
- 57 Lindemann H. Histamin-Provokationstest bei Kindern. *Pneumologie.* 1991;45:695-699.
- 58 Matthys H, Knoch M, Eltschka R. A new aerosol device for bronchial provocation tests. *Respiration.* 1993;60:343-350.
- 59 McCarthy DS, Craig DB, Cherniack, RM. Intraindividual variability in maximal expiratory flow-volume and closing volume in asymptomatic subjects. *Am Rev resp Dis.* 1975;112:407.
- 60 McFadden ER. Hypothesis: exercised induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet.* 1990;1:880-883.

- 61 Meyer T, Müllinger B, Sommerer K, Scheuch G. Pulmonary deposition of monodisperse aerosols in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental Lung Research*. 2003;29:475-484.
- 62 Michoud MC, Ghezzi H, Amoyt R. A comparison of pulmonary function tests used for bronchial challenges. *Bull Europ Physiopath Resp*. 1982;18:609.
- 63 Mitchell I, Corey M, Woenne R, Krastius JR, Levison H. Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma. *J Pediatr*. 1978;93:744-748.
- 64 Mohorn M, Schäfer R. Technische Aspekte beim Pari Provokationstest I. *Pneumologie*. 1991;45:651-653.
- 65 Mortagy AK, Howell JBL, Waters WE. Respiratory symptoms and bronchial reactivity: identification of a syndrome and its relation to asthma. *Br Med J*. 1986; 293:525-529.
- 66 National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J*. 1992;5:601.
- 67 Nerbrink O. A history of the development of therapy by jet nebulization. Dordrech, Boston, London: *Kluwer Academic Publishers*, 2003.
- 68 Nowak D, Magnussen H. Das überempfindliche Bronchialsystem- Bedeutung für die Prognose und Progressionshemmung chronisch-obstruktiver Atemwegskrankheiten. *Internist*. 1993;34:294-299.
- 69 Orehek J, Gayrard P. Les tests de provocation bronchique non-spécifiques dans l'asthme. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1976;12:565-598.
- 70 Palmes ED, Wang CS, Goldring RM, Altshuler B. Effect of depth of inhalation on aerosol persistence during breath holding. *J appl Physiol*. 1973;34:356.
- 71 Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, et al. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1990;47:138-142.
- 72 Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, Shannon HS. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into human lung. *Thorax*. 1977;32:194.
- 73 Pelzer AM, Thompson LM. Body plethysmographic measurement of airway conductance in obstructive pulmonary disease. *Am Rev resp Dis*. 1969;99:194.

- 74 Prieto L, Berto JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1994;72(6):534-9.
- 75 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests European community for steel and coal. *Eur Respir J*. 1993;6(16):5-40.
- 76 Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:195-199.
- 77 Salob SP, Lavery A, Atherton DJ. Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1993;91:13-16.
- 78 Scheuch G, Meyer T, Müllinger B, et al. Controlled inhalation improves peripheral lung deposition. *J Aerosol Med*. 2001;14:388.
- 79 Scheuch G. Die Partikelgröße, der wichtigste Parameter für die Inhalierbarkeit und Deposition von Aerosolteilchen. In: G.Scheuch (Hrsg.): *Aerosole in der Inhalationstherapie- Grundlagen und Anwendung*. Gemünden, 1997, Dustri- Verlag ISBN 3-87185-273-2.
- 80 Schmitz-Schumann MA, Markendorf A, Virchow C, Jr. Erfahrungen mit dem modifizierten inhalativen Provokationstest mit Histamin nach Cockcroft unter Verwendung des Pari-Provokationstest I. *Pneumologie*. 1991;45:670-673.
- 81 Schulz H, Brand P, Heyder J. Particle deposition in the respiratory tract. In: Gehr P, Heyder J (Hrsg): *Particle- lung interactions*. New York, Basel. Dekker, 2000;229-290.
- 82 Smith L, McFadden ER, Jr. Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74(6):454-69.
- 83 Smith SJ, Berstein JA. Therapeutic uses of lung aerosols. New York; Basel; Hong Kong; Marcel Dekker, 1996.
- 84 Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:272-277.
- 85 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway Responsiveness: Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J*. 1993;6:53-83.

- 86 Strohl KP, O'Cain CF, Ingram RH, Jr, Yanta MA, Kaplan WD, McFadden ER, Jr. Inhalation patterns and predominant site of bronchoconstriction in healthy subjects. *J appl Physiol.* 1981;50:575.
- 87 Svartengren M, Svartengren K, Aghaie F, et al. Lung deposition and extremely slow inhalations of particles. Limited effect of induced airway obstruction. *EXP Lung Res.* 1999;25:353-366.
- 88 Sweeny TD, Brain JD, Leavit SA, et al. Emphysema alters the deposition pattern of inhaled particles in hamsters. *Am J Pathol.* 1987;128:19-28.
- 89 Tiffeneau R. Sur l'emploi des aérosols en thérapeutique. *Bull Acad Med.* 1942;106:334-335.
- 90 Tiffeneau R, Beauvallet M. Bronchoconstriction par aérosols acétylcholiniques. Test pour la mesure de l'insuffisance respiratoire. *Bull Soc Med Hop Paris.* 1945;65:107-108.
- 91 Tiffeneau R, in *Semaine des Hôpitaux de Paris* 1947; no.27,p.5.
- 92 Voshaar T, Haidl P, Kohlhäufel M, Scheuch G. Therapie mit Aerosolen, *Uni-Med 2005* ISBN 3-89599-757-9.
- 93 Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax.* 1983;38:55-61.
- 94 Zedda D, Sartorelli E. Variability of plethysmographic measurements of airway resistance during the day in normal subjects and in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis. *Respiration.* 1971;28:158.

10. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. K. Häußinger danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die mir gewährte Unterstützung.

Weiterhin danke ich insbesondere Herrn Dr. P. Brand für seine hilfreiche und unermüdliche Betreuung sowie für zahlreiche wertvolle Anregungen bei dieser Arbeit.

Ich bedanke mich beim gesamten Inamed Team, vor allem aber bei Christiane Herpich, Dörte Tesch, Dr. T. Meyer, Dr. S. Häußermann und Christoph Vollertsen für die gute Zusammenarbeit und die hilfreiche Unterstützung.

Auch dem Ärzteteam der Asklepios-Kliniken München-Gauting (Herrn PD. Dr. M. Kohlhäufel und Frau Dr. A. Michel) gilt mein Dank.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. G. Scheuch bedanken, ohne dessen Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Grafik-Designerin Frau C. Lohner bedanken, die die grafische Gestaltung meiner Arbeit angeleitet hat.

CURRICULUM VITAE CLAUDIA WENZEL

P E R S Ö N L I C H E D A T E N

Name	Claudia Margarete Susanne Wenzel
Geburtsdatum	09.12.1979
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Religion	evangelisch
Eltern	Dr. Gerald Wenzel, Apotheker für klinische Pharmazie und Apotheker für Arzneimittelinformation Carola Wenzel, Apothekerin für Offizinpharmazie
Familienstand	ledig
Adresse	Thürheimstraße 3 b, 82152 Planegg

SCHULAUSBILDUNG

- 09/1986-07/1990 Volksschule Krailling
- 09/1990-07/1999 Feodor-Lynen-Gymnasium, Planegg
25. Juni 1999 Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife

STUDIUM DER HUMANMEDIZIN

- 2000-2007 Ludwig-Maximilians-Universität, München
04. September 2002 Ärztliche Vorprüfung
28. August 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12. September 2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11. April 2007 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19. April 2007 Approbation

PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

11/1998	Diabeteschulung, Universitätsklinik München
10/1999	Krankenpflegepraktikum Urologie, Urologische Klinik Planegg
02/2000	Krankenpflegepraktikum Chirurgie, Wolfart-Klinik Gräfelfing
02/2003	Famulatur Gynäkologie, Praxis Drs. Leiffels-Fischer/Schulze, München
02/2004	Famulatur Innere Medizin/Pneumologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting
09/2004	Famulatur Innere Medizin, Internistische Praxis Drs. Aulehner/Clemm, Krailling
03/2005	Famulatur Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, AKH, Wien, Österreich
04/2006-03/2007	Praktisches Jahr
	Pädiatrie: Dr. von Haunersches Kinderspital, München
	Chirurgie: Viszeralchirurgie, Klinikum Großhadern, Thoraxchirurgie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting
	Innere Medizin: Klinikum Starnberg

DISSERTATION

Seit 03/2004	bei Prof. Dr. Karl Häussinger, Pneumologie/Innere Medizin, Asklepios Fachkliniken München-Gauting Thema: „Die unspezifische bronchiale Provokation mit Methacholin-Vergleich der Aerosol-Bolus-Methode mit einer neu entwickelten Methode der kontrollierten Inhalation“
--------------	---

A K T I V I T Ä T E N

1993-2007	private Kinderbetreuung
1997-2004	ehrenamtlich Jugendleiter bei der evangelischen Kirche
1997-2000 und 2001-2006	Nebentätigkeit im Pharmakonzern Sanacorp, Planegg
Seit 1999	ehrenamtliche Tätigkeit beim Bayerischen Roten Kreuz als Sanitäterin
2000-2006	Nebentätigkeit als Aushilfe im „Neugeborenenzimmer“, Sitzwache und Aushilfe auf der Station in der Wolfart-Klinik, Gräfelfing
11/05-03/06	Nebentätigkeit in der internistischen Praxis Drs. Aulehner/Clemm, Krailling
Seit 05/2007	ehrenamtliche Tätigkeit beim Bayerischen Roten Kreuz als Ärztin
07/07-09/07	Assistenzärztin im Klinikum Grosshadern, Neonatologie der Frauenklinik, Marchioninstrasse 15, 81377 München
Seit 01.11.2007	Assistenzärztin im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Pädiatrie, Lindwurmstrasse 4, 80337 München

12. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Diese Dissertation wurde selbsständig und ohne unerlaubte Hilfen angefertigt.

München, den 16.10.2007

Claudia Margarete Susanne Wenzel

Dissertation eingereicht am: 16.10.2007

13. ANHANG

13.1. INFORMATION FÜR STUDIENTEILNEHMER

13.2. SOURCE-PROTOKOL AKITA-002-PROVO

In Zusammenarbeit mit:

GSF – Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit
Institut für Inhalationsbiologie
Robert-Koch-Allee 29
82131 Gauting

Asklepios Fachkliniken Mün-
chen Gauting
Zentrum für Pneumologie und
Thoraxchirurgie
Robert-Koch-Allee 2
82131 Gauting

Information für Studienteilnehmer

Studie: AKITA 002-Provo

Titel: Empfindlichkeit konventioneller bronchialer Provokationstests mit Methacholin im Vergleich zur kontrollierten Inhalation.

Prüfarzt: Dr. T. Meyer (Leiter)

Prüfzentrum: Institut für Aerosol Medizin GmbH
Robert-Koch-Allee 29
82131 Gauting
Deutschland

Die nachfolgende Information für Studienteilnehmer beschreibt die klinische Studie sowie Ihre Aufgaben und Rechte als Teilnehmer. Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch und wenden Sie sich ruhig an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zum Text oder zur Studie haben. Ihr Arzt wird sie Ihnen gerne beantworten.

_____ Initialen des Patienten

Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,
Sehr geehrter Studienteilnehmer,

Bei der Diagnose von Lungenerkrankungen stellt der bronchiale Provokationstest ein unverzichtbares Hilfsmittel dar. Bei diesem Test werden oft pharmakologische Substanzen inhaliert, die von der gesunden Lunge problemlos toleriert werden, bei Personen mit sogenannter "bronchialer Hyperreagibilität " jedoch eine vorübergehende Verengung der Bronchien hervorrufen. Die Erkennung der bronchialen Hyperreagibilität ist deshalb wichtig, weil sie einen wichtigen Hinweis auf eine Asthma-Erkrankung gibt. Im Verlauf der Behandlung solcher Erkrankungen kann man darüber hinaus die Wirksamkeit der verabreichten Medikamente anhand wiederholter Provokationstests kontrollieren.

Allerdings haben bronchiale Provokationstests, wie sie heute üblicherweise durchgeführt werden, einige Nachteile. So ist vermutlich das Ergebnis des Tests davon abhängig, wie der Patient bei der Provokation inhaliert, ob er schnell oder langsam, tief oder flach atmet. Seit einiger Zeit steht nun ein neues Inhalationsgerät (AKITA®) zur Verfügung, das es erlaubt, Inhalationen mit kontrolliertem Atemmanöver (Inhalationstiefe, Inhalationsgeschwindigkeit) durchzuführen. Es wird vermutet, dass es möglich ist, mit diesem Gerät bronchiale Provokationen mit besserer Reproduzierbarkeit durchzuführen und damit zu verhindern, dass eine vorliegende bronchiale Hyperreagibilität aufgrund von Fehlern bei der Inhalation nicht erkannt wird.

In der vorliegenden klinischen Studie sollen freiwillige Personen mit einer bekannten allergischen Erkrankung (Heuschnupfen, allergisches Ekzem etc.) mit der in der Klinik üblichen Methode sowie mit der AKITA®-Methode provoziert werden, und es soll überprüft werden, ob die vermuteten Unterschiede zwischen beiden Methoden tatsächlich beobachtet werden können.

Um welches Medikament handelt es sich?

Das zur Durchführung der bronchialen Provokation verwendete Medikament heißt 'Methacholin' und ist eine Substanz, die durch ihre Wirkung auf die Bronchialmuskulatur

latur eine bronchialverengende Wirkung hat. Methacholin wird weltweit zur Durchführung derartiger Tests eingesetzt und es liegen Empfehlungen der großen internationalen Facharztverbände vor, die ihren Einsatz befürworten.

Bedingungen für die Studienteilnahme

Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie mindestens 18 Jahre alt sind und an einer allergischen Erkrankung wie Heuschnupfen oder allergischem Ekzem leiden und Nichtraucher sind. Nicht teilnehmen dürfen Sie, wenn bei Ihnen eine Lungenerkrankung wie Asthma oder chronisch obstruktive Bronchitis bekannt ist, wenn Sie eine andere schwere Erkrankung haben oder wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Ablauf der Studie

Zum Vergleich der beiden Methoden wird an zwei verschiedenen Besuchen, die mindestens 3 Tage auseinander liegen, jeweils ein Test mit einer der beiden Methoden durchgeführt. Dabei wird jeweils Methacholin in steigender Konzentration mit einem der beiden Inhalationsgeräte inhaliert und anschließend die Lungenfunktion gemessen. Dieser Vorgang wird maximal 5 mal wiederholt. Kommt es bei Ihnen zu einem Abfall der Lungenfunktion um mehr als 20%, dann wird die Provokation abgebrochen und Sie erhalten ein inhalatives Medikament, dass die Verengung der Bronchien sofort wieder rückgängig macht. Im einzelnen sind die folgenden Untersuchungen geplant:

Besuch 1: Einschlussuntersuchung

- Sie werden über Studienziel und –Ablauf ausführlich aufgeklärt.
- Es wird eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt.
- Ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie wird festgestellt.
- Es wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt.
- Bei weiblichen Teilnehmern wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

- Es wird zufällig ausgewählt in welcher Reihenfolge die beiden Geräte bei Ihnen eingesetzt werden

Besuch 2

- Ihre Ausgangs-Lungenfunktion wird gemessen.
- Puls und Blutdruck werden gemessen
- Eine bronchiale Provokation mit einem der beiden Geräte wird durchgeführt.
- Puls und Blutdruck werden erneut gemessen

Besuch 3

- Ihre Ausgangs-Lungenfunktion wird gemessen.
- Puls und Blutdruck werden gemessen
- Eine bronchiale Provokation wird mit dem jeweils anderen Gerät durchgeführt.
- Puls und Blutdruck werden erneut gemessen.
- Es wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Die Studie dauert also ca. 10 Tage. Eine Nachbeobachtung nach Besuch 3 ist nicht notwendig und daher nicht vorgesehen.

Risiken und persönliche Einschränkungen während der Studie

Die Durchführung der bronchialen Provokation ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit keinem Risiko für Sie verbunden. Wenn Sie ein hyperreagibles Bronchialsystem haben, was bei Personen mit allergischen Erkrankungen mit 30%iger Wahrscheinlichkeit der Fall ist, wird es zu einer Verengung des Bronchialsystems kommen, die aber durch Anwendung bronchialerweiternder Medikamente schnell behoben werden kann. Die bronchiale Provokation wird durch qualifiziertes Personal durchgeführt. Ein Arzt ist immer in Rufbereitschaft. Sollte es unerwartet zu schwerwiegenden

den Komplikationen kommen, stehen die Infrastrukturen einer großen Lungenfachklinik direkt zur Verfügung. Neben der bronchialen Verengung kann es durch Inhalation von Methacholin zu einer Reizung des Kehlkopfes, zu Atemnot und Husten kommen. Außerdem kann Schwindel, Benommenheit, Übelkeit und Kopfschmerz auftreten. Gelegentlich wird ein Blutdruckabfall und Herzrasen beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind aber vorübergehend.

Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschaden-Versicherung nach dem Medizinproduktegesetz, maximale Deckungssumme 500.000 € pro Patient), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können. Ausgeschlossen von dieser Versicherung sind genetische Schädigungen, die beim Versicherten keine organische Gesundheitsschädigungen und keine Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild zur Folge haben. Wenn Sie mehr Information über den Umfang der Versicherung haben möchten, so können Sie gerne die Allgemeinen Versicherungsbedingungen einsehen. Die Versicherung wurde für Sie bei der

Versicherung:
Gerling Konzern
Allgemeine Versicherungs-AG
Ganghoferstr 39
80339 München
Tel.: 089-2107 527
Versicherungs-Nr.: 70-005780597-7

abgeschlossen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen; ausgenommen davon sind Notfälle. Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten. Auch müssen Sie eine Gesundheitsschädigung, die

als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem behandelnden Prüf-
arzt und der oben genannten Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung
zur Teilnahme jederzeit widerrufen, ohne Angabe von Gründen und ohne deswe-
gen persönliche Nachteile in Kauf zu nehmen. Sollte neues Informationsmaterial
verfügbar sein, das für Ihre Bereitschaft zur weiteren Studienteilnahme von Bedeu-
tung sein könnte, so werden Sie davon rechtzeitig in Kenntnis gesetzt.

Vorzeitige Beendigung der Studie

Die an dieser klinischen Prüfung beteiligten Ärzte bzw. der Auftraggeber können
jederzeit die gesamte Studie beenden oder Sie ohne Ihre Zustimmung vom weite-
ren Verlauf der Studie ausschließen, wenn dafür triftige medizinische oder rechtli-
che Gründe vorliegen.

Nutzen aus der Studie

Sie werden keinen direkten Nutzen aus der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung
ziehen.

Vergütung

Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie € 150,00. Eventuell anfallende
Fahrtkosten werden zusätzlich erstattet.

Vertraulichkeit

Sie sind damit einverstanden, dass Ihre im Rahmen der Klinischen Prüfung erhobenen Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und in anonymisierter Form (d.h. ohne Patientennamen):

- zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung an den Auftraggeber der Studie,**
- sowie an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden.**

Außerdem Sind Sie damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers oder der zuständigen Überwachungsbehörde sowie der zuständigen Ethikkommission in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.

Sie entbinden den Prüfarzt gegenüber der staatlichen Überwachungsbehörde und gegenüber den Beauftragten des Auftraggebers der Studie von seiner Schweigepflicht insofern, als die Beauftragten der Überwachungsbehörde und des Auftraggebers der Studie, Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können, soweit dies für die Überprüfung der korrekten Durchführung der Studie erforderlich ist.

Sie sind damit einverstanden, dass zur Überprüfung der Studie Ihre aufgezeichneten Daten anonymisiert auch an die ausländischen Überwachungsbehörden weitergeleitet werden und dass ein zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen ausländischen Überwachungsbehörde in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der korrekten Durchführung der Studie notwendig ist.

Sie sind darüber informiert, dass im Falle der Veröffentlichung der Studienergebnisse die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten gewährleistet ist.

Folgendes ist in diesem Zusammenhang zu beachten:

- a) Der autorisierte Vertreter des Auftraggebers der Studie wird speziell für diese Aufgabe ausgebildet. Er überwacht die ordnungsgemäße Durchführung der Studie, insbesondere die ordnungsgemäße Datenerfassung und die Zuordnung dieser Daten zu den einzelnen Probanden. Der autorisierte Vertreter muss in diesem Zusammenhang schriftlich eine Zusicherung der Vertraulichkeit der Datenbehandlung abgeben, die sich auch auf den Auftraggeber

selbst erstreckt; er unterliegt außerdem der Schweigepflicht nach § 40 des Bundesdatenschutzgesetzes. Er darf Ihre Daten oder Patientendokumente nur in anonymisierter Form weitergeben und darf keine Kopien oder Vervielfältigungen ihrer Patientenakte anfertigen.

- b) Die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten bleibt auch bei einer Veröffentlichung der Studienergebnisse gewahrt.
- c) Die Einhaltung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang gewährleistet.

Sollten Sie weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an Dr. Peter Brand oder Frau Christiane Herpich, zu erreichen unter folgender Telefonnummer: 089 893569-0.

Visit

Initials
VN MN NN

ID

Day of Visit
d d m m y y y y

Source-Protokol

AKITA 002 - Provo

Subject Number

Persönliche Daten:

Name..... Vorname:.....

Straße:..... Wohnort:.....

Geburtsdatum:.....

Telefon: dienstl.:..... privat:.....

Alter:..... Größe:..... Gewicht:.....

Geschlecht: weibl. männl.

Herkunft weiß schwarz..... .asiatisch.....

zur Zeit ausgeübter Beruf:.....

Visit

Initials
 VN MN NN

ID

Nuklearmedizin

Wurden Sie schon einmal nuklearmedizinisch untersucht? ja nein

Wenn ja, wann und warum?.....

Bisherige Operationen:

.....

.....

Für Frauen:

Sind Sie sterilisiert, aber noch im gebärfähigen Alter?

Sind Sie in der Post-Menopause?

Oder im gebärfähigen Alter? alle Arten der Verhütung

orale Kontrazeptiva

intrauterine Verhütungsmittel

Depot- Kontrazeptiva

(Implantate, Injektionen)

Kondome, Diaphragma (nur in Verbindung mit einer geeigneten Verhütungsmethode)

Enthaltsamkeit

Sterilisation des männl. Partners

keine Verhütung

andere welche Art?.....

Schwangerschaftstest: pos

neg

nicht durchgeführt

Visit

Initials
 VN MN NN

ID

Bekannte Erkrankungen:).....

Rauchergewohnheiten:

Rauchen Sie? Seit?.....Ø Zig./d:.....

(raucht noch, oder hat vor weniger als 6 Monaten aufgehört zu rauchen)

Sind Sie Exraucher? Jahre?..... Ø Zig./d:.....

Wann haben Sie aufgehört? ||Monat ||Jahr

Anzahl der pack years=.....(Anzahl der Zigaretten pro Tag/20x Anzahl der Raucherjahre)

Alkoholkonsum(bezogen auf die letzten 12 Monate):

- trinkt keinen Alkohol
- hat einen durchschnittlichen Konsum
- hat einen exzessiven Konsum (Ausschluss)

Ist bei Ihnen eine der **allergischen** Erkrankungen bekannt?

(bitte Alter bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung angeben)

- Heuschnupfen, Augenjucken Alter :.....
- Bronchial-Asthma :.....
- allergisches Hautekzem (Neurodermitis) :.....
- allerg. Hautausschlag, Nesselsucht (Urticaria) :.....
- Quincke Ödem :.....

wenn ja, worauf reagieren Sie allergisch?

- Pollen
- Tiere

Visit

Initials
VN MN NN

ID

- Staub, Milben
- Nahrungsmittel
- Körperpflege-, Waschmittel
- Medikamente
- Metalle

Atemnot:

Haben Sie schon einmal unter Kurzatmigkeit oder Atemnot gelitten? ja
nein

Haben Sie nur bei anstrengender körperlicher Arbeit Atemnot? ja
nein

Beeinträchtigt sie die Atemnot nur beim eiligen Gehen? ja
nein

Müssen Sie beim Gehen in der Ebene wegen Atemnot Pausen machen? ja
nein

Müssen sie bim Gehen in der Ebene schon nach wenigen Minuten eine Pause
machen? ja nein

Können Sie wegen Atemnot das Haus nicht verlassen und verspüren Sie Atemnot beim
an- und auskleiden? ja nein

Hatten Sie in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in
ihrem Brustkorb gehört? ja nein

Wenn ja, wie häufig ist diese bisher aufgetreten?

Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Luftnot
aufgewacht? ja nein

Wird bei Ihnen Atemnot oder Husten ausgelöst durch:

- Kontakt mit Gräsern oder Blumen
- Staubaufwirbelungen
- Einatmen von Sprays oder scharfen Gerüchen
- bestimmten Nahrungsmitteln
- kalte Luft oder Nebel
- Kontakt mit bestimmten Tieren

Visit

Initials
 VN MN NN

ID

- seelische Belastung oder Streß
- körperlicher Anstrengung
- Sonstiges

Sonstiges (was?).....

Andere wesentliche Erkrankungen und Klinikaufenthalte (Ausschlusskriterien):

Asthma bronchiale oder und allergischer Rhinitis/Erkrankungen, positiver Prick-Test

ja nein

Bekannte Hypersensivität auf β 2-Agonisten?

ja nein

Schwangere oder stillende Frau?

ja nein

Frau im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Empfängnisverhütung?

ja nein

Infektionen des Atemtraktes einen Monat vor Studienbeginn?

ja nein

Schwerwiegenden Begleiterkrankungen

ja nein

Alkoholmissbrauch im letzten Jahr vor Studienbeginn?

ja nein

Einschlusskriterien:

Alter > 18 Jahre

ja nein

Hat die Erklärungen zur Studie verstanden und sein Einverständnis gegeben:

ja nein

Atopie mit Heuschnupfen etc.

ja nein

Normale Lungenfunktion

ja nein

Nichtraucher oder Ex-Raucher (seit mindestens 1 Jahr) mit < 5 py

ja nein

Ausschlusskriterien:

bekannte Lungenerkrankung

ja nein

Relevante Kardiovaskuläre Erkrankung:

ja nein

Erkrankung, die Sicherheit oder Ergebnisse beeinflusst

ja nein

Bei Frauen: Schwangerschaft, Stillen, fehlen adäquater Verhütung

ja nein

Visit

Initials
VN MN NN

ID

Körperliche Untersuchung und Begleitdiagnosen

Blutdruck (mmHg, RR) (nach 5 min in Ruhe):

Puls(nach 5 min in Ruhe):

(N=Normal, A=Abnormal, B=Begleitdiagnose)

Ohren, Nase Hals: N A B Kommentar:.....

Augen: N A B Kommentar:.....

.....

Lunge: N A B Kommentar:.....

.....

Herz-Gefäße: N A B Kommentar:.....

.....

Magen, Darm: N A B Kommentar:.....

.....

Leber, Pankreas: N A B Kommentar:.....

.....

Harnorgane: N A B Kommentar:.....

.....

Geschlechtsorgane: N A B Kommentar:.....

.....

Neurologisch: N A B Kommentar:.....

.....

Haut: N A B Kommentar:.....

.....

Blutbildende und
lymph. Organe: N A B Kommentar:.....

.....

Visit

Initials

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VN	MN	NN

ID

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Muskel- und Skelettsystem: N A B Kommentar:.....
.....

Allergien: N A B Kommentar:.....
.....

Endokrinologie/Stoffwechsel: N A B
Kommentar:.....
.....

Psychiatrisch: N A B Kommentar:.....
.....

Datum:

Untersucher:.....

Lungenfunktionstest

Datum: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Uhrzeit: |_|_|:|_|_|

FEV₁: |_|_|:|_|_| L (FEV₁%pred: |_|_| %)

Lungenfunktion normal: ja nein

Visit

Initials
VN MN NN

ID

Besuch 2

Lungenfunktionstest

(Kann entfallen wenn am selben Tag wie Besuch 1)

Datum:

Uhrzeit: :

FEV₁: : L (FEV₁%pred: %)

Bronchiale Provokation

Randomisierung:

AKITA

APS

Datum:

Uhrzeit: :

Blutdruck: /

Puls:

Ergebnis:

Keine Hyperreagibilität

Hyperreagibilität

PD20: _____

Uhrzeit: :

Blutdruck: /

Puls:

Visit
Initials
 VN MN NN
ID

Besuch 3

Lungenfunktionstest

Datum:

Uhrzeit: :

FEV₁: : L (FEV₁%pred: %)

Bronchiale Provokation

Randomisierung:

AKITA

APS

Datum:

Uhrzeit: :

Blutdruck: /

Puls:

Ergebnis:

Keine Hyperreagibilität

Hyperreagibilität

PD20: _____

Uhrzeit: :

Blutdruck: /

Puls:

Visit

Initials
VN MN NN

ID

Körperliche Untersuchung

Blutdruck (mmHg, RR) (nach 5 min in Ruhe):

Puls(nach 5 min in Ruhe):

(N=Normal, A=Abnormal, ND=nicht untersucht)

Ohren, Nase Hals: N A ND Kommentar:.....

Augen: N A ND Kommentar:.....

.....

Lunge: N A ND Kommentar:.....

.....

Herz-Gefäße: N A ND Kommentar:.....

.....

Magen, Darm: N A ND Kommentar:.....

.....

Leber, Pankreas: N A ND Kommentar:.....

.....

Harnorgane: N A ND Kommentar:.....

.....

Geschlechtsorgane: N A ND Kommentar:.....

.....

Neurologisch: N A ND Kommentar:.....

.....

Haut: N A ND Kommentar:.....

.....

Blutbildende und lymph. Organe: N A ND Kommentar:.....

.....

Visit

Initials
VN MN NN

ID

Muskel- und Skelettsystem: N A ND Kommentar:.....

.....

Allergien: N A ND Kommentar:.....

Endokrinologie: N A ND Kommentar:.....

.....

Psychiatrisch: N A ND Kommentar:.....

.....

Datum:

Untersucher:.....