Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, (Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J.F. Beck) der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Hochrisiko-Asthmatiker: Asthmatodesfälle und beatmungspflichtige Asthmatiker im Kindesalter von 1990 bis 2000 in den neuen Bundesländern

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

2006

vorgelegt von:

Constanze Bruns

geb.: 29.06.1980

in Potsdam

Dekan: Prof. Dr. H. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. S.K. Wiersbitzky (Greifswald)

2. Gutachter: Prof. Dr. W. Leupold (Dresden)

Ort, Raum: Klinik f. Innere Medizin B, Seminarraum

Tag der Disputation: 18.07.2006

INHALTSVERZEICHNIS

| 1. | Einleitung | 1 |
|----------|---|----|
| 2. | Asthma bronchiale | 2 |
| 2.1. | Definition des Asthma bronchiale | 2 |
| 2.2. | Epidemiologie | 4 |
| 2.2.1. | Prävalenz der Asthmaerkrankung | 4 |
| 2.2.2. | Letalität von Asthma | 5 |
| 2.3. | Ätiologie | 5 |
| 2.3.1. | Initiation und disponierende Faktoren | 5 |
| 2.3.1.1. | Genetik | 6 |
| 2.3.1.2. | Umwelteinflüsse | 6 |
| 2.3.1.3. | Frühkindlicher Tierkontakt/Haustiere | 7 |
| 2.3.1.4. | Tabakrauchexpostion | 8 |
| 2.3.1.5. | Infektionen der Atmungsorgane | 8 |
| 2.3.1.6. | Stillen mit Muttermilch | 9 |
| 2.3.2. | Exazerbation und deren Ursachen | 9 |
| 2.3.2.1. | Die allergische Entzündung | 10 |
| 2.3.2.2. | Exogene Reize | 11 |
| 2.3.2.3. | Infektionen | 11 |
| 2.3.2.4. | Gastroösophagealer Reflux | 12 |
| 2.3.3. | Prolongation | 13 |
| 2.3.3.1. | Psyche und Compliance | 13 |
| 2.4. | Klinisches Erscheinungsbild | 14 |
| 2.4.1. | Asthmaschweregrade und Erscheinungsformen | 14 |
| 2.4.2. | Der akute Asthmaanfall | 17 |
| 2.4.3. | Schweres Asthma bronchiale und Status asthmaticus | 18 |
| 2.4.4. | Beatmungspflichtigkeit und Tod durch Asthma | 20 |
| 2.5. | Diagnostik | 21 |
| 2.6. | Therapie | 22 |
| 2.6.1. | Medikamentöse Therapie | 22 |
| 2.6.1.1. | Präventive Langzeittherapie | 24 |

| 2.6.1.2. | Therapie des akuten Asthmaanfalls und | 26 |
|----------|--|----|
| | Status asthmaticus | |
| 2.6.2. | Asthmaschulung | 27 |
| 2.6.3. | Asthmasport | 29 |
| 3. | Fragestellung und Zielsetzung | 30 |
| 3.1. | Problemstellung und Arbeitshypothesen | 30 |
| 3.2. | Aufgabenstellungen | 31 |
| 4. | Patienten und Methoden | 32 |
| 4.1. | Methodik der Untersuchung | 32 |
| 4.2. | Die Patienten | 35 |
| 4.2.1. | Einschlusskriterien | 35 |
| 4.2.2. | Ausschlusskriterien | 35 |
| 4.3. | Durchführung der Untersuchung, Datenschutz und Ethik | 36 |
| 4.4. | Statistische Auswertung | 38 |
| 5. | Ergebnisse | 39 |
| 5.1. | Demographie der untersuchten Patienten | 39 |
| 5.2. | Endogene Faktoren | 40 |
| 5.2.1. | Geschlechtsverteilung | 40 |
| 5.2.2. | Atopie in der Familienanamnese | 40 |
| 5.2.3. | Atopisches Ekzem und allergische Rhinokonjunktivitis | 43 |
| 5.2.4. | Sensibilisierungen | 44 |
| 5.2.5. | Immundefekt und α_1 -Antitrypsinmangel | 48 |
| 5.3. | Nicht endogene Faktoren | 50 |
| 5.3.1. | Alter bei Diagnose Asthma bronchiale | 50 |
| 5.3.2. | Alter bei Krise | 51 |
| 5.3.3. | Dauer von Diagnosestellung bis Krise | 53 |
| 5.3.4. | Schnelligkeit des lebensbedrohlichen Asthmaanfalls | 54 |
| 5.3.5. | Dauer der Beatmung und Besonderheiten | 56 |
| 5.3.6. | Infektionen | 57 |
| 5.3.7. | Gastroösophagealer Reflux (GÖR) | 60 |

| 9. | Anhang | |
|---------|---|----|
| 8. | Literaturverzeichnis | 96 |
| 7. | Zusammenfassung | 95 |
| 6.3. | Methodenkritik | 93 |
| 6.2.10. | Schlussfolgerungen | 90 |
| 6.2.9. | Patientenbetreuung | 89 |
| 6.2.8. | Compliance und Psyche | 87 |
| 6.2.7. | Nikotin und Umweltbedingungen | 86 |
| 6.2.6. | Bedeutung von Infektionen bei Asthma bronchiale | 83 |
| 6.2.5. | Bedeutung der Therapie | 81 |
| 6.2.4. | Zeitliche Zusammenhänge von Diagnostik und Krise | 79 |
| 6.2.3. | Sensibilisierung | 78 |
| 6.2.2. | Bedeutung der Atopie in der Familienanamnese | 75 |
| 6.2.1. | Geschlechtsverteilung | 74 |
| 6.2. | Diskussion der Ergebnisse | 74 |
| | Asthma bronchiale | |
| 6.1. | Überlegungen zur Häufigkeit und Letalität von | 71 |
| 6. | Diskussion | 71 |
| | Asthmaanfalls | |
| 5.3.14. | Auslösung des beatmungspflichtigen oder tödlichen | 70 |
| | Allergenkontakt | 69 |
| 5.3.13. | Umweltbedingungen, Tabakrauchexpostion und | |
| 5.3.12. | Frühgeburten | 68 |
| 5.3.11. | Betreuung in bronchopulmologischer Sprechstunde | 68 |
| 5.3.10. | Psychische Probleme | 66 |
| 5.3.9. | Compliance | 64 |
| 5.3.8. | Dauertherapie vor der Krise | 61 |
| | | |

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

APPA Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie

und Allergologie e.V.

bzw. beziehungsweise

C. pneumoniae Chlamydophila pneumoniae

(früher: Chlamydia pneumoniae)

et al. und andere d.h. das heißt

DDR Deutsche Demokratische Republik

DNCG Dinatriumcromoglicinsäure

FEV₁ Einsekundenkapazität

GÖR Gastroösophagealer Reflux

h Stunde

ICS Inhalatives Glucocorticosteroid

IgE Immunglobulin E

IL- Interleukini.v. intravenöskg Kilogramm

KG Körpergewicht
LuFu Lungenfunktion

mg Milligramm min Minute

NB Neue Bundesländer (Gebiet der ehemaligen DDR)

TGF- β Transforming Growth Factor β (engl.)

Th1-/Th2-Zellen T-Helfer-Zellen Typ 1/Typ2 (Lymphozyten)

PaO₂ arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PaCO₂ arterieller Kohlendioxid-Partialdruck

u.a. und andereunbek. unbekannt

WHO engl.: World Health Organisation

(dt.: Welt-Gesundheits-Organisation)

z.B. zum Beispiel

1. <u>EINLEITUNG</u>

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter.

Die Schweregrade der Erkrankung variieren von Patient zu Patient erheblich. Mit Hilfe aktueller Therapiekonzepte ist sehr schweres Asthma bronchiale (Stufe 4 der Nationalen Versorgungsleitlinie) im Kindesalter selten geworden. Doch gibt es immer noch einige wenige Patienten, bei denen trotz Einsatz aller Therapie-Möglichkeiten keine Symptomfreiheit erreicht wird. Nur eine längerfristige systemische Behandlung mit Glucocorticosteroiden bringt bei ihnen eine Besserung ihres labilen Zustandes. Für diese Kinder ist der Begriff Hochrisiko-Asthmatiker treffend. Sie sind in ihrem Alltag und der normalen kindlichen Entwicklung durch die asthmatische Erkrankung stark beeinträchtigt.

Einige dieser Kinder mit schwerstem Asthma bronchiale erleiden einen lebensbedrohlichen Asthmaanfall oder Status asthmaticus und müssen dann sogar beatmet werden. Ein Teil von ihnen kann durch die Beatmung gerettet werden, ein anderer Teil überlebt diese gefährliche Episode nicht. Es gibt auch Kinder bei denen der akute Asthmaanfall so unerwartet und schnell zur Ateminsuffizienz führt, dass eine Beatmung gar nicht mehr erfolgen kann. Sie versterben schon vor einer erforderlichen Intubation. Asthmatodesfälle im Kindesalter sind sehr viel seltener als im Erwachsenenalter (18). Doch gerade der Tod eines Kindes ist besonders tragisch, vor allem wenn er möglicherweise hätte verhindert werden können.

Das Ziel muss es zukünftig sein, diejenigen Patienten frühzeitig herauszufiltern, deren Leben durch schwerste Atemnotanfälle bedroht ist. Wenn wir Faktoren kennen, die uns in der Gruppe der sogenannten Hochrisiko-Asthmatiker die besonders bedrohten von den weniger gefährdeten Patienten unterscheiden lassen, dann ist eine rechtzeitige Intervention möglich und notwendig, um diese Kinder vor der beatmungspflichtigen Asthma-Krise und dem Tod im Asthmaanfall zu schützen.

2. <u>ASTHMA BRONCHIALE</u>

2.1. Definition des Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Überempfindlichkeit der Atemwege (bronchiale Hyperreagibilität) und rezidivierende Episoden einer reversiblen Atemwegsobstruktion charakterisiert ist (16).

Sie lässt sich aus verschiedenen klinischen, pathophysiologischen und immunologischen Blickwinkeln betrachten.

Aufgrund moderner Forschung wurde die asthmatische Erkrankung und deren Entstehung als eine überaus komplexe Immunreaktion erkannt, an der viele verschiedene Zellen (wie z.B. Mastzellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten) und Mediatoren (z.B. Interleukine) beteiligt sind. Bis heute können wir noch nicht alle Mechanismen genau identifizieren und verstehen.

Die *klinische Definition* stützt sich vor allem auf die Anamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten. Leitsymptome sind vorwiegend exspiratorische Atemnot, die rückbildungsfähig ist, sowie Husten. Begleitend stellt sich der auskultatorische Befund mit obstruktiven Atemgeräuschen wie Giemen, Pfeifen und Brummen dar. Die Atemwegsobstruktion tritt vorwiegend anfallsweise, manchmal rezidivierend und in wenigen Fällen dauerhaft (d.h. persistierend) auf.

In der Lungenfunktion zeigt sich eine variable, spontan oder durch Behandlung reversible, obstruktive Ventilationsstörung der mittleren und kleinen Atemwege.

Man unterscheidet entsprechend der Pathogenese der Erkrankung zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma bronchiale. Das allergische Asthma bronchiale (frühere Bezeichnung: exogen bzw. extrinsisch) ist bei etwa 80 % der betroffenen Kinder von Bedeutung. Es wird meist durch IgE-Antikörper vermittelt und tritt dann in Abhängigkeit vom Vorkommen der spezifischen Allergene intermittierend (früher: saisonal) oder ganzjährig (früher: perennial) auf. Die chronische

Atemwegsentzündung beim allergischen Asthma wird vermutlich durch Allergenprovokation aktivierte Th2-Lymphozyten unterhalten, die Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 freisetzen.

Andererseits wird auch eine nicht IgE-vermittelte (z.B. IgG oder andere Ig-Isotypen) oder T-Zell-vermittelte Genese vermutet.

Seltener ist das nicht-allergische Asthma bronchiale (früher: endogen bzw. intrinsisch), bei dem sich keine Sensibilisierungen und keine IgE-Konzentrationen sonstige erhöhten (oder allergische Immunphänomene) im Serum nachweisen lassen. Eine durch rezidivierende Infektionen getriggerte Symptomatik ist als Ursache am wahrscheinlichsten. Im Gegensatz zum allergischen Asthma mit anfallsartigen Atembeschwerden ist das intrinsische Asthma oft durch Dauerbeschwerden mit rezidivierenden starken Exazerbationen charakterisiert. Hypothesen klinisch immunologischer Untersuchungen vermuten auch endogene Antigene, die eventuell eine autoimmunologische Aktivierung von T-Zellen bedingen (84).

Doch selbst beim allergischen Asthma scheint es Mechanismen zu geben, die in Unabhängigkeit von Allergenen chronisch-entzündliche Vorgänge in der Wand der Atemwege verursachen. Dies lässt sich nach klinischen Beobachtungen annehmen, da es bei langjährigem Verlauf eines IgE-vermittelten allergischen Asthmas häufig zu einer Abkopplung der Symptomatik von exogenen Allergenen kommt, obwohl sich die Sensibilisierung weiterhin in den klassischen Tests nachweisen lässt (84). Es entwickelt sich ein eher allergenunabhängiger, schubförmiger Verlauf des Asthmas, der klinisch als *gemischtförmiges Asthma* bezeichnet wird. Das Zusammenspiel der allergenabhängigen und der chronisch-entzündlichen Komponente ist noch nicht hinreichend geklärt.

Die meisten Patienten mit einem persistierenden Asthma bronchiale leiden außerdem an einer *Hyperreagibilität* des Bronchialsystems, die eine Überempfindlichkeit des Patienten gegen unspezifische Reize (z.B. Kälte, Ozon, Witterungswechsel) hervorruft. Es treten die für Asthma typischen Atemnotsymptome auf. Jedoch liegt dabei keine Allergie vor,

da kein Immunmechanismus nachweisbar ist. Eine chronisch-eosinophile Entzündung der Bronchialschleimhaut scheint als Mechanismus zugrunde zu liegen.

Nach der *internationalen Konsensusdefinitio*n wird die Diagnose Asthma bronchiale im Kindesalter gestellt, wenn bei wiederkehrender Atemnot und/oder persistierendem Husten Asthma wahrscheinlich ist und andere Ursachen ausgeschlossen wurden (4,91).

Bei den meisten Kindern manifestiert sich das Asthma bereits in den ersten 5 Lebensjahren. Bei frühem Erkrankungsbeginn ist häufig eine allergische Sensibilisierung ursächlich, während bei spätem Erkrankungsbeginn ein nichtallergisches Asthma bronchiale häufiger ist (63).

2.2. Epidemiologie

2.2.1. Prävalenz der Asthmaerkrankung

In Deutschland leben aktuell rund 4 Millionen Asthmatiker (WHO).

Seit 20-30 Jahren wird ein Häufigkeitsanstieg der Asthmaerkrankungen verzeichnet. Weltweit litten im Jahr 2000 etwa 100-150 Millionen Menschen an Asthma bronchiale. In Deutschland sind 10% der kindlichen Bevölkerung von dieser Erkrankung betroffen (16).

Nach WHO-Angaben hat sich die Zahl der Asthmatiker in den letzten 10 Jahren in Westeuropa verdoppelt. Vor allem bei den Kindern ist die Prävalenzzunahme sehr deutlich zu erkennen (13,16,83,87). In der Gruppe der 5- bis 14-Jährigen kam es in den USA von 1980 bis 1993/94 zu einem 74%igen Anstieg der Asthmaprävalenz, bei den unter 5-Jährigen stieg die Zahl sogar um 160% (83). In Schweden erhöhte sich zwischen 1985 und 1995 die Anzahl der diagnostizierten Asthmatiker zwischen 7 und 16 Jahren um 50% (13). Neueste Studien lassen die Vermutung zu, dass die Zunahme der Asthma-Prävalenz aktuell zum

Stillstand kommt; d.h. die Häufigkeit von Allergien und Asthma bronchiale scheint in den westlichen Ländern nicht weiter anzusteigen (14,16).

2.2.2. Letalität von Asthma

Die Letalität von Asthma bronchiale korreliert in der Regel mit der Prävalenz (67). In Ländern hoher Prävalenz wie Australien oder Neuseeland ist sie also höher als in Ländern mit niedriger Prävalenz wie Griechenland. In den USA war von 1979/80 bis 1995 ein deutlicher Anstieg der Asthmatodesfälle (von 0,93 auf 2,1 pro 100.000 Einwohner) zu erkennen (83).

Nach neuesten Erkenntnissen hat in Deutschland die Asthmaletalität in den letzten 10 Jahren um etwa ein Drittel abgenommen. Dies betrifft alle Altersgruppen einschließlich der Todesfälle im Kindesalter (57).

2.3. Ätiologie

Ist man auf der Suche nach den die Krankheit beeinflussenden Faktoren, so muss man als erstes die mögliche Wirkung der verschiedenen Einflüsse unterscheiden. Zum einen gibt es Faktoren, welche bei der Entstehung der Erkrankung mitwirken (*Initiation*) und andere, die eine akute Atemnot bei bekanntem Asthma bronchiale auslösen (*Exazerbation*). Des Weiteren führen in einigen Fällen interne und externe Faktoren zur Verschlechterung der Erkrankung und damit auch zu einer Erhöhung des Schweregrades (*Prolongation*).

2.3.1. Initiation und disponierende Faktoren

Als disponierende Faktoren bezeichnet man ganz allgemein Einflüsse, die an der Entstehung von Asthma bronchiale mitwirken. Das heißt sie erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Entstehens der Asthmaerkrankung. Das Auftreten von Asthma unterliegt sowohl einer genetischen Steuerung (Disposition im engeren Sinne), als auch einer Beeinflussung durch Umweltfaktoren (Exposition). In welchem Ausmaß jede einzelne

Bedingung für die Asthmaentstehung (Initiation) verantwortlich ist, ist noch nicht ausreichend geklärt.

2.3.1.1. Genetik

Die Veränderungen in der Erbsubstanz, die eine Rolle spielen mögen, lassen sich nicht allein auf einen Genlocus festlegen, da die Erkrankung auch nicht auf die phänotypische Ausprägung eines einzelnen Faktors reduziert werden kann. So sind verschiedene Gene auf Chromosom 5q31-33, die unter anderem die Zytokine IL-3, IL-4 und IL-13 verschlüsseln, für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Entzündung bei Asthma bronchiale mitverantwortlich. Eine Vielzahl anderer Gene, unter anderem für den Corticosteroid-Rezeptor, den β₂-adrenergen Rezeptor (Chromosom 5q32) und den IgE-Rezeptor (Chromosom 11q13), beeinflussen ebenfalls die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung (9). Bronchiale Hyperreagibilität und allergische Disposition werden autosomal dominant vererbt, müssen aber nicht zwangsläufig zur Ausprägung einer Erkrankung führen. Nur etwa die Hälfte der Personen, die die bronchiale Hyperreagibilität geerbt haben, erkranken manifest. Die genetische Disposition für die Entwicklung einer Allergie führt bei 85% der Betroffenen zu einer atopischen Erkrankung und bei etwa 20% zu Asthma bronchiale (67). Diese Faktoren können natürlich auch neu erworben werden. Dabei bezeichnet Atopie eine persönliche oder familiäre Tendenz, als Reaktion auf geringe Allergendosen IgE-Antikörper zu produzieren und typische Symptome zu entwickeln.

2.3.1.2. Umwelteinflüsse

Die Entstehung von Asthma bronchiale wird neben der Genetik auch in einem erheblichen Maß von verschiedenen Umweltfaktoren beeinflusst. Früher wurde vor allem die Luftverschmutzung mit Schadstoffen wie Schwefeldioxid und Schwebstaub (Industrieabgase) für die Entstehung allergischer Erkrankungen verantwortlich gemacht. Aufgrund zahlreicher neuerer Untersuchungen scheinen möglicherweise die Umweltreize der

modernen Industrienationen wie Autoabgase und Innenraum-Luftschadstoffe (flüchtige organische Verbindungen, Feuchtigkeit in gut isolierten Gebäuden), vermehrte Haustierhaltung, veränderte Ernährungsgewohnheiten u.a. für die Entwicklung und Unterhaltung des Asthma bronchiale von größerer Bedeutung zu sein (17,45,57). Es gilt als gesichert, dass Dieselruß die allergenspezifische IgE-Synthese in sensibilisierten oder prädisponierten Individuen erhöht (49).

Vergleiche der Prävalenzen bronchialer Hyperreaktivität zeigten in den Entwicklungsländern geringere Raten als bei der Großstadtbevölkerung entwickelter Staaten. Sie stiegen deutlich an, je mehr sich ein Land gesellschaftlich und industriell in Richtung Wohlstand entwickelte. Dabei spielen Innenraumallergene, wie Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssimus und Dermatophagoides farinae) und Schimmelpilzsporen (Alternaria tenius, Aspergillus, Cladosporium), aber auch Tierepithelien von Katze und Hund sowie Pollen ebenfalls eine bedeutende Rolle.

2.3.1.3. Frühkindlicher Tierkontakt/Haustiere

Frühzeitiger Kontakt von Kindern zu Tieren wurde lange Zeit als ein sicherer protektiver Faktor gegen die Entstehung von Allergien und atopischen Erkrankungen angesehen. Einige Studien zeigten, dass auf einem Bauerhof lebende Kinder weniger häufig allergisch sensibilisiert sind und seltener an Heuschnupfen oder Asthma bronchiale erkranken als ihre Altersgenossen, die ohne diesen engen Tierkontakt aufwachsen (29,64,65,86). Dagegen ergaben jedoch auch andere Untersuchungen eine positive Assoziation zwischen Tierkontakt und später auftretenden asthmatischen Symptomen (11,95).

Einer aktuellen Studie zufolge zeigte sich eine geringere Prävalenz von Asthma bronchiale, aber nicht von anderen atopischen Manifestationen, bei auf Bauernhöfen lebenden Kindern (1).

Auch scheint es auf die Art des Haustieres anzukommen, mit dem Kinder in engem Kontakt leben; das Vorkommen von Katzen im Haushalt ist positiv assoziiert mit dem späteren Auftreten allergischer Sensibilisierung (77). In einer norwegischen Studie schien das Vorhandensein von Hunden vor allergischen Erkrankungen zu schützen, jedoch nicht-allergisches Asthma zu fördern (77).

2.3.1.4. Tabakrauchexpostion

Inhalative Belastung durch Nikotin ist eine äußerst wichtige Einflussgröße bei der Asthmaentstehung. Sowohl das Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft als auch postnatale passive (später eventuell sogar aktive) Tabakrauchexposition sind starke Risikofaktoren für das Auftreten obstruktiver Bronchitiden und Asthma bronchiale beim Kind bzw. Jugendlichen (23,40,57,76).

2.3.1.5. Infektionen der Atmungsorgane

Das Auftreten erregerbedingter Atemwegsinfektionen im Kindesalter wird von einigen Autoren mit allergischer Sensibilisierung und Asthmaentstehung in Verbindung gebracht. Vor allem Viren wie RSV (Respiratory Syncytial Virus), Rhinoviren, Entero-, Parainfluenza- und Influenza-Viren, aber auch atypische Bakterien wie Chlamydophila pneumoniae (31) und Mykoplasma pneumoniae werden als Auslöser diskutiert (63). Eine im Säuglingsalter durchgemachte RSV-Infektion galt viele Jahre als Risikofaktor für die Entstehung einer allergischen Sensibilisierung und eines Asthma bronchiale im Kleinkindalter. Jedoch zeigten inzwischen einige Studien, dass es keine signifikante Häufung späteren Asthmaerkrankung bei Kindern mit nachgewiesener RSV-Infektion im Vergleich zu Kindern ohne RSV-Infektion gibt (41). Einige Autoren sehen in frühkindlichen Infektionen sogar einen protektiven Einfluss im Hinblick auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen und Asthma bronchiale (45,87,88).

2.3.1.6. Stillen mit Muttermilch

In zahlreichen Studien ist der präventive Einfluss von Muttermilch auf die Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung beschrieben worden. Stillen des Säuglings über die ersten 4 bis 6 Monate hinaus scheint vor allem vor Nahrungsmittelallergien und atopischem Ekzem zu schützen (8,63). Der präventive Effekt wird nach dem heutigen Stand der Forschung durch Zytokine wie TGF- β in der Muttermilch vermittelt; sie fördern die Lungenreifung und steigern die IgA-Synthese (59). Einige Autoren sehen hierdurch jedoch nur einen zeitweiligen Effekt über die ersten 3 Lebensjahre des Kindes (87).

Es wurde gezeigt, dass der Kontakt mit Kuhmilcheiweiß als Nahrung in den ersten Lebenstagen die Inzidenz von Kuhmilcheiweißallergien im ersten Lebensjahr verdoppelt (8). Daher wird bei nicht gestillten oder teilgestillten Säuglingen die Verwendung von sogenannter Hydrolysatnahrung empfohlen, die in klinischen Studien als allergiepräventiv getestet wurde.

2.3.2. Exazerbation und deren Ursachen

Zu Verschlechterungen der pulmonalen Situation asthmakranker Kinder kommt es aus den unterschiedlichsten, im Einzelfall sogar oft ungeklärten, Gründen. Zu den häufigsten Ursachen für einen akuten Asthmaanfall bei einem an allergischem Asthma erkrankten Kind zählt die Exposition gegenüber sowohl spezifischen Allergenen, als auch unspezifischen exogenen Reizen. ln den Mittelpunkt Forschungsinteresses in diesem Zusammenhang rücken in den letzten Jahren immer mehr die durch Erreger ausgelösten Erkrankungen der Atemwege. Sie sind ein sehr häufiger Grund für Exazerbationen der Asthmaerkrankung und führen zur Symptomverschlechterung und damit zum akuten Asthmaanfall, sowohl beim allergischen, als auch bei nichtallergischem Asthma bronchiale.

2.3.2.1. Die allergische Entzündung

Der häufigste Auslöser eines akuten Asthmaanfalls beim allergischen Asthma ist die Exposition gegenüber spezifischen Antigenen, die eine immunologische Reaktion auslösen.

Vereinfacht lässt sich die allergische Entzündung der Atemwege in eine asthmatische Frühreaktion und eine Spätreaktion unterteilen. Die Frühreaktion entwickelt sich innerhalb weniger Minuten nach Exposition des spezifischen Allergens oder unspezifischen Reizes ("Triggers"). Die IgE-vermittelte Immunreaktion vom Soforttyp verursacht eine Mastzell-Aktivierung, die eine lokale Freisetzung verschiedener Mediatoren wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandin D_2 zur Folge Schleimhautödem, Hypersekretion und Kontraktion der Bronchialmuskulatur führen klinischen Bild der akuten zum Bronchialobstruktion. Dieser Zustand hält meist nur kurzfristig an und ist mit Bronchodilatatoren (β_2 -Sympathomimetika) gut therapierbar.

In der *Spätreaktion* schafft die verzögerte Zytokinfreisetzung aus Mastzellen und ausdifferenzierten Th2-Zellen die Voraussetzung für die chronische Entzündung. Eosinophile Granulozyten infiltrieren das Bronchialgewebe, gelangen über die Epithelbarriere ins Bronchiallumen und können schließlich im Sputum des Patienten nachgewiesen werden. Sie setzen ebenfalls bronchokonstriktorisch wirksame Mediatoren frei, u.a. Leukotriene und Prostanoide. Basische Proteine und Sauerstoffradikale führen zu einer Hemmung des Flimmerepithels und zerstören die Bronchialepithelzellen.

Der Wegfall dieses natürlichen Schutzmechanismus und die dadurch direkte Wirkung exogener und endogener Faktoren trägt sehr wahrscheinlich zur gesteigerten Reagibilität der Bronchialmuskulatur bei. Von den eosinophilen Granulozyten freigesetzte basische Proteine verursachen aber auch direkt eine *bronchiale Hyperreagibilität*.

2.3.2.2. Exogene Reize

Unspezifische irritative Reize (physikalisch oder chemisch) sind in vielen Fällen ebenfalls für eine akute Verschlechterung der Atmung ursächlich. Dabei stehen Nikotinexpositionen (aktiv oder passiv) im Vordergrund, sowie staubige Luft und feuchtes Wetter, v.a. mit Nebel. Eine amerikanische Studie an über fünfhundert asthmakranken Kindern zeigte, dass Tabakrauch in der Umgebung des Kindes zu einer Verschlechterung des Asthma-Schweregrades und damit auch der Lungenfunktionswerte führt (55).

Nicht selten ereignet sich auch eine akute Exazerbation unter körperlicher Belastung (sog. Anstrengungsasthma).

2.3.2.3. Infektionen

Die Bedeutung von viralen Atemwegsinfektionen als Ursache einer Exazerbation eines bestehenden Asthma bronchiale ist unbestritten. Durch die vorhandene Epithelschädigung bei bereits bestehender Überempfindlichkeit des Bronchialsystems kann eine Virusinfektion schnell zu einer Verschlechterung der Symptomatik des Kindes führen. Einige Kinder mit einer wahrscheinlich genetisch determinierten atopischen Disposition scheinen eine erhöhte "Anfälligkeit" gegenüber RS-Viren oder sogar viralen Erregern im Allgemeinen zu haben (63). Eine eindeutige Erklärung für gehäufte und v.a. schwerer verlaufende virusbedingte Erkrankungen bei asthmatischen Kindern gibt es noch die vorbestehende nicht. iedoch erscheint chronische Atemwegsentzündung als Ursache sehr wahrscheinlich zu sein.

80% der asthmatischen Episoden von Kindern im Schulalter stehen in Zusammenhang mit viralen Atemwegsinfektionen.

Die häufigsten Erreger sind im Säuglingsalter in 40-60% der Fälle RS-Viren (Respiratory Syncytial Virus) (39,73) und bei 65% der betroffenen Kinder von 1-15 Jahren Rhinoviren (39). Sie verursachen die Zunahme der Atemwegsobstruktion, die sich in verminderten Peak-Flow-Werten widerspiegelt und mit abgeschwächter antiobstruktiver Wirksamkeit von

 β_2 -Sympathomimetika assoziiert ist. So erfolgt die obstruktive Reaktion auf allergische Reize während einer Rhinovirus-Infektion verstärkt (73). Auch atypische Erreger, wie *Chlamydophila pneumoniae* (*C.pneumoniae*), scheinen im Zusammenhang mit Verschlechterungen der Asthmaerkrankung zu stehen.

2.3.2.4. Gastroösophagealer Reflux

In einigen Fällen scheint ein Gastroösophagealer Reflux für das Auftreten von Asthmasymptomen von Bedeutung zu sein (5). Aspiration von Magensäure führt dabei zu einer Schädigung und akuten Entzündung des bereits vulnerablen Bronchialepithels. Jedoch bleiben auch einige Kinder mit diagnostisch nachgewiesenem Reflux symptomlos (63).

Aufgrund der aktuellsten Datenlage muss zu diesem Kapitel und insbesondere zu den Faktoren "Infektionen", "Haustiere" und "Stillen mit Muttermilch" gesagt werden, dass es keine absolut sicheren Feststellungen gibt. Auf dem World Allergy Congress 2005 wurden alle scheinbar so klaren Erkenntnisse der letzten Jahre und sicher geglaubten Einflussfaktoren wieder relativiert (44):

Stillen mit Muttermilch kann das Auftreten eines Asthma bronchiale beim Kind nicht sicher verhindern; diese Aussage muss leider auch auf die speziell entwickelten sogenannten hypoallergenen Säuglingsnahrungen ausgedehnt werden.

Das Halten von Haustieren bzw. der frühkindlich intensive Kontakt zu Tieren ist weder ein sicherer protektiver, noch ein eindeutig die Entstehung des Asthma begünstigender Faktor.

Frühkindliche Infektionen bzw. häufige erreger-bedingte respiratorische Erkrankungen während der frühen Kindheit sind nicht länger eine sichere Verhütungsmethode für das Entstehen eines Asthma bronchiale.

Für jede Studie in der einen Richtung gibt es auch eine Studie, die das Gegenteil nachweist.

2.3.3. Prolongation

Langfristig führt bei der asthmatischen Erkrankung die chronische Entzündung zu irreversiblen Veränderungen in der Struktur der Atemwege. Aufgrund des fehlenden Epithelschutzes kommt es zur Verdickung der Basalmembran, Kollagenablagerungen sowie Hyperplasie der glatten Muskelzellen und Becherzellen. Das Ziel sollte es sein, dieses sogenannte *Atemwegsremodeling* durch rechtzeitige antientzündliche Therapie möglichst zu verhindern.

Eine Prolongation der Erkrankung wird wahrscheinlich durch ähnliche Faktoren beeinflusst wie auch die akute Exazerbation. So stehen hierbei erregerbedingte, entzündliche Atemwegserkrankungen und persistierende Allergenbelastung im Vordergrund.

2.3.3.1. Psyche und Compliance

Auch die Psyche der Patienten hat einen großen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Von den sogenannten "Asthmapersönlichkeiten" wird heute jedoch nicht mehr gesprochen. Asthma wird nicht mehr ursächlich einer bestimmten Persönlichkeits- oder Familienstruktur zugeordnet. Jedoch spielen die psychosozialen Veränderungen, die Folge der chronischen Erkrankung sind, bei der Aufrechterhaltung bzw. fehlenden Besserung des Krankheitszustandes eine Rolle. Stress und starke Gefühle, wie Ärger, Wut und auch Freude können einen Asthmaanfall auslösen, sind aber nicht für das Entstehen der Asthmaerkrankung ursächlich anzuschuldigen (85).

In diesem Zusammenhang ist auch die Compliance der Patienten von erheblicher Bedeutung. Unter Compliance wird nicht mehr nur das strikte Befolgen der ärztlichen Therapieanweisungen (z.B. regelmäßige und korrekte Einnahme der Medikamente) verstanden, sondern die aktive Therapiemitarbeit und –kooperation erwartet. Untersucht man das Ausmaß der Compliance anhand der Medikamenteneinnahme, so schwanken die Raten für Asthma bronchiale zwischen 2 und 100%, bei chronisch kranken Kindern liegen sie insgesamt bei 50% (60).

2.4. Klinisches Erscheinungsbild

2.4.1. Asthmaschweregrade und Erscheinungsformen

Zur Einteilung der Asthmaerkrankung in Schweregrade wird vor allem die Häufigkeit der Asthmasymptomatik herangezogen. Daneben berücksichtigt man die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung und die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Zuordnung zu einem der vier Schweregrade erfolgt bei der Erstanalyse der Erkrankung.

In den letzten Jahren galten Leitlinien mit 3-stufigen Schweregrad-Einteilungen und Therapieempfehlungen für Asthma bronchiale im Kindesalter. Sie waren unter anderem im DAS (Deutschland-Austria-Schweiz)-Stufenkonzept (22) und internationalen pädiatrischen Leitlinien (91) erarbeitet worden. Diese Empfehlungen wurden im Rahmen der Erstellung der "Nationalen Versorgungs-Leitlinie Asthma bronchiale" in Anlehnung an neue evidenzgeprüfte, internationale "Guidelines" im Jahr 2005 aktualisiert (*Tabelle 1*) (12,16,21).

Tabelle 1: Asthmaschweregrade (Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, Juni 2005)

| SCHWEREGRAD | SYMPTOMATIK | LUNGENFUNKTION (LuFu) | LEBENSQUALITÄT |
|--|---|--|---|
| I. Intermittierend (Rezidivierende bronchiale Obstruktion) | Intermittierend Husten/ leichte Atemnot, Symptomfreies Intervall > 2 Monate | nur episodisch obstruktiv, LuFu dann normal*, im Intervall ohne path. Bef. | nicht beeinträchtigt |
| II. Geringgradig persistierend (Episodisch symptomatisches Asthma) | Intervall zwischen Episoden < 2 Monate | nur episodisch obstruktiv, LuFu meist dann pathologisch**, im Intervall ohne path. Bef. | nicht beeinträchtigt bzw. teilweise eingeschränkt |
| III. Mittelgradig persistierend | Beschwerden an mehreren Tagen/Woche und auch nächtlich | auch im Intervall obstruktiv mit pathologischer Lufu** | beeinträchtigt |
| IV. Schwergradig persistierend | Anhaltende tägliche Symptome, häufig auch nächtlich | Lufu dauerhaft pathologisch (FEV1 <60%) | deutlich beeinträchtigt |

^{*} Lungenfunktion normal: FEV1 >80%, MEF25-75 bzw. MEF50 >65%, Variabilität <20%

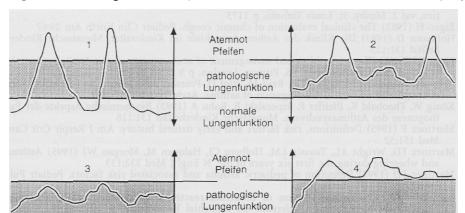
^{**} Lungenfunktion pathologisch: FEV1 <80%, MEF25-75 bzw. MEF50 <65%, Variabilität >20%

Bei dem Schweregrad I muss noch nicht von einem Asthma bronchiale gesprochen werden, sondern nur von intermittierender, rezidivierender bronchialer Obstruktion (wheezing). Hierbei ist eine chronische Entzündung und das Vorliegen einer bronchialen Hyperreagibilität nicht obligat. Vor allem im Kleinkindalter ist die obstruktive Bronchitis durch rezidivierende, vermehrt auch durch sehr prolongiert verlaufende Atemwegsinfektionen häufig zu beobachten. Da trotz der klinischen Obstruktions-Symptome in vielen Fällen die üblichen zytohistomorphologischen Kriterien einer asthmatischen Bronchialwegs-Infiltration der Mukosa bzw. Entzündung (zellige Bronchialwandgewebe mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten) vermisst werden, wäre in diesem Falle die Diagnose "Asthma bronchiale" nicht korrekt, auch wenn die klinische Symptomatik dem entspricht. Der Langzeitverlauf ist sehr variabel und kann zum Zeitpunkt der beginnenden Symptomatik nicht vorhergesagt werden. Es werden sowohl Kleinkinder dazugezählt, bei denen die Erkrankung bis zum Schulalter "spontan" ausheilen wird, als auch Kinder, bei denen sie persistiert oder irreversibel voranschreitet.

Bei den Schweregraden II, III, und IV kann von einer bronchialen Überempfindlichkeit im symptomfreien Intervall ausgegangen werden.

Eine andere Unterteilung wird im sogenannten "Eisberg-Modell" vorgenommen. Es verdeutlicht, dass nicht alle asthmakranken Kinder die gleiche typische Symptomatik zeigen. Exspiratorische Dyspnoe mit Giemen und Brummen ist nur die Spitze des gesamten Krankheitsbildes. Die im folgenden Abschnitt erläuterten klinischen Verläufe sind in

Abbildung 1 schematisch dargestellt.



normale Lungenfunktion

Abbildung 1: "Eisberg-Modell" (nach Biermann und Pearlman, 1990) (63)

1. Akut intermittierendes Asthma:

Einige Kinder haben gelegentlich, vor allem durch körperliche Belastung oder durch Allergenkontakt ausgelöste, Asthmaanfälle. Zwischen diesen Episoden mit Atemnot sind sie jedoch völlig symptomfrei und zeigen in der Lungenfunktion Normalwerte. Es besteht eine bronchiale Hyperreagibilität mit fehlender Krankheitsaktivität im Intervall.

2. Chronisches Asthma mit akuten Episoden:

Ein Teil der Kinder hat ebenfalls in zeitlich unterschiedlichen Abständen Asthmaanfälle und Symptomfreiheit zwischen den Anfällen. Es besteht jedoch eine dauerhafte Einschränkung der Lungenfunktion. Nur die "Spitze des Eisberges" ist manchmal als klinisches Korrelat zu sehen.

3. Chronisches Asthma ohne subjektive Beschwerden:

Bei anderen Patienten ereignet sich nie ein akuter Asthmaanfall. Sie sind meist symptomfrei. In einer eingeschränkten Lungenfunktion ist jedoch die pulmonale Beeinträchtigung erkennbar. Dieses latente Asthma ist mit dem unter der Oberfläche versteckten Eisberg vergleichbar. Das Asthma bronchiale kann wegen der nicht oder nur sehr gering vorhandenen Symptome nicht diagnostiziert werden. Trotzdem besteht eine bronchiale

Hyperreagibilität. Diese Patienten sind gefährdet, plötzlich schwere Asthmaanfälle zu erleiden, da eine Therapie aufgrund fehlender klinischer Diagnose nicht eingeleitet werden kann.

4. Chronisches Asthma mit Dauerbeschwerden:

Es gibt nur wenige schwer asthmakranke Kinder mit chronischer Symptomatik. Diese leiden kontinuierlich an asthmatischen Beschwerden mit Giemen und Brummen. Sie zeigen kaum symptomfreie Intervalle. Vor allem diese Kinder sind gefährdet, im Verlauf einer allergen- oder infektionsgetriggerten Exazerbation schwer ateminsuffizient und damit beatmungspflichtig zu werden oder auch zu versterben.

2.4.2. Der akute Asthmaanfall

Husten und schwere Atemnot sind die Leitsymptome eines akuten Asthmaanfalls. Als Zeichen des Ungleichgewichtes zwischen Ventilation und Perfusion ist Zyanose der Haut sichtbar.

Im schweren Anfall sitzt der Patient mit aufgestützten Armen und fixiertem Schultergürtel, um die Atemhilfsmuskulatur effektiv einsetzten zu können. Die Atmung ist beschleunigt und flach, das Exspirium ist verlängert. Beim Patienten sind Anstrengung und Angst deutlich erkennbar.

Bei der Perkussion wird ein hypersonorer Klopfschall über der überblähten Lunge erfasst. Die klassischen Atemnebengeräusche beim Asthma bronchiale sind oft als sogenannte "Distanzgeräusche" schon mit bloßem Ohr hörbar. In der Inspiration und Exspiration ist über der gesamten Lunge ein Giemen zu auskultieren, dessen Intensität abhängig von der Ausprägung und Lokalisation der Obstruktion ist. Bei schwerster Bronchialobstruktion sind jedoch keine Geräusche mehr wahrnehmbar, da keine Atemströmung mehr vorhanden ist ("silent chest"). Dies (d.h. das plötzliche Auftreten auskultatorisch geräuschloser Lungenbezirke) ist ein Zeichen allergrößter Lebensgefahr für den Patienten.

In den ersten Tagen nach Abklingen eines Anfalls sind häufig feuchte mittelblasige Rasselgeräusche auskultierbar, die diffus über der Lunge verteilt sind.

Konventionelle Röntgenaufnahmen beweisen die Lungenüberblähung, sind aber im akuten Anfall nicht indiziert und bringen auch kaum weitere Informationen. Im symptomfreien Intervall ist die Röntgenthorax-Aufnahme meist normal. Es können sich lediglich sekundäre Veränderungen, die durch die chronische Entzündung des Bronchialsystems hervorgerufen werden, zeigen.

Die Indikation für eine Thoraxröntgenaufnahme ist gegeben, wenn die Ursache der Atemnot klinisch nicht eindeutig als Asthmakrise eingeordnet werden kann, z.B. bei Verdacht auf Pneumothorax, Atelektasen, Fremdkörperaspiration oder Pneumonie.

2.4.3. Schweres Asthma bronchiale und Status asthmaticus

Die meisten Asthmatiker leiden an einer leichten bis mittelschweren Form der episodischen Asthmaerkrankung, die mit den gebräuchlichen Medikamenten gut zu therapieren ist. Etwa 2-5% gehören jedoch zur Gruppe mit der schweren bis schwersten Form der Erkrankung (7). Sie müssen häufig mit systemischen Glucocorticoidgaben versorgt werden, um überhaupt eine Beschwerdebesserung zu erreichen, jedoch zum Teil mit nur geringem Therapieerfolg.

Dabei variieren die Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten sehr. Einige erleiden häufig schwere Exazerbationen, zwischen denen jedoch symptomärmere Intervalle liegen. Andere Patienten dagegen haben fast durchgehend schwere Einschränkungen der respiratorischen Funktion, die therapieresistent erscheinen. Natürlich ist auch hier eine scharfe Trennung dieser zwei Verlaufsformen nicht immer möglich, fließende Übergänge sind häufig.

Die genannten auslösenden Faktoren führen durch die entstehende Bronchokonstriktion, das Schleimhautödem und den zähen Schleim zu erhöhtem Atemwegswiderstand. Dieser und das durch das Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis erhöhte Atemminutenvolumen bedingen eine insgesamt gesteigerte Atemarbeit. Der Sauerstoffverbrauch nimmt zu, fallender PaO_2 und steigender $PaCO_2$ sind die Folge. Diese Hypoxie führt zur pulmonalarteriellen Vasokonstriktion und damit zu massiv gesteigerter Rechtsherzbelastung. Der lebensbedrohliche Asthmaanfall ist durch erhöhte Atemfrequenz (\geq 25/min) und Pulsfrequenz (\geq 120/min) sowie einen deutlich erniedrigten Peak-Flow-Wert (< 50% des Normalwertes) messbar (62).

Von einem *Status asthmaticus* spricht man, wenn die Symptomatik eines Asthmaanfalls länger als 24 Stunden besteht und durch übliche therapeutische Maßnahmen nur unwesentlich vermindert werden kann (33,94).

Die meisten Autoren sehen den Status asthmaticus als einen sich über Stunden und Tage langsam entwickelnden Zustand, der von einem ständig steigenden Verbrauch an Bronchospasmolytika begleitet ist. Das Vollbild des Status asthmaticus wird damit als vermeidbar eingestuft (33). Die Patienten müssten rechtzeitig einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

Jedoch gibt es auch viele Fälle, in denen ein akuter schwerer Asthmaanfall aus dem Wohlbefinden heraus zu einer ausgeprägten bedrohlichen Dyspnoe führt, die dann Indikation für eine maschinelle Beatmung ist.

Es gibt verschiedene Stadieneinteilungen des Status asthmaticus bzw. akuten Asthmaanfalls (33,63). Vor allem die arteriellen Partialdrücke von O₂ und CO₂ sowie der pH-Wert des Blutes sind neben dem klinischen Bild die wichtigsten Parameter zur Zustandsbeurteilung.

2.4.4. Beatmungspflichtigkeit und Tod durch Asthma

Kommt es zur extremen Verschlechterung der respiratorischen Funktion vor allem durch Erschöpfung der Atemmuskulatur und Anstieg des arteriellen PaCO₂ des Patienten, so kann eine Intubation mit anschließender Beatmung notwendig werden.

In verschiedenen Studien gab es unterschiedliche Antworten auf die Frage, ob eine frühere Beatmung als Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für einen erneuten lebensbedrohlichen Anfall in den nächsten Lebensjahren zu sehen ist. Bei den meisten Autoren sind frühere intensivmedizinische Aufnahmen, Intubation und Wiederbelebung eindeutige Risikofaktoren für spätere schwere Asthmaanfälle mit Beatmung oder möglichem Tod (32,36,82). In einigen wenigen Studien wird jedoch ein geringeres Risiko für eine erneute Beatmung nach früherer Intubation gesehen (75).

Der Tod durch Asthma kann sehr plötzlich und unerwartet sein.

Einerseits sind Patienten mit kontinuierlich schwerem Asthma bronchiale betroffen, die durch eine Exazerbation in den lebensbedrohlichen Zustand "abrutschen" (Schweregrad IV). Andererseits werden auch Kinder beatmungspflichtig oder versterben, deren pulmonale Situation bei milder Verlaufsform des bekannten Asthma bronchiale bislang als stabil und nur gering symptomatisch eingeschätzt wurde.

Bei einigen dieser Kinder kommt es innerhalb weniger Stunden oder sogar nur Minuten zu einer rapiden Verschlechterung der Luftnot. Bei anderen Patienten wird die Atmung langsam über mehrere Tage immer mehr erschwert. Es kommt zu einer zunehmenden Häufung von Asthmaanfällen mit immer kürzer werdenden symptomfreien Intervallen.

Frühere Krankenhausaufenthalte aufgrund von Asthmaanfällen und/oder frühere lebensbedrohliche Anfälle mit oder ohne Beatmung gelten als Risikofaktor für einen möglichen Asthmatod.

Sowohl psychische Faktoren und schlechte Compliance, als auch eine inadäquate Pharmakotherapie müssen bedacht und überprüft werden, da sie für möglicherweise vermeidbare Todesfälle ursächlich sein können.

2.5. Diagnostik

Die Reihenfolge der Diagnostik des Asthma bronchiale beim Kind ist in den bundesweit gültigen Leitlinien verankert (16,21).

Im Zentrum der Diagnostik steht die ausführliche Anamnese, die die familiäre Disposition und persönliche Krankheitsgeschichte erfasst, um auf den Asthmatyp, die auslösenden Faktoren und den Schweregrad zu schließen.

Bei der folgenden körperlichen Untersuchung steht die Auskultation der Lunge im Vordergrund. Durch forcierte Exspiration kann man okkultes Giemen nachweisen. Mögliche Atemanstrengung kann eventuell anhand von Einziehungen, Nasenflügeln oder Benutzung der Atemhilfsmuskulatur beobachtet werden.

Des Weiteren wird auf andere Erkrankungen atopischer Ätiologie, wie das atopische Ekzem (Atopisches Ekzem/Dermatitis-Syndrom), geachtet. Der dritte diagnostische Schritt ist die Durchführung Lungenfunktionsuntersuchung. Lässt sich eine variable und reversible oder nach Inhalation eines β_2 -Sympathomimetikums) (spontan Atemwegsobstruktion nachweisen, SO ist die Diagnose Asthma bronchiale bei diesem Kind zu stellen. Zur Objektivierung der sich vor Atemwegsobstruktion eignen allem dynamische Lungenfunktionsparameter wie der exspiratorische Spitzenfluss (FEV₁) und der Peak-Flow (PEF). Zeigen sich zu Beginn normale die für Asthma Lungenfunktionsparameter, muss bronchiale charakteristische bronchiale Hyperreagibilität mit Hilfe unspezifischer (z.B. Laufbelastung) und spezifischer Provokationsteste nachgewiesen werden.

Die Lungenfunktion dient auch dazu, bei bereits bekannten Asthma-Patienten Verschlechterungen in der Funktion der Lunge zu erkennen, bevor eine subjektive Beschwerdezunahme von dem Patienten registriert wird.

Im Folgenden kann versucht werden, mögliche spezifische allergene Auslöser durch Hauttests, wie den Prick-Test (evtl. Scratch- oder

Intracutantest bei speziellen Fragestellungen), genauer zu erfassen. Die gewonnen Ergebnisse können mit Hilfe serologischer hierbei Untersuchungen, wie Bestimmung des Gesamt-IgE und spezifischer IgE-Antikörper durch RAST, untermauert werden. Bestimmungen der Eosinophilenzahl aus dem Nasenabstrich, Sputum oder Bronchialsekret ebenfalls Hinweise allergische können auf eine Genese der Respirationstrakterkrankung verifizieren (92).

2.6. Therapie

Die Therapie des Asthma bronchiale besteht sowohl aus einer medikamentösen Behandlung zur Abschwächung der bronchialen Hyperreagibilität, als auch zur Prävention von Asthmaanfällen. Daneben werden nicht medikamentöse Therapiemethoden zur Verhinderung weiterer Anfälle und Verbesserung der allgemeinen pulmonalen Situation angewandt.

Grundsätze der Asthma-Therapie sind:

- Meidung von Asthmaauslösern: Allergenkarenz ist die Grundlage jeder Therapie, Rauchen muss vermieden werden
- Rationale Pharmakotherapie entsprechend einem Stufenschema
- Schulung des Patienten zur besseren Selbstwahrnehmung (Asthma-Tagebuch und Peak-Flow-Meter), Compliance-Motivation und Training von Notfallmaßnahmen
- Aufklärung und Einbeziehung der Angehörigen in die Therapie

2.6.1. Medikamentöse Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist in der Verminderung der Inflammation der Atemwege durch Langzeitmedikamente (Controller) sowie die symptomatische Behandlung der Atemwegsobstruktion und bronchialen Hyperreagibilität durch den Einsatz von Bedarfsmedikamenten (Reliever). Gleichzeitig sollen damit auch die

chronischen Umbauvorgänge der Lunge (Airway-Remodelling) abgeschwächt und die Langzeitprognose verbessert werden.

Zur Bedarfsmedikation (Reliever) zählen kurz wirksame (β_2 -Sympathomimetika, Anticholinergika und wässriges Theophyllin.

Langzeitmedikamente sind Cromone (DNCG, Nedocromil), lang wirksame (β_2 -Sympathomimetika, inhalative und systemische Glucocorticosteroide, Antileukotriene und retardiertes Theophyllin (12,16,22).

Vorraussetzung für die Therapiefestlegung ist die Schweregrad-Einteilung (*Tabelle1*). Daran angelehnt gibt es einen ebenfalls vierstufigen Plan in den Leitlinien für die medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale (*Tabelle 2*) (12,16).

Tabelle 2: Derzeit empfohlener Stufenplan der Asthmatherapie (Nationale Versorgungs-Leitlinie 2005)

| STUFE | DAUERTHERAPIE | BEDARFSTHERAPIE |
|--------------------------------------|---|--|
| I Intermittierend | Keine (evtl. vorrübergehend antientzündliche Therapie mit ICS* möglich) | Kurz wirksames β ₂ -Sympatho- mimetikum inhalativ** |
| II geringgradig persistierend | 1. Wahl: niedrig dosiertes ICS*, vorher Versuch mit Montelukast (ab Schulalter) o. Cromonen (DNCG o. Nedocromil) oder für 4-8 Wochen | |
| III mittelgradig persistierend | mittlere ICS*-Dosis, falls keine Besserung: Dosisteigereung bzw. addon lang wirksame β ₂ -Sympathomimetika o. Montelukast o. Theophyllin | Kurz wirksames β ₂ -Sympatho- mimetikum inhalativ** |
| IV schwergradig persistierend | hoch dosiertes ICS*, ggf. Dosissteigerung bzw. add-on lang wirksame β_2 -Sympathomimetika u/o ret. Theophyllin Zusätzlich intermittierend o. dauerhaft orales Glucocorticosteroid | Kurz wirksames β ₂ -Sympatho- mimetikum inhalativ** |

^{*} ICS \Rightarrow Inhalatives Glucocorticosteroid

^{**} alternativ: Anticholinergika, wässriges Theophyllin oral

2.6.1.1. Präventive Langzeittherapie

Nach der anfänglichen Feststellung des Schweregrades und der daran angelehnten Therapieeinstellung erfolgt nach einiger Zeit (im Mittel 3 Monate) eine Kontrolle der Befunde. Die Therapie wird entsprechend des Verlaufes der Symptome und der Lungenfunktionswerte angepasst, d.h. sie kann reduziert oder intensiviert werden (22).

- Inhalative (topische) Glucocorticosteroide (z.B. Beclometason. Fluticason) sind die potentesten antiinflammatorischen Medikamente bei **Asthma** bronchiale (54)und zeigen damit sehr gute symptomverringernde Wirkung bei asthmakranken Kindern. Der sogenannte "permissive Effekt" führt zu höherer Wirksamkeit und geringerem Verbrauch gleichzeitig eingesetzter β₂-Sympathomimetika (63). Das Auftreten starker Nebenwirkungen wie beim Einsatz oraler Steroide ist selten, da äquivalente Dosen durch topische Anwendung in der Regel nicht erreicht werden. Bei langdauernder Anwendung hoher Dosen Wachstumsverzögerungen möglich. Als lokale sind Mund-Nebenwirkungen können Candidabefall der und Rachenschleimhaut und Heiserkeit auftreten.
- Orale (systemische) Glucocorticosteroide werden nur bei schwerst therapierbaren Patienten bzw. akuten Exazerbationen der Erkrankung eingesetzt und dann auch nur kurzfristig.

Mögliche Nebenwirkungen durch einen länger dauernden systemischen Einsatz sind u.a. Nebennierenrindeninsuffizienz, Wachstumsverzögerungen der Kinder, Osteoporose und Kataraktentwicklung am Auge. Trotzdem kann in einigen Fällen nicht auf orale oder intravenöse Gabe von Glucocorticoiden verzichtet werden, um extrem gefährdete Patienten vor dem lebensbedrohlichen Anfall zu schützen.

• β_2 -Sympathomimetika sind die wichtigsten bronchodilatatorisch wirksamen Substanzen. In der Dauertherapie des schweren Asthma bronchiale werden bei unzureichendem Erfolg einer alleinigen

Behandlung mit inhalativen Glucocorticosteroiden vor allem langwirksame β_2 -Sympathomimetika eingesetzt.

Eine länger dauernde Monotherapie ist obsolet, da eine Toleranzentwicklung beobachtet werden kann und eine Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität vermutet wird (26,63).

Die neuen, lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika Formoterol und Salmeterol nehmen eine Sonderstellung zwischen den Controllern und Relievern ein. Denn durch eine 8-12 Stunden andauernde bronchodilatatorische und bronchoprotektive Wirkung haben sie eine langanhaltende Controller-Funktion (22).

Bei einer kombinierten Anwendung von β_2 -Sympathomimetika und topischen Steroiden zeigt sich ein über-additiver Effekt in der Verhinderung asthmatischer Symptome (63).

Cromone

DNCG hat eine in vitro nachgewiesene mastzellstabilisierende Wirkung und hemmt dadurch die Degranulation und Mediatorfreisetzung dieser Zellen. Daneben wirkt es antiinflammatorisch und verringert die Eosinophilenanzahl in der bronchoalveolären Lavage.

Nedocromil-Natrium hat neben einem protektiven und antientzündlichen Effekt wie DNCG außerdem eine besonders gute Wirksamkeit gegen asthmatischen Husten (63).

- Leukotrienrezeptor-Antagonisten (Antileukotriene), wie Montelukast, zeigen neben eindeutigen antiinflammatorischen Effekten auch bronchochialerweiternde Wirkung. Vor allem beim häufig vorhandenen Anstrengungsasthma scheinen sie die bronchiale Überempfindlichkeit zu reduzieren und gewinnen dadurch zunehmend an Bedeutung. Über einen Einsatz in der Stufe II der Asthmatherapie wird noch kontrovers diskutiert.
- Die vor allem antientzündliche Wirkung von *Theophyllin* wurde vor ca. 20 Jahren noch sehr gern ausgenutzt. Doch die erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen in der Pharmakokinetik erschwerten die Therapie erheblich. Ein regelmäßiges Drug-Monitoring ist notwendig,

welches vor allem bei Kindern wenig akzeptiert ist. Trotzdem ist der Einsatz von Theophillin bei schwer kranken Patienten auch heute und vor allem im schweren, stationär zu behandelnden akuten Asthmaanfall notwendig.

Ergänzend kann bei einigen Kindern eine spezifische Immuntherapie (SIT), d.h. Hyposensibilisierung gegen spezifische Allergene, durchgeführt werden. Die subkutane Injektion (künftig evtl. auch sublinguale Gabe) von Extrakten allergenen Materials in unterschwelliger und allmählich ansteigender Dosierung soll zu einer klinischen Toleranz des Organismus gegen die entsprechenden Allergene führen. Da Asthma bronchiale eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese ist, ist ein Erfolg dieser Therapie gemessen an der Symptomreduktion unsicher. Doch scheint die spezifische Immuntherapie im Kindesalter bei vielen Patienten einen sogenannten "Etagenwechsel" von der allergischen Rhinitis (Pollinosis) zum Asthma bronchiale verhindern zu können (47).

2.6.1.2. Therapie des akuten Asthmaanfalls und Status asthmaticus Nach den aktuellen Leitlinien wird anhand klinischer Parameter ein

mittelschwerer von einem schweren Asthmaanfall unterschieden und

danach das Therapieregime ausgerichtet (16).

Im akuten Asthmaanfall ist ein kurz wirksames β_2 -Sympathomimetikum Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Atemwegsobstruktion. Im Abstand von 20 Minuten können 2-4 Hübe (im schweren Anfall 4-8 Hübe alle 10 Minuten) gegeben werden. Ist ein schwerer Anfall offensichtlich, sollte eine systemische d.h. orale oder rektale Prednison-Therapie (2mg/kg KG) begonnen werden. Eine pulsoxymetrische Überwachung der Sauerstoffsättigung ist notwendig und bei Sättigungsabfall werden unterstützend 2-3l/min O_2 über die Nasensonde appliziert.

Die regelmäßige Gabe von β_2 -Sympathomimetika über eine Inhalationshilfe sowie weitere Corticoidgaben alle 6 Stunden werden im

Krankenhaus fortgesetzt. Bei mangelndem Ansprechen auf die β_2 -Sympathomimetika-Therapie sollte frühzeitig zusätzlich Ipratropiumbromid (20 μ g/Hub als Dosieraerosol) zur Inhalation gegeben werden.

Verbessern sich die Symptome nicht oder kommt es sogar zu einer Zustandsverschlechterung, wird eine Verlegung auf die Kinder-Intensivstation notwendig. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem Bronchospasmus bereits maximaler und Dosierung Bronchodilatatoren und Glucocorticosteroiden kann durch die langsame Gabe von Theophyllin intravenös (1-1,5 mg/kg/h) mit regelmäßiger Blutspiegelbestimmung eine Besserung des Zustandes erreicht werden. Bessert sich der Zustand des Patienten trotz maximaler Therapie nicht ausreichend und droht zunehmend eine Ateminsuffizienz, so wird in seltenen Fällen eine Intubation und künstliche Beatmung notwendig. Die Indikation zur Beatmung richtet sich vor allem nach dem klinischen Bild der Erschöpfung, nicht allein nach Laborparametern. Oft sind bei Asthmatikern hohe Beatmungsdrücke notwendig, folglich wird in der Literatur bei bis zu 20% der Kinder mit einem Pneumothorax gerechnet. Muskelrelaxantien sollten vor allem in Kombination mit hochdosierten Steroiden nur kurzzeitig verabreicht werden, da immer wieder lang dauernde Myopathien beschrieben worden sind (63).

2.6.2. Asthmaschulung

Im Gegensatz zu Erwachsenen reicht bei der Schulung asthmakranker Kinder eine reine Wissensvermittlung nicht aus. In pädiatrischen Asthmaschulungs-Programmen soll durch ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Psychologen und Physiotherapeuten sowohl den betroffenen Kindern als auch den Eltern der tägliche Umgang mit der Erkrankung erleichtert werden (85).

Das Hauptziel ist es, ein kompetentes Krankheits-Selbstmanagement bei den Patienten aufzubauen und zu fördern. Dies soll durch die Vermittlung folgender Inhalte erreicht werden (3):

- Kenntnisse über Asthma bronchiale und dadurch aktive Mitarbeit bei der medizinischen Therapie
- Umgang mit Medikamenten, v.a. die korrekte Benutzung der Sprays, und regelmäßige Selbstkontrolle mit dem Peak-Flow-Meter
- Wahrnehmung und Vermeidung von Auslösern, Verbesserung der Selbsteinschätzung
- Förderung der Eigenverantwortung
- Minderung krankheitsbezogener Ängste mit Hilfe von Psychologen und anderen Mitbetroffenen und damit verbundene emotionale Entlastung des Patienten und der Familie
- Körperübungen, z.B. atemerleichternde Körperstellungen, Entspannungstechnicken für Kinder und Eltern (z.B. Gymnastik oder Yoga)
- Auch wenn die Vermeidung des Asthmaanfalls das zentrale Ziel ist, werden Notfallsituationen durchgespielt und lebensrettende Maßnahmen geübt

Für die Eltern ist es ein Spagat zwischen ständiger Beobachtung des Zustandes ihres Kindes, um Zustandsverschlechterungen möglichst früh zu erkennen, und andererseits Förderung der Selbstständigkeit der Kinder. Ihnen soll der Umgang mit Schuldgefühlen, z.B. wegen möglicher genetischer Belastung in der eigenen Familie oder dem Wunsch, eigenen Bedürfnissen nachzugeben, erleichtert werden.

Das zentrale Ziel der Asthma-Schulungsprogramme ist es, dass Kinder sowie Eltern die chronische Erkrankung und deren variablen Verlauf akzeptieren und durch Erlernen von Kompetenzen wie Eigenbeobachtung und Notfall-Management die Krankheit beherrschen

können. Dadurch wird die Verbesserung des Gesundheitszustandes im Einklang mit der Steigerung der Lebensqualität erreicht.

2.6.3. Asthmasport

Nach heute veralteter Auffassung versuchte man früher, Kinder mit Asthma bronchiale von jeglicher körperlicher Anstrengung fern zu halten. Dies führt jedoch zu einer Dekonditionierung des Herz-Kreislauf-Systems und Inaktivitäts-Atrophie der Muskulatur, sowie zu einer mangelhaften Entwicklung der Koordination. Im Gegensatz dazu versucht man heute, den positiven Effekt von Sport und körperlichem Training gerade bei diesen Kindern zu fördern.

Bei einem Teil der asthmakranken Kinder führt eine Sporttherapie zur Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität (69). Mögliche Ursache ist die individuelle Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Kinder. Damit wird auch die Schwelle zur Auslösung eines Anstrengungsasthmas in höhere Leistungsbereiche verlagert.

Alltägliche Belastungen können somit leichter und beschwerdefrei bzw. – gemindert überwunden werden. Das Trainingsprogramm wird individuell in Abhängigkeit vom Schweregrad der Atemwegserkrankung gestaltet.

3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

3.1. <u>Problemstellung und Arbeitshypothesen</u>

Aus den zuvor dargelegten Fakten zum Stand unseres gegenwärtigen Fachwissens, entwickelten wir folgende Arbeitshypothesen:

A) Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale sind ihrer Natur nach keine homogene Gruppe von Menschen. Es gibt innerhalb der Gruppe aller Asthmatiker eine spezielle, hoch sensible, äußerst lebensgefährdete Untergruppe, die in einem akuten Asthmaanfall schnell versterben kann.

Die Disposition "schneller zu versterben" im Asthmaanfall beruht auf einer endogenen, eventuell sogar genetisch bedingten Vorgabe, die es gilt künftig zu definieren, um diese Patienten rechtzeitig zu erkennen.

Auch wenn Asthmatiker keine genetisch homogene Gruppe sein sollten, so muss doch das Behandlungsziel des Arztes sein, dass bei allen Asthmatikern eine konsequente antientzündliche und spasmolytische Dauertherapie zu etwa gleichen Ergebnissen führt - nämlich der Vermeidung von Dauerobstruktion und schweren Asthmaanfällen.

Es wird vermutet, dass die Patienten, die in einem akuten Asthmaanfall verstarben, nicht aus der Normalposition eines völlig freien Bronchialsystems in den Asthmaanfall geraten sind, sondern dass dieser letzte tödliche Anfall den Patienten im Zustand der partiellen Obstruktion traf. An diese chronische Bronchialobstruktion mit der daraus resultierenden Leistungseinschränkung hatten sich die Patienten wegen der Chronizität bereits gewöhnt (siehe Typ 3 des Eisberg-Modells).

Diese Hypothese besagt: Asthmatiker, die in einem Asthmaanfall versterben, hatten vor diesem finalen Asthmaanfall eine

unzureichend dosierte (oder gar keine!) antientzündliche Therapie, d.h. Glucorticosteroide, erhalten.

► Es gilt in dieser Studie zu überprüfen, welche dieser beiden Hypothesen zu bestätigen oder zu verwerfen ist.

3.2. Aufgabenstellungen

- Zunächst sollen alle im Zeitraum von 1990-2000 verstorbenen und/oder beatmeten asthmakranken Kinder im Gebiet der 5 neuen Bundesländer und Ost-Berlin (Studiengruppe) erfasst werden.
- Es ist zu pr
 üfen, ob in der Gruppe der beatmeteten Asthmatiker sich Faktoren finden, durch die sich die im Asthmaanfall verstorbenen Patienten von den nicht verstorbenen deutlich unterscheiden.

Das betrifft die Frage nach:

- a) endogenen Faktoren wie
 - Geschlecht
 - Sensibilisierung gegen Allergene
 - gleichzeitiges Vorhandensein anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises
 - Vorkommen atopischer Erkrankungen bei Eltern und anderen Familienangehörigen
 - Immunglobulinmangel
 - α₁-Antitrypsin-Mangel

b) <u>nicht endogenen Faktoren</u> wie

- Beginn der Erkrankung an Asthma bronchiale
- Dauer bis zur lebensbedrohlichen Verschlechterung
- Umstände des lebensbedrohlichen Zustandes

(Beginn, Dauer, Komplikationen)

- Therapie des Asthma bronchiale
- Compliance
- Nachweis von Infektionen
- Auftreten psychischer Probleme
- Verschlechterungen der Lungenfunktion
- Frühgeburtlichkeit
- Stillverhalten der Mutter
- Nikotinexposition des Kindes
- beeinflussende Umweltfaktoren / Wohnsituation
- Allergenkontakt
- Gastroösophagealer Reflux
- Betreuung vom pulmologisch-allergologisch t\u00e4tigen
 Spezialisten

4. PATIENTEN UND METHODEN

4.1. Methodik der Untersuchung

Die beiden Hypothesen gehen davon aus, dass Patienten, die im schweren Asthmaanfall versterben (z.T. schon vor einer möglichen Beatmung), bereits vor diesem lebensbedrohlichen Ereignis ungünstigere Vorraussetzungen haben als ebenfalls schwerst asthmakranke Kinder, die Hilfe maschinellen iedoch mit einer Beatmung diesen lebensbedrohlichen Asthmaanfall bzw. Status asthmaticus überleben. Der schlechtere Ausgangszustand eines jeden Patienten kann sowohl durch endogene Faktoren (z.B. genetische Veranlagung) (A), als auch durch exogene Faktoren (d.h. nicht genetisch) (B), bzw. die Kombination beider Einflüsse, bedingt sein.

Weitergehend bedeutet dies auch, dass alle diese Kinder zusammen, die im Asthmaanfall verstorben sind oder eine Beatmungspflichtigkeit überlebt haben, unter schlechteren Bedingungen aufwachsen als andere ähnlich schwer asthmakranke Kinder, die nie in einen vergleichbar lebensbedrohlichen Zustand im Asthmaanfall geraten.

Man kann diese Problematik mit zwei Fragen vereinfachend zusammenfassen:

- Warum gerät der eine Patient in einen so schweren Asthmaanfall, dass eine künstliche Beatmung bei ihm notwendig wird (die er entweder überlebt oder trotzdem stirbt), während der andere Patient mit sehr schwerem Asthma bronchiale nie in den gleichen lebensbedrohlichen Zustand gelangt?
- Warum überlebt ein Patient im schwersten Asthmaanfall, während der andere daran stirbt?

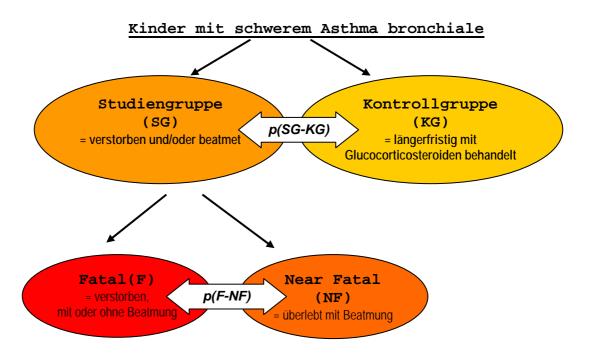
Um der Beantwortung dieser Fragen näher zu kommen untersuchten wir asthmakranke Kinder in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie.

In der "Studiengruppe" (SG) wurden Kinder erfasst, die mindestens einen lebensbedrohlichen Asthmaanfall erlitten haben. Diese können unterschieden werden in erstens eine Gruppe von Kindern, die im Asthmaanfall verstorben sind ("fatal", F) und zweitens eine Gruppe junger Patienten, bei denen eine maschinelle Beatmung im akuten Asthmaanfall notwendig und erfolgreich beendet wurde ("near fatal", NF). Ein Teil der verstorbenen Patienten wurde vor dem Tod ebenfalls künstlich beatmet, jedoch ohne den erwünschten Erfolg.

Als "Kontrollgruppe" (KG) wurden Kinder mit ähnlich sehr schwerem Asthma bronchiale (Schweregrad IV) untersucht. Sie sind aufgrund der Schwere dieser Erkrankung längerfristig mit oralen Glucocorticosteroiden behandelt worden. Jedoch sind diese Kinder bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nie in einem Asthmaanfall verstorben bzw. in den Zustand der Beatmungspflichtigkeit geraten.

Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen wird in *Abbildung 2* verdeutlicht.

Abbildung 2:
Gruppeneinteilung der Patienten



Wir verglichen also einerseits die Patienten, die während oder bereits vor einer möglichen Respiratortherapie verstarben (F) mit den Patienten, die nur aufgrund einer maschinellen Beatmung überlebt haben (NF). Der statistische Unterschied zwischen diesen Gruppen wird mit p(F-NF) angezeigt.

Andererseits wurden alle Patienten, in deren Leben sich mindestens ein sehr schwerer akuter Asthmaanfall ereignet hat, durch Beatmung überlebt oder verstorben (SG), mit den Patienten verglichen, die an schwerstem chronischen Asthma bronchiale leiden (KG). Hier gibt p(SG-KG) den statistischen Unterschied an.

4.2. Die Patienten

In der Untersuchung wurden pädiatrische Patienten erfasst, die im Zeitraum von 1990 bis 2000 aufgrund der Diagnose "Asthma bronchiale" in einer medizinischen Einrichtung, ambulant oder stationär, in den neuen Bundesländern (Einzugsgebiet der *Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. /APPA*) behandelt wurden.

4.2.1. Einschlusskriterien

Untersucht wurden Patienten, die

- 1.) mindestens einmal aufgrund eines Asthmaanfalls bzw. Status asthmaticus maschinell beatmet wurden und/oder an Asthma verstorben sind (Studiengruppe), oder
- 2.) an schwerem Asthma bronchiale leiden und längerfristig, d.h. mehr als 2 Monate bzw. in 3 Monaten mindestens 3x14 Tage, mit oralen Glucocorticoiden behandelt wurden (Kontrollgruppe).
- weniger als 18 Jahre alt waren.
- in den 5 neuen Bundesländern ärztlich behandelt wurden.
- bei denen die Diagnose "Asthma bronchiale" durch einen allergologisch/pneumologisch erfahrenen Kinderarzt gestellt wurde.

4.2.2. Ausschlusskriterien

Nicht aufgenommen in die Untersuchung wurden Patienten, die

- 18 Jahre oder älter waren.
- gleichzeitig an Erkrankungen litten, die selbst einen letalen Ausgang bedingen können bzw. die einen stärkeren Krankheitsschweregrad als Asthma bronchiale haben. Dazu gehören:
 - schwere Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (z.B. angeborene Herzfehler, Lungenfehlbildungen)

- andere potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen, die ebenfalls Atemnot verursachen können (z.B. gesicherte Bronchial-Fremdkörper, akute Aspiration flüssiger Substanzen, subglottische Laryngitis)
- angeborene Stoffwechselerkrankungen (z.B. Cystische Fibrose)
- aus unklaren Gründen verstorben sind.

4.3. <u>Durchführung der Untersuchung, Datenschutz und Ethik</u>

In der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA) sind Kinderärzte aus dem Gebiet der 5 neuen Bundesländer vertreten.

Allen 220 Mitgliedern wurde 2001 ein Fragebogen zugeschickt. In diesem beantworteten die pneumologisch-allergologisch tätigen Pädiater, ob in ihrer Einrichtung Patienten behandelt wurden, bei denen die Einschlusskriterien vorlagen und die Ausschlusskriterien fehlten.

Wir erhielten Antworten von 84 APPA-Mitgliedern per Brief oder Fax (Rücklauf: 38%).

Diese teilten sich in 54 negative (keine zutreffenden Patienten behandelt) und 30 positive (mindestens einen Patienten behandelt) Antworten auf. In den Jahren 2001 bis 2003 erfolgte die Einsicht in die Patientenakten. Alle Einrichtungen mit positiver Antwort wurden nach Terminabsprache persönlich von der Doktorandin aufgesucht *(Abbildung 3)*.

Abbildung 3: Karte mit Lage der teilnehmenden Einrichtungen (z.T. mehrere Kliniken in einem Ort)



Die Datenerfassung erfolgte vor Ort in der jeweiligen Klinik oder Praxis mit Hilfe des behandelnden Arztes. Dem Arzt wurden durch die Doktorandin standardisierte Fragen gestellt, die er anhand der vorliegenden Patientenunterlagen beantwortete. Nur der behandelnde Arzt nahm Einsicht in die Patientenakte. Alle erforderlichen Daten der betreffenden Kinder wurden in einen zuvor entworfenen Fragebogen anonym aufgenommen (siehe Anhang).

Damit wurden der persönliche Datenschutz und die Schweigepflicht nicht verletzt.

Die Studie erhielt ein positives Votum von der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern (siehe Anhang).

4.4. Statistische Auswertung

Die Analyse des gesamten Datenmaterials erfolgte mit Hilfe des Statistikpaketes SPSS (SPSS for Windows, Version 12.0.1; SPSS Inc., Chicago, USA).

Zur Signifikanzprüfung des Zusammenhangs zweier dichotomer Variable wurde der exakte Test nach Fisher genutzt. P-Werte <0,05 (zweiseitig) gelten als signifikant, p< 0,01 als hoch signifikant.

Bei multiplen Tests wurde das Signifikanzniveau durch die modifizierte Bonferoni-Korrektur nach Jaccard und Wan angepasst (38).

Kontinuierliche Variable wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Bei Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte die Signifikanzprüfung mit dem t-Test. Bei Nichtvorhandensein einer Normalverteilung wurde der Mann-Whithney-U-Test genutzt.

5. ERGEBNISSE

5.1. <u>Demographie der untersuchten Patienten</u>

Bei 56 Patienten lagen die Einschlusskriterien vor und die Ausschlusskriterien fehlten. Davon gehörten 27 Kinder in die Studiengruppe (SG) mit verstorbenen und beatmeten überlebenden Kindern.

29 der untersuchten Patienten waren Kinder der Kontrollgruppe (KG) mit chronisch schwerem Asthma ohne Beatmungspflichtigkeit oder Tod, die längerfristig mit oralen Glucocorticosteroiden behandelt wurden.

Die Patienten der Studiengruppe wurden weiter unterteilt in verstorbene (F=fatal) und überlebende beatmete (NF=near fatal) Patienten.

D. h.: 10 Kinder verstarben im Asthmaanfall, 17 Kinder überlebten mindestens einen lebensbedrohlichen Asthmaanfall mit Hilfe der künstlichen Beatmung.

Sechs der verstorbenen Patienten (6/10) konnten vor ihrem Tod keiner maschinellen Beatmung mehr zugeführt werden, sie verstarben bereits bevor diese Therapie möglich war. Vier Kinder (4/10) wurden vor dem Tod noch einige Stunden bis Tage maschinell beatmet.

Tabelle 3:

Anzahl der untersuchten Patienten und Zuordnung in Gruppen

| | Studien verstorbene Asthmatiker fatal = F | gruppe beatmete überlebende Asthmatiker near fatal =NF | Studiengruppe Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | Kontrollgruppe = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt |
|------------|---|--|---|--|
| Anzahl (n) | 10 | 17 | 27 | 29 |

5.2. Endogene Faktoren

5.2.1. Geschlechtsverteilung

In der Studiengruppe zeigt sich eine leichte Überzahl der männlichen Patienten vor allem unter den verstorbenen Kindern (7/10 männlich). In der Kontrollgruppe ist das Geschlechtsverhältnis nahezu ausgeglichen. Der Wert p(F-NF) zeigt Unterschiede zwischen den verstorbenen Patienten (fatal) und den überlebenden beatmeten Patienten (near fatal) an. Mit dem Wert p(SG-KG) wird der Unterschied zwischen der gesamten Studiengruppe (fatal + near fatal) und der Kontrollgruppe angegeben. In Bezug auf die Geschlechtsverteilung lassen sich keine statistisch relevanten Unterscheide erkennen (Tabelle~4).

Tabelle 4:
Geschlechtsverteilung in der untersuchten Population (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | <u>Studiengruppe</u> | | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|---|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| <u>Geschlecht</u> Männlich Weiblich | 7/10 (70) 3/10 (30) | 9/17 (53) 8/17 (47) | 0,45 | 16/27 (59) 11/27 (61) | 14/29 (48) 15/29 (52) | 0,44 |

5.2.2. Atopie in der Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese (FA) bedeutet, dass mindestens ein Elternteil, Geschwister oder Verwandter II. Grades (Großeltern, Tante, Onkel) an einer atopischen Erkrankung (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis oder atopisches Ekzem) leidet.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der Häufigkeit einer positiven Familienanamnese.

Bei einem Patienten der Kontrollgruppe war eine positive FA bekannt, jedoch war unter den familienanamnestischen Angaben in der Patientenakte nicht vermerkt, welches Familienmitglied von einer atopischen Erkrankung betroffen war. Daher sind in den Vergleich einer

positiven Familienanamnese 23 Patienten der Kontrollgruppe eingeschlossen (6/29 unbekannt), während bei der Frage nach Atopie eines Elternteils nur 22 Kontrollgruppen-Patienten aufgenommen werden konnten (7/29 unbekannt) (*Tabelle 5*).

Tabelle 5:
Häufigkeit einer positiven Familienanamnese (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | ngruppe | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | Kontrollgruppe | p(SG-KG) |
|-------------------|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| Positive FA | 4/7 (57) | 8/15 (53) | 1,0 | 12/22 (55) | 16/23 (69) | 0,37 |
| Elternteil Atopie | 1/7 (14) | 6/15 (40) | 0,35 | 7/22 (32) | 9/22 (41) | 0,76 |

Bei den Eltern oder Geschwistern, von denen eine atopische Erkrankung bekannt war, fanden sich ausschließlich Heuschnupfen oder Asthma bronchiale. Atopisches Ekzem war bei keinem dieser Familienangehörigen vorhanden (*Tabelle 6*).

Vergleich SG-KG:

Betrachtet man das Vorkommen der einzelnen atopischen Erkrankungen bei den Eltern, so fällt das etwas häufigere Vorkommen von Asthma bronchiale in der Kontrollgruppe im Gegensatz zur Studiengruppe auf (6/22 versus 1/22). Signifikante Unterschiede gibt es jedoch nicht.

• Vergleich F-NF:

Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6:
Häufigkeit und Art einer atopischen Erkrankung bei den Eltern (in Klammern Prozent)

| | Studier | ngruppe | p(F-NF) | Studiengruppe | Kontrollgruppe | p(SG-KG) |
|----------------------------|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| Elternteil | =r | =1417 | | | | |
| <u>Asthma</u> | 0/7 (0) | 1/15 (7) | 1,0 | 1/22 (5) | 6/22 (27) | 0,09 |
| Elternteil Heuschnupfen | 1/7 (14) | 5/15 (33) | 0,62 | 6/22 (27) | 4/22 (18) | 0,72 |
| Elternteil Atop. Ekzem | 0/7 (0) | 0/15 (0) | - | 0/22 (0) | 0/22 (0) | - |

Wir haben einmal nur die untersuchten Kinder betrachtet, bei denen mindestens ein Elternteil von einer Erkrankung des atopischen Formenkreises betroffen ist.

Ist diese atopische Erkrankung bei den Eltern wie bei dem Kind ebenfalls Asthma bronchiale, so findet sich diese Kombination deutlich häufiger in der Kontrollgruppe (67%) im Gegensatz zur Studiengruppe (14%). Dieser Unterschied ist aber nur nahezu signifikant (p= 0,06) (Tabelle 7).

Tabelle 7:
Asthma bronchiale bei Eltern (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | ngruppe | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|-----------------------------------|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> | beatmete überlebende Asthmatiker | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| | = F | =NF | | | | |
| Elternteil Atopie Asthma bron. | 0/1 (0) | 1/6 (17) | 1,0 | 1/7 (14) | 6/9 (67) | 0,06 |
| Andere | 1/1 (100) | 5/6 (83) | 1,0 | 6/7 (86) | 3/9 (33) | 0,00 |

Auch bei Verwandten II. Grades gibt es einen deutlichen Unterschied im Vorkommen von Asthma bronchiale (*Tabelle 8*).

Vergleich SG-KG:

In der Kontrollgruppe waren im Vergleich zur Studiengruppe deutlich mehr Verwandte II. Grades an Asthma bronchiale erkrankt (8/17 versus 2/22). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,017^a).

Vergleich F-NF:

Innerhalb der Studiengruppe lässt sich aus den vorhandenen Daten kein Unterschied zu diesem Punkt erkennen.

Tabelle 8:

Häufigkeit und Art einer atopischen Erkrankungen bei Verwandten II. Grades (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | <u>Studiengruppe</u> | | <u>Studiengruppe</u> | Kontrollgruppe = KG | p(SG-KG) |
|-------------------------------|----------------------------|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker | beatmete überlebende Asthmatiker | Vergleich verstorben mit beatmet | <u>Gesamt</u> = SG verstorben und/oder | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| | <u>fatal</u> = F | <u>near fatal</u> = NF | | beatmet | | |
| Verwandte II° Heuschnupfen | 0/7 (0) | 3/15 (20) | 0,52 | 3/22 (14) | 3/17 (18) | 1,0 |
| Verwandte II° Atop. Ekzem | 1/7 (14) | 1/15 (7) | 1,0 | 2/22 (9) | 3/17 (18) | 0,6 |
| Verwandte II° Asthma | 1/7 (14) | 1/15 (7) | 1,0 | 2/22 (9) | 8/17 (47) | <u>0,011</u> ª |

^a Modifizierte Bonferoni-Korrektur für multiples Testen mit Signifikanzniveau p<0,017 (38)

5.2.3. Atopisches Ekzem und allergische Rhinokonjunktivitis

Andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises sind häufig mit Asthma bronchiale vergesellschaftet. Dazu gehören das "Atopische Ekzem/Dermatitis-Syndrom (AEDS)", welches hier vereinfachend nur als "Atopisches Ekzem" bezeichnet wird, und die allergische Rhinokonjunktivitis.

Es wurde untersucht, wie häufig diese atopischen Erkrankungen bei den an schwerstem Asthma bronchiale leidenden Kindern sind. Als positive Antwort galt, wenn ein Kind mindestens einmal im Verlauf seines Lebens an einer dieser Erkrankungen gelitten hat.

Mehr als 40% der Patienten der Studiengruppe, als auch der Kontrollgruppe litten an der atopisch bedingten Hauterkrankung. Das Vorkommen von allergischer Rhinokonjunktivitis war im Gegensatz dazu deutlich geringer (18% in SG, 10% in KG). Die Kombination aller drei Erkrankungen ist sehr selten. Insgesamt litten nur 4 Patienten sowohl an Asthma bronchiale, als auch an atopischem Ekzem und allergischer Rhinokonjunktivitis. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (*Tabelle 9*).

Tabelle 9:Untersuchte Patienten mit atopischem Ekzem und/oder allergischer Rhinokonjunktivitis (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | ngruppe | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|-------------------------------------|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> | beatmete überlebende Asthmatiker | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| | =F | =NF | | beatmet | | |
| Atopisches Ekzem | 5/10 (50) | 6/17 (35) | 0,69 | 11/17 (41) | 13/29 (45) | 0,79 |
| Allergische Rhinokonjunktivitis | 1/10 (10) | 4/17 (24) | 0,62 | 5/27 (18) | 3/29 (10) | 0,46 |
| Atop. Ekzem + Allerg. Rhinokonj. | 0/10 (0) | 2/17 (12) | 0,52 | 2/27 (7) | 2/29 (7) | 1,0 |

5.2.4. Sensibilisierungen

Nahezu alle Patienten dieser Studie waren hinsichtlich einer Sensibilisierung gegen spezifische Allergene untersucht worden. Als Invivo-Diagnostik wurde bei diesen Patienten ein perkutaner Prick-Test durchgeführt. Zur weiterführenden Allergiediagnostik wurde bei den Patienten zusätzlich das In-vitro-Testverfahren des Radio-Allergo-Sorbent-Tests (RAST) zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper angewandt. In vielen Fällen erfolgte eine Testung mehrmals im Verlauf der Behandlung des Patienten.

Eine Sensibilisierung wurde angenommen, wenn ein Test auf mindestens ein spezifisches Allergen eine positive Hautreaktion bzw. erhöhte IgE-Antikörper-Konzentration gezeigt hat.

Vergleich F-NF:

Bei allen verstorbenen Patienten, die auf eine mögliche allergische Sensibilisierung untersucht worden waren, wurde diese auch nachgewiesen (8/8; 100%). In der Gruppe der überlebenden beatmeten Patienten war bei 15 Patienten (88%) mindestens einer der Tests auf spezifische Sensibilisierung positiv. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei zwei Kindern der F-Gruppe lagen keine Daten hinsichtlich Prick-Test oder RAST vor.

Vergleich SG-KG:

In der Kontrollgruppe war bei nur 78% der Patienten (21/27) im Gegensatz zu 92% der Studiengruppen-Kinder (23/25) der Verdacht auf eine Sensibilisierung mittels Prick-Test oder RAST bestätigt worden. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (*Tabelle 10*).

Tabelle 10: Häufigkeit von Sensibilisierungen bei den untersuchten Patienten (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | <u>Studiengruppe</u> | | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|---|----------------------------|--|---|------------------------|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker | beatmete überlebende Asthmatiker | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben | = KG längerfristig mit oralen Steroiden | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| | <u>fatal</u> =F | near fatal =NF | beautiet | und/oder beatmet | behandelt | Kontroligruppe |
| <u>Sensibilisierung</u> <u>Positiv</u> | 8/8 (100) | 15/17 (88) | 1,0 | 23/25 (92) | 21/27 (78) | 0,25 |

Es ist bekannt, dass viele Patienten gegen mehr als ein Antigen allergisch reagieren bzw. sensibilisiert sind. Auch in der von uns untersuchten Patientenpopulation ist diese Mehrfachsensibilisierung gehäuft vorhanden. Es fällt bereits beim Vergleich der Mittelwerte ein Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe auf, der auch

statistisch signifikant ist (p<0,05). Die Patienten mit chronisch schwerem Asthma (KG) sind im Durchschnitt gegen mehr Antigene sensibilisiert als die Patienten, die in einem lebensbedrohlichen Anfall verstorben sind oder ihn durch Beatmung überlebt haben (SG) (*Tabelle 11*).

Tabelle 11:Sensibilisierung gegen mehrere Antigene – Zahl der Antigene

| | <u>Studier</u> | ngruppe | p(F-NF) | Studiengruppe Gesamt | Kontrollgruppe = KG | p(SG-KG) |
|-------------------|--|--|---|-----------------------------------|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | = SG verstorben und/oder beatmet | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| | n=8 | n=15 | | n=23 | n=21 | |
| Zahl der Antigene | | | | | | |
| Mittelwert | 5,25 | 4,33 | 0,31 | 4,65 | 6,29 | 0,042 |
| Median [p25; p75] | 5,5 [3; 7] | 4 [2; 5] | | 4 [3; 6] | 6 [4; 9] | |

Wir haben die Mehrfachsensibilisierungen in 2 Gruppen unterteilt: erstens Oligosensibilisierung und zweitens Polysensibilisierung. Diese werden abgrenzt von der Monosensibilisierung. Oligosensibilisierung definierten wir als positiver Prick-Test oder RAST gegen 2 bis 5 verschiedene Antigene. Polysensibilisierung ist die positive Reaktion in der Allergie-Testung bei mehr als 5 verschiedenen Antigenen.

• Vergleich F-NF:

Die Mehrheit der überlebenden beatmeten Patienten (NF-Gruppe), bei denen eine allergische Sensibilisierung nachgewiesen wurde, zeigt eine Reaktion gegen 2 bis 5 verschiedene Antigene im Sinne einer Oligosensibilisierung (11/15; 73%). Ein Patient dieser NF-Gruppe war nur gegen ein Antigen (Penicillin) sensibilisiert.

Unter den verstorbenen Patienten mit positivem Allergietest zeigen gleich viele Kinder eine Oligo- wie eine Polysensibilisierung. Es ergibt sich kein statistisch relevanter Unterschied (*Tabelle 12*).

Vergleich SG-KG:

Es zeigt sich, dass eine Sensibilisierung gegen nur ein Antigen in der untersuchten Population selten ist. Dies ist bei nur zwei Patienten der Kontrollgruppe (10%) und dem einen oben genannten Patienten der Studiengruppe (7%) der Fall. Dem einen der beiden erwähnten Patienten mit chronisch schwerem Asthma (KG) konnte nur eine Sensibilisierung gegen Alternaria nachgewiesen werden.

Die Mehrzahl der Patienten der Kontrollgruppe (61%) ist gegen mehr als 5 Antigene sensibilisiert (Polysensibilisierung), Oligosensibilisierung findet sich nur bei 29%. Dagegen findet sich in der Studiengruppe bei Patienten eine Oligosensibilisierung (65%)als eine Polysensibilisierung (jeweils 30%). Das entspricht einem fast umgekehrten Verhältnis in diesen beiden Gruppen. Dieser Unterschied ist bezogen auf die Oligosensibilisierung statistisch signifikant (p<0,05).

Tabelle 12:
Häufigkeit der Mehrfachsensibilisierung (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | ngruppe | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|--|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| Monosens. (gegen 1 Antigen) Oligosens. | 0/8 (0) | 1/15 (7) | 1,0 | 1/23 (4) | 2/21 (10) | 0,6 |
| (gegen 2-5 Antigene) Polysens. | 4/8 (50) | 11/15 (73) | 0,37 | 15/23 (65) | 6/21 (29) | <u>0,019</u> |
| (gegen (>5 Antigene) | 4/8 (50) | 3/15 (20) | 0,18 | 7/23 (30) | 13/21 (61) | 0,07 |

Bei der Mehrzahl der Patienten mit positiver Allergie-Testung fand sich eine Sensibilisierung gegenüber Pollen von Gräsern (einschließlich Getreide), Bäumen (Birke, Erle, Hasel u.a.), Kräutern (z.B. Beifuß) als Inhalationsallergene.

Auch Exkremente von Milben (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae) und Pilzsporen (Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum) sind häufig eine

Sensibilisierung und eventuell atopische Erkrankungen verursachende Antigene.

Tierepithelien (Katze, Hund, Pferd, Kaninchen, Vögel) stehen an vierter Stelle der Allergenhäufigkeit.

Bienen- und Wespengiftallergien sowie Nahrungsmittelallergien (Eier, Milch, Nüsse, Fisch, Gemüse, Obst) waren in der untersuchten Population selten zu finden (*Tabelle 13*).

Tabelle 13:

Sensibilisierung gegen die häufigsten Allergengruppen bei Patienten mit positivem Prick-Test oder RAST (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | <u>Studiengruppe</u> | | <u>Studiengruppe</u> | Kontrollgruppe | p(SG-KG) |
|----------------|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| Allergengruppe | | | | | | |
| Milben | 5/8 (63) | 5/15 (33) | 0,22 | 10/23 (44) | 11/21 (52) | 0,76 |
| Pilzsporen | 6/8 (75) | 5/15 (33) | 0,09 | 11/23 (48) | 13/21 (62) | 0,36 |
| Pollen | 6/8 (75) | 9/15 (60) | 0,66 | 15/23 (65) | 17/21 (81) | 0,31 |
| Tierallergene | 2/8 (25) | 7/15 (47) | 0,4 | 9/23 (39) | 13/21 (62) | 0,23 |
| Lebensmittel | 1/8 (13) | 2/15 (13) | 1,0 | 3/23 (13) | 3/21 (14) | 1,0 |
| Wespengift | 0/8 (0) | 0/15 (0) | - | 0/23 (0) | 1/21 (5) | 1,0 |

Ein prozentual erhöhter Anteil der verstorbenen Patienten (Gruppe F) ist im Gegensatz zu den überlebenden beatmeten Patienten (Gruppe NF) gegenüber Pollen, Pilzsporen und Milben sensibilisiert. Es ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachweisbar.

5.2.5. Immundefekt und α_1 -Antitrypsinmangel

Bei einem Teil der Patienten (12/56; 21%) wurde ein humoraler Immundefekt im Verlauf der asthmatischen Erkrankung erkannt. In den meisten Fällen zeigte sich dieser als Antikörpermangel (selektiver IgA-

Mangel oder als IgG-Subklassen-Defekt). Ein Patient der NF-Gruppe litt an einem T-Zelldefekt.

Bei zwei Patienten der Kontrollgruppe konnte ein α_1 -Antitrypsinmangel (ohne Typisierung) nachgewiesen werden.

• Vergleich F-NF:

Bei keinem der verstorbenen Patienten (Gruppe F) wurde ein Immundefekt erkannt bzw. konnte überhaupt untersucht werden. Vier der überlebenden beatmeten Patienten (Gruppe NF) litten an einem Antikörpermangel. Bei zwei von ihnen wurde ein IgG-Subklassendefekt nachgewiesen. Die anderen zwei Patienten hatten sowohl einen selektiven IgA-Mangel als auch einen IgG-Subklassendefekt. Es kann kein statistisch relevanter Unterschied erkannt werden.

• Vergleich SG-KG:

In der Kontrollgruppe wurde bei 7 der 29 Patienten ein Antikörpermangel nachgewiesen. Fünf dieser Kinder hatten einen IgG-Subklassendefekt. Bei zwei Patienten wurde ein Mangel von IgA- und IgG (Subklasse) festgestellt.

In Vergleich zur SG ist auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden (*Tabelle 14*).

Tabelle 14: Patienten mit Antikörpermangel-Syndrom und α_1 -Antitrypsinmangel (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | <u>Studiengruppe</u> | | Studiengruppe Gesamt | Kontrollgruppe = KG | p(SG-KG) |
|--|--|--|---|----------------------------------|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | = SG verstorben und/oder beatmet | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| <u>Antikörpermangel</u> | 0/10 | 4/17 | 0,26 | 4/27 (15) | 7/29 | 0,51 |
| <u>α₁-Antitrypsin-</u> <u>mangel</u> | 0/10 | 0/17 | - | 0/27 (0) | 2/29 | 0,49 |

5.3. Nicht endogene Faktoren

5.3.1. Alter bei Diagnose Asthma bronchiale

Ein Unterschied zwischen den Patienten der verschiedenen Gruppen ergab sich im Alter, in dem erstmalig die Diagnose Asthma bronchiale gestellt wurde.

• Vergleich F-NF:

Bei Patienten, die im akuten Asthmaanfall z.T. trotz Beatmung verstarben (Gruppe F), erfolgte die Diagnosefindung deutlich später als bei "im schweren Anfall beatmeten und dann überlebenden" Patienten (Gruppe NF). Im Mittel wurde bei den verstorbenen Kindern im Alter von 5,3 Jahren die Erkrankung Asthma bronchiale diagnostiziert, während dies bei den später beatmeten und überlebenden Patienten bereits im durchschnittlichen Alter von 3,29 Jahren geschah. Das ist ein signifikanter Unterschied (p<0,05) (Tabelle 15).

Das bedeutet auch: während 94% (16/17) der beatmeten überlebenden Kinder bereits in den ersten 5 Lebensjahren als Asthmatiker erkannt wurden, waren es bei den (trotz aller Maßnahmen) verstorbenen Kindern nur 20% (2/10). Dies ist statistisch hoch signifikant (p<0,01).

Vergleich SG-KG:

Beim Vergleich der gesamten Gruppe von Patienten mit lebensbedrohlichem Asthmaanfall (überlebt und verstorben = SG) mit der Gruppe der chronisch schwer asthmakranken Patienten (KG) ergab sich kein Unterschied im Alter bei Diagnosefindung.

Tabelle 15:
Alter der Patienten bei Diagnose des Asthma bronchiale (in Klammern Prozent)

| | verstorbene Asthmatiker | beatmete überlebende Asthmatiker near fatal = NF | p(F-NF) Vergleich verstorben mit beatmet | Studiengruppe Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | Kontrollgruppe = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | p(SG-KG) Vergleich Studien- gruppe mit Kontroll- |
|--|----------------------------|---|---|---|---|---|
| | n=10 | n=17 | | n=27 | n=26 (3/29 unbek.) | gruppe |
| Alter bei Diagnose Mittelwert | 5,3 | 3,29 | 0,009 | 4,04 | 4,04 | 0,89 |
| Median [p25; p75] | 6 [4,25; 7] | 2 [2; 5] | 0,000 | 4 [2; 6] | 3,5 [2; 6] | 0,00 |
| Diagnosealter in Altersgruppen 0-5 Jahre 6-10 Jahre | 2/10 (20) 8/10 (80) | 16/17 (94) 1/17 (6) | <0,001 | 18/27 (67) 9/27 (33) | 18/26 (69) 8/26 (31) | 1,0 |

5.3.2. Alter bei Krise

Als Krise wurde der Zeitpunkt definiert, an dem ein Patient der Studiengruppe einer künstlichen Beatmung zugeführt wurde, die er entweder überlebte (Gruppe NF) bzw. in der er während oder schon vor dieser Maßnahme verstarb (Gruppe F). Bei Patienten der Kontrollgruppe versteht man unter der Krise die Zeit, in der zum ersten Mal eine längerfristige systemische Therapie mit Glucocorticosteroiden notwendig wurde.

Vergleich SG-KG:

Die verstorbenen und überlebenden beatmeten Patienten der Studiengruppe erlebten die lebensbedrohliche Krise bedeutend später als die chronisch schwer asthmakranken Patienten der Kontrollgruppe den Zeitpunkt der Steroidpflichtigkeit erreichten.

Wurden die KG-Patienten im mittleren Alter von 8,6 Jahren das erste mal mit oralen Glucocorticosteroiden behandelt, so erreichten die SG-Patienten ihre Krise (Tod bzw. Beatmung) erst im Mittel mit 12,3 Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,05). Der jüngste Patient der Kontrollgruppe erhielt bereits im Alter von einem Jahr zum ersten Mal

orale Steroide, der älteste Patient war 17 Jahre alt zum Zeitpunkt der Krise.

Vergleich F-NF:

Bei Vergleich der beiden Untergruppen der Studiengruppe fällt das höhere Alter der verstorbenen Patienten im Gegensatz zu den beatmeten überlebenden Patienten auf. Während die Kinder im Mittel mit 13,2 Jahren im akuten Asthmaanfall verstarben, ereignete sich bei den beatmeten und dadurch überlebenden Patienten der lebensbedrohliche Asthmaanfall im Mittel bereits mit 11,6 Jahren. Diese Differenz ist jedoch vor allem aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Unter den verstorbenen Kindern (Gruppe F) war der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Krise/des Todes 8 Jahre alt, der älteste war 17 Jahre alt. Das jüngste beatmete überlebende Kind (Gruppe NF) war zum Zeitpunkt der Krise erst 3 Jahre alt, der älteste Jungendliche war bereits 17 Jahre alt als er beatmet wurde (Tabelle 16).

Tabelle 16:Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Krise

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|----------------------|--|---|---|---|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F n=10 | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF n=14 (3/17 unbek.) | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet n=24 (3/27 unbek,) | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt n=22 (7/29 unbek.) | Vergleich Studien- gruppe mit Kontroll- gruppe |
| Alter bei Krise | | | | | | |
| Mittelwert | 13,2 | 11,57 | 0,33 | 12,25 | 8,64 | 0,009 |
| Median [p25; p75] | 13 [10,75; 16] | 12 [8,5; 15,25] | | 12,5 [9,25; 15,75] | 8,5 [5,75; 12] | |

5.3.3. Dauer von Diagnosestellung bis Krise

Bei jedem Patienten dauert es unterschiedlich lange vom Zeitpunkt der Diagnosestellung Asthma bronchiale bis zum Auftreten der lebensbedrohlichen Krise. Diese Zeitspanne berechneten wir auch in der untersuchten Population und verglichen die verschiedenen Gruppen miteinander.

Vergleich SG-KG:

Obwohl in der Kontrollgruppe bei einem Patienten nur das Diagnosealter unbekannt war und bei einem zweiten nur das Alter bei Krise nicht bekannt war, konnten diese neben 6 weiteren Patienten (bei denen beide Fakten nicht vorhanden waren), nicht in die Berechnung des Zeitraumes von Alter und Krise eingehen (daher 8/29 unbekannt). Insgesamt ist damit ein Patient weniger in diesen Vergleich einbezogen als in den beiden vorhergehenden Abschnitten 5.3.1. und 5.3.2..

Der Unterschied zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe im Hinblick auf das Zeitintervall zwischen Diagnostik und kritischem Ereignis ist statistisch signifikant (p<0,05). In der Kontrollgruppe erhielten die Kinder im Durchschnitt bereits knapp 5 Jahre nach der gestellten Diagnose "Asthma bronchiale" erstmalig ein orales Glucocorticosteroid als Therapeutikum (per definitionem "Krise"). Dagegen erreichten die Kinder der Studiengruppe erst nach mittleren 8,2 Jahren die Krise, die sich hier als schwerste lebensbedohliche Atemnot äußerte und/oder z.T. zum Tod führte (Tabelle 17).

Vergleich F-NF:

Zwischen verstorbenen und beatmeten überlebenden Asthmatikern konnte ein eindeutiger und damit statistisch signifikanter Unterschied in der untersuchten Patientenpopulation nicht gefunden werden.

Die kürzesten Zeiträume zwischen Diagnosefindung und tödlichem Asthmaanfall zweier Patienten (Gruppe F) waren 3 und 4 Jahre, sie waren zum Zeitpunkt des Todes 10 und 11 Jahre alt. Einer von beiden konnte keiner Beatmung mehr zugeführt werden.

Unter den NF-Patienten erlitten zwei Kinder bereits ein Jahr nach Diagnostik der Erkrankung den lebensbedrohlichen Asthmaanfall, der zur maschinellen Beatmung führte. Sie waren zu diesem Zeitpunkt 3 und 9 Jahre alt, als sie diese schwere Krise überlebten.

Tabelle 17:

Zeitdauer von der Diagnostik des Asthma bronchiale bis zur Krise (in Jahren)

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | Studiengruppe | Kontrollgruppe | p(SG-KG) |
|---|--|--|---|---|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F n=10 | beatmete überlebende Asthmatiker near fatal =NF n=14 (3/17 unbek.) | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet n=24 (3/27 unbek.) | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt n=21 (8/29 unbek.) | Vergleich Studien- gruppe mit Kontroll- gruppe |
| Dauer von Diagnose bis Krise Mittelwert Median [p25; p75] | 7,9 8 [5,5; 11] | 8,36 8 [3,5;12,25] | 0,8 | 8,17 8 [4,5; 11] | 4,95 4 [1; 8] | 0.012 |

5.3.4. Schnelligkeit des lebensbedrohlichen Asthmaanfalls

Hier wurde untersucht wie viele Stunden vom Auftreten der ersten Symptome eines Asthmaanfalls bis zum Symptommaximum (Notwendigkeit der maschinellen Beatmung oder Tod) vergingen.

Einerseits verglichen wir die mittlere Stundenzahl vom Beginn der Zustandsverschlechterung bis zur maximalen Symptomausprägung bei den überlebenden beatmeten Patienten (NF= near fatal) mit der Stundenzahl bei den z.T. ohne Beatmung verstorbenen Kindern (F= fatal).

Andererseits unterschieden wir zwischen einem schnellen Anfallsbeginn ("rapid onset") in weniger als 6 Stunden und einem langsamen Anfallsbeginn ("slow onset"), bei dem es sechs oder mehr Stunden vom Anfang bis zum Höhepunkt der Krise gedauert hat.

Vergleich F-NF:

Es zeigt sich in der Schnelligkeit der Entwicklung des lebensbedrohlichen Zustandes (Dauer in Stunden) ein deutlicher und auch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen der Studiengruppe (p<0,05).

Bei den meisten Kindern, die im schweren Asthmaanfall verstarben (Gruppe F), verschlechterte sich die pulmonale Situation sehr schnell. Im Mittel waren die Kinder 12,9 Stunden nach Beginn des akuten Asthmaanfalls verstorben oder wurden beatmet, wie sich später zeigte, ohne Erfolg. Dagegen war bei den meisten Kindern, welche die Beatmung überlebt hatten (Gruppe NF), der Zeitraum bis zur Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung deutlich länger. Im Durchschnitt dauerte es 39,7 Stunden bis der Höhepunkt der Krise erreicht war (Tabelle 18).

Der Unterschied in der Häufigkeit von schnellem und langsamem Anfallsbeginn zwischen den Gruppen F (fatal) und NF (near fatal) ist daher ebenfalls statistisch signifikant (p<0,05). So hatte die Mehrzahl der später verstorbenen Patienten (6/9) eine schnelle Zunahme ("rapid onset": <6 Stunden) der asthmatischen Symptome zur lebensbedrohlichen und tödlichen Atemnot. Vier der zehn verstorbenen Kinder wurden vor dem Tod noch maschinell beatmet. Zwei von ihnen erreichten bereits innerhalb einer Stunde nach Anfallsbeginn das Symptommaximum und damit die Indikation zur Intubation und Beatmung, der dritte Patient wurde nach 20 Stunden beatmet, bei dem vierten ist das Zeitintervall nicht genau angegeben worden. Sechs Kinder verstarben so schnell oder waren nicht rechtzeitig im Krankenhaus, dass eine maschinelle Beatmung nicht mehr durchgeführt werden konnte. Drei dieser Kinder verstarben akut zuhause noch vor Eintreffen des Notarztes. Das längste Intervall vom Symptombeginn bis zur Beatmung eines später verstorbenen Patienten war 48 Stunden.

Dagegen zeigte sich bei 80% (10/12) der überlebenden beatmeten Patienten (Gruppe NF) ein langsamer Anfallsbeginn ("slow onset"; ≥6 Stunden). Einer dieser Patienten war erst 120 Stunden nach Auftreten der ersten asthmatischen Symptome in einem so schlechten klinischen Zustand, dass er beatmet werden musste. Zwei Kinder wurden nach 72 Stunden einer maschinellen Beatmung zugeführt.

Tabelle 18: Schnelligkeit des lebensbedrohlichen Asthmaanfalls (in Klammern Prozent)

| | <u>Studier</u> | p(F-NF) | |
|---|--|---|---|
| | verstorbene Asthmatiker fatal =F n=9 (1/10 unbekannt) | beatmete überlebende Asthmatiker near fatal =NF n=12 (5/17 unbekannt) | Vergleich verstorben mit beatmet |
| Beginn der Krise (in Stunden) Mittelwert Median (p25; p75] | 12,9 2 [1; 27,5] | 39,7 31,5 [12,75; 67] | <u>0.021</u> |
| Beginn der Krise (gruppiert) Slow onset (6h) Rapid onset (<6h) | 3/9 (33) 6/9 (67) | 10/12 (83) 2/12 (17) | 0.032 |

5.3.5. Dauer der Beatmung und Besonderheiten

Bei vier der zehn verstorbenen Kinder (Gruppe F=fatal) wurde eine maschinelle Beatmung durchgeführt. Zwei dieser Patienten wurden 2 Stunden lang beatmet. Bei dem dritten Kind erfolgte die Beatmung 35 Stunden lang. Das vierte Kind verstarb nach 165 Stunden Beatmungsdauer.

Die anderen sechs Kinder dieser Gruppe verstarben zuhause noch bevor eine Intubation durchgeführt werden konnte bzw. während vergeblicher Reanimationsversuche, z.T. durch die Eltern.

In der Gruppe der Kinder, die eine Beatmung im akuten Asthmaanfall überlebt haben (Gruppe NF=near fatal), waren bei sechs der 17

Patienten keine ausreichenden Daten über die Dauer der Beatmung vorhanden. Der Grund war häufig eine Verlegung in eine nächstgrößere Einrichtung mit intensivmedizinischer Betreuung.

Fünf Kinder dieser Gruppe wurden bis zum Untersuchungszeitpunkt einmal beatmet. Eines von ihnen leidet seitdem am Apallischen Syndrom mit Tetraparese.

Die übrigen sechs Kinder dieser Gruppe wurden bis zum Tag unserer Datenerhebung bereits mehrfach beatmet: zwei von ihnen zweimal, drei Kinder wurden viermal beatmet. Bei einem der Kinder war sogar fünfmal eine Beatmung notwendig. Dieser Junge erlitt während einer Reanimation durch die Mutter bei Atemstillstand im Rahmen des zweiten beatmungspflichtigen Asthmaanfalls eine Hypoxämie, die zu einer Tetraparese mit Rindenblindheit führte.

Bei allen Patienten in dieser Gruppe variiert die Beatmungsdauer zwischen 21 Stunden und 12 Tagen.

Aufgrund der geringen Zahl von verstorbenen Patienten mit vorangegangener Beatmung in unserer Untersuchung, lassen sich keine vergleichenden Aussagen mit statistischer Relevanz treffen. Tendenziell wurden überlebende beatmete Kinder länger einer maschinellen Ventilation unterzogen als verstorbene Patienten.

5.3.6. Infektionen

Die Daten wurden auch im Hinblick auf eine Infektion als mögliche Ursache einer pulmonalen Verschlechterung der Kinder untersucht.

Als sicherer Nachweis einer Infektion gilt ein direkter oder indirekter Erregernachweis aus dem Bronchialsekret oder der Blutkultur. Da dies jedoch nicht in allen Fällen möglich war, wurden außerdem auch klinische Symptome des Patienten bei Aufnahme (z.B. Temperaturerhöhung, purulenter Auswurf, Halsschmerzen, gerötete Tonsillen, purulente Rhinitis) als unsichere Hinweise auf eine vorhandene Infektion gewertet.

Paraklinische Befunde am Aufnahmetag wie Leukozyten-Erhöhung, Anstieg von C-reaktivem Protein (CRP) und/oder Interleukin-6 (IL-6) deuten ebenfalls auf eine mögliche Infektion hin. Den Verdacht einer Infektion des Respirationstraktes unterstützen pathologische Röntgen-Thorax-Befunde im Sinne von pneumonischen Infiltraten sowie in einer eventuell durchgeführten Bronchoskopie erkennbare purulente intrabronchiale Inflammation.

• Vergleich F-NF:

Bei 8 von 10 verstorbenen Patienten (Gruppe F) wurden in den Patientenunterlagen hierzu keine Daten gefunden. Entweder wurde kein Infektionsnachweis bzw. -ausschluss durchgeführt bzw. konnte aufgrund des rapiden Verlaufes nicht durchgeführt werden. Bei den zwei verstorbenen Kindern, die auf eine mögliche Infektion untersucht worden sind, konnte auch eine Infektion nachgewiesen werden (100%).

Bei 10 der 17 beatmeten und überlebenden Patienten (Gruppe NF) waren Daten im Hinblick auf eine mögliche Infektion vorhanden. Hier wurde ebenfalls bei allen diesen Kindern der Verdacht einer Infektion im Verlauf bestätigt (100%) (Tabelle 19).

• Vergleich SG-KG:

In der Kontrollgruppe wurden 13 der insgesamt 29 Patienten auf eine mögliche Infektion zu Beginn bzw. im Verlauf einer systemischen Glucorticosteroid-Therapie untersucht. Bei 11 von ihnen konnte eine Infektion nachgewiesen werden (85%); bei zwei Patienten ließ sich diese nicht nachweisen.

Dagegen wurde in der Studiengruppe bei allen 12 untersuchten Patienten eine Infektion nachweisen.

Im Vergleich ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden.

Tabelle 19:Nachweis oder Ausschluss einer vorhandenen Infektion (in Klammern Prozent)

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | Studiengruppe Gesamt | Kontrollgruppe = KG | p(SG-KG) |
|--|--|---|---|-----------------------------------|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker near fatal = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | = SG verstorben und/oder beatmet | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studien- gruppe mit Kontroll- gruppe |
| Infektionen Nachgewiesen Nicht nach- gewiesen | 2/2 (100) 0/2 (0) | 10/10 (100) 0/10 (0) | - | 12/12 (100) 0/12 (0) | 11/13 (85) 2/13 (15) | 0,48 |

Jedoch wurden nicht alle Patienten auf alle der genannten Erreger mit jeglichen möglichen Nachweisverfahren hin untersucht. Das Ausmaß der Diagnostik zum Nachweis einer möglichen viralen oder bakteriellen Infektion unterschied sich in den verschiedenen Einrichtungen zum Teil erheblich.

Die nachgewiesenen Erreger bei den Patienten sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt. In der Kontrollgruppe ergaben die Untersuchungen bei vielen Patienten Infektionen mit mehreren Erregern.

Tabelle 20:Nachgewiesene Infektionserreger in der Studiengruppe (Nachweis mehrerer Erreger bei einem Patienten möglich)

| | | enieni au | enten moglich) |
|---------------------------|----------------------------|--|--|
| Errogor | <u>Studier</u> | <u>igruppe</u> | Kontrollgruppe = KG |
| <u>Erreger</u> | verstorbene Asthmatiker | beatmete überlebende Asthmatiker | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt |
| | <u>fatal</u> = F | <u>near fatal</u> = NF | |
| RespiratorySyncytialVirus | - | 3 | 3 |
| Enteroviren | 2 | - | 13 |
| Adenovirus | - | 2 | - |
| Influenzavirus A/B | - | 1 | 2 |
| Mykoplasma pneum. | - | 1 | 3 |
| Streptokokkus pneum. | - | 1 | - |
| Andere Streptokokken | - | 1 | - |
| Enterobakterien | - | 1 | - |
| Candida | - | - | 2 |

5.3.7. Gastroösophagealer Reflux (GÖR)

Ein Gastroösophagealer Reflux (GÖR) ist ein Risiko für rezidivierende pulmonale Entzündungen. Die wiederholte Aspiration von Magensäure kann Ursache für einen akuten Asthmaanfall oder eine progrediente Atemnot bei einem asthmakranken Kind sein. Fand sich in den Patientenunterlagen eine Dokumentation über eine durchgeführte pH-Metrie-Messung über 24 Stunden und wurde nach der Auswertung die Diagnose eines Gastroösophagealen Refluxes gestellt, so nahmen wir diesen Risikofaktor ebenfalls als nachgewiesen an. Konnte mit der gleichen Methode kein GÖR nachgewiesen werden, so werteten wir dieses Ergebnis als Ausschluss eines Refluxes von Magensaft in die Speiseröhre. Andere Nachweisverfahren wurden nicht durchgeführt.

• Vergleich F-NF:

Das Vorhandensein eines gastroösophagealen Refluxes (GÖR) wurde in der Studiengruppe bei nur zwei Patienten untersucht bzw. es fanden sich Angaben darüber in den Patientenakten. Bei einem überlebenden beatmeten Kind (Gruppe NF) wurde der GÖR nachgewiesen, bei einem verstorbenen Kind (Gruppe F) wurde ein Reflux von Magensäure in den Ösophagus ausgeschlossen. Eine Aussage über Unterschiede zwischen den Gruppen kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht getroffen werden.

Vergleich SG-KG:

In der Kontrollgruppe fanden sich von 38% (11/29) der Patienten Daten über eine Untersuchung auf gastroösophagealen Reflux, während in der Studiengruppe nur 7,4% der Kinder (2/27) daraufhin untersucht worden sind.

Bei 63,6% (7/11) der Patienten der KG und 50% der untersuchten Kinder der SG (1/2) wurde ein GÖR nachgewiesen.

Einen statistisch relevanten Unterschied zwischen SG und KG gibt es dabei nicht. Auch hier ist die Fallzahl gering (*Tabelle 21*).

Tabelle 21:
Gastroösophagealer Reflux in der untersuchten Population (in Klammern Prozent)

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|--|----------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | verstorbene Asthmatiker | beatmete überlebende Asthmatiker | Vergleich verstorben mit | Gesamt = SG | = KG längerfristig mit oralen Steroiden | Vergleich Studiengruppe mit |
| | <u>fatal</u> = F | near fatal = NF | mit beatmet | verstorben und/oder beatmet | behandelt | Kontrollgruppe |
| <u>GÖR</u> Nachgewiesen Nicht nachgewiesen | 0/1 (0) 1/1 (100) | 1/1 (100) 0/1 (0) | 1,0 | 1/2 (50) 1/2 (50) | 7/11 (64) 4/11 (36) | 1,0 |

5.3.8. Dauertherapie vor der Krise

* Medikamentöse Therapie:

Die an schwerstem Asthma bronchiale erkrankten Kinder wurden im Hinblick auf bereits genutzte medikamentöse Therapieoptionen vor dem lebensbedrohlichen Ereignis bzw. der rapiden Zustandverschlechterung untersucht. Dabei wurde eine Monotherapie mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika unterschieden von einer Kombinationstherapie mit zusätzlichem Einsatz inhalativer Glucocorticosteroide oder oraler Steroide sowie zusätzlicher Einsatz von DNCG. Entgegen aktueller Leitlinien wurden einige Patienten vor dem Akutereignis über einen längeren Zeitraum mit Theophyllin behandelt (*Tabelle 22*).

• Vergleich F-NF:

Ein an Asthma bronchiale leidendes Kind, welches im schweren Anfall verstarb, wurde zuvor nur mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika behandelt (1/10).

Nur zwei von zehn (20%) der verstorbenen Kinder (Gruppe F) wurden vor dem tödlichen Asthmaanfall mit inhalativen Steroiden dauerhaft behandelt. Dagegen waren es unter den überlebenden beatmeten Kindern (Gruppe NF) 60% (10/15). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,05).

Bei einem dieser Kinder wurde das inhalative Steroid wenige Wochen vor dem lebensbedrohlichen Asthmaanfall während eines Kuraufenthaltes abgesetzt. Das Kind überlebte mit Hilfe der Beatmung, jedoch leidet es aufgrund der 15minütigen Hypoxie seitdem an einem Apallischen Syndrom mit Tetraparese.

Nur eines von 10 verstorbenen Kindern (10%) erhielt vor dem Tod orale Glucocorticosteroide, während bei 30% (5/15) der überlebenden beatmeten Kinder diese Therapie durchgeführt wurde. Dieser Unterschied hat jedoch statistisch keine Signifikanz.

Vergleich SG-KG:

Eine Monotherapie mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika wurde in der Studiengruppe (SG) bei dem einen zuvor genannten Kind vor der Krise durchgeführt. In der Kontrollgruppe (KG) erhielt kein Kind ein Medikament dieser Wirkstoffgruppe allein zur Therapie des Asthma bronchiale.

Ein sehr deutlicher Unterschied bestand zwischen den verschiedenen Gruppen in der Therapie mit inhalativen Glucocorticosteroiden. Während alle Patienten (29/29) der Kontrollgruppe ein Medikament mit diesem Wirkstoff in der Dauertherapie erhielten, war dies in der Studiengruppe nur bei 43% (12/25) der Fall. Statistisch zeigt dieser Vergleich eine hohe Signifikanz (p<0,01).

Auch der therapeutische Einsatz von oralen Glucocorticosteroiden zeigt eine deutliche Differenz zwischen den verschiedenen Patienten. Alle Patienten der Kontrollgruppe erhielten, den Einschlusskriterien für diese Gruppe entsprechend, längerfristig orale Steroide. Dagegen wurden diese Medikamente nur bei 6 von 25 Patienten der Studiengruppe zur Verbesserung der pulmonalen Situation eingesetzt. Dieser Unterschied ist ebenfalls statistisch hoch signifikant (p<0,01).

Tabelle 22:Dauertherapie vor der Krise (in Klammern Prozent)

| | Studien | gruppe | p(F-NF) | Studiengruppe | Kontrollgruppe | p(SG-KG) |
|--------------------------------------|---|---|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker fatal = F | beatmete überlebende Asthmatiker near fatal = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studien- gruppe mit Kontroll- gruppe |
| <u>nur β₂-Mimetikum</u> | 1/10 (10) | 0/15 (0) | 0,4 | 1/25 (4) | 0/29 (0) | 0,46 |
| Inhalative Gluco- corticosteroide | 2/10 (20) | 10/15 (67) | <u>0,04</u> | 12/25 (48) | 29/29 (100) | <u><0,001</u> |
| Orale Gluco- corticosteroide | 1/10 (10) | 5/15 (33) | 0,35 | 6/25 (24) | 29/29 (100) | <0,00 <u>1</u> |
| <u>Theophyllin</u> | 5/9 (56) (1/10 unbekannt) | 11/15 (73) | 0,41 | 16/24 (67) (1/25 unbekannt) | 24/29 (83) | 0,21 |
| DNCG | 6/10 (60) | 11/15 (73) | 0,67 | 17/25 (68) | 20/29 (69) | 1,0 |

* Hyposensibilisierung:

- *Gruppe F:* Bei vier (4/10) der verstorbenen Kinder wurden Hyposensibilisierungen durchgeführt. Dabei zeigte sich bei einem Patienten kein Erfolg, eine Patientin brach die Therapie ab.
- *Gruppe NF:* In der Gruppe der beatmeten überlebenden Kinder waren nur bei einem Patienten (1/17) Angaben über eine Hyposensibilisierung zu finden.
- *Gruppe KG:* Fünf Kinder der Kontrollgruppe (5/27) wurden ebenfalls in dieser Art therapiert, über den Erfolg ließen sich keine Aussagen eruieren.

Es können keine vergleichenden Aussagen getroffen werden.

5.3.9. Compliance

Die Compliance der Patienten wurde anhand von sechs verschiedenen Eigenschaften der Patientenmitarbeit überprüft, die in den Patientenunterlagen vermerkt waren oder durch die behandelnden Ärzte eingeschätzt werden konnten.

Einerseits wurde nach Einnahme der angeordneten Medikamente gefragt, andererseits waren weiterführende therapieunterstützende Maßnahmen und Selbsteinschätzung von Bedeutung. Bei Vorhandensein eines der folgenden Kriterien gab jeweils einen Punkt:

- regelmäßige Medikamenteneinnahme
- korrekte Benutzung der inhalativen Medikamente
- Benutzung eines Peak-Flow-Meter
- Teilnahme an Schulungsmaßnahmen
- Training in Notfallmaßnahmen
- Wahrnehmung des Schweregrades der Erkrankung

Also konnten maximal 6 Punkte erreicht werden.

Vergleich F-NF:

Bei nur sechs der zehn verstorbenen Kinder (Gruppe F) wurden ausreichende Angaben über die Compliance in den Krankenakten festgehalten. In der Gruppe NF konnten 3 der 17 Patienten nicht in die Auswertung zur Patientenmitarbeit aufgenommen werden.

Es zeigt sich, dass verstorbene Patienten mit einem mittleren Punktwert von 2,5 eine durchschnittlich schlechtere Compliance hatten als überlebende beatmete Patienten mit im Mittel 3,07 Punkten. Jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Vergleich SG-KG:

Bei 20 Kindern der Studiengruppe und 17 Patienten der Kontrollgruppe konnten ausreichende Angaben über die Compliance in den vorhandenen Unterlagen gefunden oder Aussagen durch die behandelnden Ärzte getroffen werden.

Hier zeigt sich ebenfalls ein leichter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Kinder der SG hatten im Mittel eine etwas geringere Compliance als die KG-Patienten (*Tabelle 23*).

Tabelle 23:

Maximal erreichte Compliance-Punkte der untersuchten Patienten

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | Studiengruppe Gesamt | Kontrollgruppe = KG | p(SG-KG) |
|------------------------------|--|--|---|-----------------------------------|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | = SG verstorben und/oder beatmet | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studien- gruppe mit Kontroll- gruppe |
| | n=6 | n=14 | | n=20 | n=17 | |
| Compliance-Punkte (max. 6P.) | | | | | | |
| Mittelwert | 2,5 | 3,07 | 0,52 | 2,9 | 3,18 | 0,65 |
| Median [p25; p75] | 2,5 [0,75; 3,75] | 3 [2; 4,25] | | 3 [2; 4] | 3 [1,5; 4,5] | |

Wir entwickelten zur Bewertung der Compliance eines jeden Patienten einen dreistufigen "Score". Demnach wurde die Comliance als "sehr gut" bezeichnet bei Vorhandensein aller untersuchter Kriterien (6 Punkte). Von einer "guten" Compliance wurde bei 4-5 Punkten gesprochen. Bei 3 und weniger Punkten wurde die Compliance als "nicht ausreichend" eingeschätzt (*Tabelle 24*).

• Vergleich F-NF:

5 von 6 verstorbenen Kindern (83%) hatten eine "nicht ausreichende" Compliance, während 8 von 14 überlebenden beatmeten Kindern (57%) nicht genügend an der optimalen Therapie mitarbeiteten.

Als "gut" wurde die Compliance bei keinem der verstorbenen Kinder bewertet. Dagegen konnte bei 6 von 14 überlebenden beatmeten Kindern (43%) von "guter" Patientenmitarbeit gesprochen werden. Dieser Unterschied ist richtungsweisend, jedoch nicht statistisch signifikant.

Nur bei einem Todesfall war die Patientenmitarbeit vor dem kritischen Ereignis als "sehr gut" eingeschätzt worden. Dies war bei keinem der NF-Kinder vorhanden.

Vergleich SG-KG:

Beim Vergleich der Studiengruppe mit der Kontrollgruppe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ist auch hier bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten (9/17) die Compliance als "nicht ausreichend" einzuschätzen.

Tabelle 24:

Bewertung der Compliance der Patienten mittels Score (in Klammern Prozent)

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | Studiengruppe Gesamt | Kontrollgruppe = KG | p(SG-KG) |
|-----------------------------------|--|--|---|-----------------------------------|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | = SG verstorben und/oder beatmet | längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| Compliance Sehr gut | | | | | | |
| (6 Punkte) | 1/6 (17) | 0/14 (0) | 0,37 | 1/20 (5) | 3/17 (18) | 0,32 |
| Gut (4-5 Punkte) | 0/6 (0) | 6/14 (43) | 0,12 | 6/20 (30) | 5/17 (29) | 1,0 |
| Nicht ausreichend (0-3 Punkte) | 5/6 (83) | 8/14 (57) | 0,35 | 13/20 (65) | 9/17 (53) | 0,52 |

5.3.10. Psychische Probleme

über verschiedene psychische Probleme der Patienten (insbesondere in Zusammenhang mit der klinischen Verschlechterung) wurden aus den Patientenunterlagen erfasst, z.T. durch Arzt behandelnden oder einen Psychologen eingeschätzt. Besonderen wurden folgende psychische Veränderungen aufgenommen: Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, Lernschwierigkeiten, Angst, Selbstzweifel, depressive Verstimmungen, aggressives und hyperaktives Verhalten.

In vielen Fällen waren aber keine Aussagen zu diesem Punkt in den Akten festgehalten.

Vergleich F-NF:

Zwischen beatmeten überlebenden (NF) und verstorbenen (F) Patienten war kein signifikanter Unterschied zu finden. Etwa bei der Hälfte der Patienten der F-Gruppe (3/5) aber auch bei 50% der NF-Patienten (5/10) waren Hinweise auf psychische Probleme von behandelnden Ärzten oder Psychologen erkannt worden.

Vergleich SG-KG:

In der Studiengruppe wurde nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (15/27) zu einer möglichen psychischen Problematik Stellung genommen. Wiederum die Hälfte dieser Kinder (8/15; 53,3%) hatte ein psychisches Problem.

In der Kontrollgruppe war nur bei 9 von 29 Patienten (31%) die psychische Situation bewertet bzw. untersucht worden. Von diesen hatten aber 7 Kinder (77,8%) mindestens ein psychisches Problem. Eine Patientin verübte mehrfach Suizidversuche mittels Theophyllinintoxikation und wurde im Verlauf drogenabhängig (*Tabelle 25*).

Tabelle 25:Vorhandensein psychischer Probleme bei den untersuchten Patienten (in Klammern Prozent)

| | <u>Studiengruppe</u> | | p(F-NF) | <u>Studiengruppe</u> | <u>Kontrollgruppe</u> | p(SG-KG) |
|--------------------------------------|----------------------------|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker | beatmete überlebende Asthmatiker | Vergleich verstorben mit beatmet | <u>Gesamt</u> = SG verstorben | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| | <u>fatal</u> = F | near fatal = NF | und/oder beatmet | Deriandeit | rtontioligrappe | |
| <u>Psychisches</u> <u>Problem</u> | 3/5 (60) | 5/10 (50) | 1,0 | 8/15 (53) | 7/9 (78) | 0,4 |

5.3.11. Betreuung in bronchopulmologischer Sprechstunde

Es wurde danach gefragt, ob die untersuchten Patienten bei einem pädiatrischen Bronchopulmologen in Behandlung waren, d.h. ob sie in einer Spezialsprechstunde (Fachambulanz) betreut wurden (*Tabelle 26*).

Vergleich F-NF:

Zwischen den Gruppen NF und F gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Betreuung in einer Fachambulanz mit Schwerpunkt "Pädiatrische Bronchopulmologie". 70% der Patienten der Gruppe F (7/10) und 75% der NF-Patienten (12/16) waren an eine entsprechende Spezialsprechstunde angebunden.

Vergleich SG-KG:

Deutlich mehr Kinder der Kontrollgruppe waren im Gegensatz zur Studiengruppe in regelmäßiger Kontrolle in der Sprechstunde (Fachambulanz) eines pädiatrischen Bronchopulmologen. Während nur 19 von 26 Patienten (73%) der SG beim Spezialisten in Behandlung waren, wurden fast alle Patienten der KG (96,4%; 27/28) dort betreut. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,05).

Tabelle 26:Betreuung der Patienten in bronchopulmologischer Fachambulanz(in Klammern Prozent)

| Ĭ | Studiengruppe | | p(F-NF) | Studiengruppe | Kontrollgruppe | p(SG-KG) |
|------------------------------------|--|--|---|--|--|---|
| | verstorbene Asthmatiker <u>fatal</u> = F | beatmete überlebende Asthmatiker <u>near fatal</u> = NF | Vergleich verstorben mit beatmet | Gesamt = SG verstorben und/oder beatmet | = KG längerfristig mit oralen Steroiden behandelt | Vergleich Studiengruppe mit Kontrollgruppe |
| Betreuung in pulm. Sprechstunde | 7/10 (70) | 12/16 (75) | 1,0 | 19/26 (73) | 27/28 (96) | 0,02 |

5.3.12. Frühgeburten

Als Frühgeburt bezeichnet man die Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (<37.SSW).

In der Studiengruppe war sowohl in der Untergruppe der verstorbenen Kinder (F), als auch in der Gruppe der überlebenden beatmeten Kinder (NF) jeweils ein Kind als Frühgeborenes auf die Welt gekommen. Und auch in der Kontrollgruppe (KG) wurde nur eines der Kinder vor der 37.

SSW geboren. Es lassen sich daher keine vergleichenden Aussagen zur Relevanz der Frühgeburtlichkeit bei beatmeten oder verstorbenen Asthmatikern treffen.

5.3.13. Umweltbedingungen, Tabakrauchexposition und Allergenkontakt

Bei diesen Punkten, die sich aus Fragen der allgemeinen Anamnese ergeben, fanden sich die meisten Lücken in unseren Fragebögen. Nur sehr wenige Patientenakten waren im Hinblick auf diese Faktoren zufriedenstellend geführt worden.

* Umwelteinflüsse:

Zu den Einflüssen, die aus der Umgebung auf ein Kind einwirken und damit dessen asthmatische Erkrankung beeinflussen können, wurden uns keine ausreichenden Informationen gegeben. Das Ausmaß von Straßenverkehr sowie das Vorkommen von Ofenheizung, Federbetten und Schimmel im Wohnbereich wären für diese Untersuchung von Interesse gewesen. Doch nur bei einem Kind aus der Kontrollgruppe wurden Informationen dazu festgehalten.

* Tabakrauchexposition:

Ähnlich schlecht ist die Datenlage, wenn es um den Einfluss von Nikotin auf das erkrankte Kind geht.

- *Gruppe SG:* In der Studiengruppe war bei keinem Patienten eine Aussage über eventuell passive Tabakrauchexposition des Kindes schriftlich festgehalten worden.
- *Gruppe KG:* In der Kontrollgruppe ist ein Mädchen bekannt, das im Verlauf der Pubertät begann aktiv zu Rauchen und Drogen zu konsumieren. Auch bei den übrigen Kindern dieser Gruppe gab es dazu keine Daten.

* Allergenkontakt:

So ist auch bei dem Allergenkontakt eine sehr lückenhafte Dokumentation zu bemängeln. Vor allem der Kontakt des Kindes zu Tieren wurde, wenn vorhanden, festgehalten.

- *Gruppe F*: Eines der verstorbenen Kinder lebte als Hundehaarallergiker mit Hund und Katze im Haushalt zusammen.
- *Gruppe NF*: Von den überlebenden beatmeten Kindern wurden bei vier dieser Patienten ein zum Teil sehr enger Tierkontakt (z.B. Bauernhof) dokumentiert. Nur eines dieser Kinder hatte mit einem Kaninchen als Haustier keine im Test nachgewiesene Tierhaarallergie. Nur bei zwei Kindern dieser Gruppe wurde das Nichtvorhandensein von Tieren in näherer Umgebung festgehalten.
- *Gruppe KG*: In der Kontrollgruppe kam dieser Tierkontakt bei acht Kindern vor, von denen alle bis auf eines dagegen sensibilisiert waren. Ob ein enger Kontakt mit einem Tier vor dem lebensbedrohlichen Asthmaanfall bei den Kindern der F- oder NF-Gruppe bzw. vor der steroidpflichtigen Episode der KG-Patienten vorhanden war und ob es einen Zusammenhang mit der späteren Beatmung oder dem Tod gibt, ist in allen diesen Fällen nicht bekannt.

5.3.14. Auslösung des beatmungspflichtigen oder tödlichen Asthmaanfalls

- *Gruppe F*: Bei keinem der verstorbenen Kinder ist eine den tödlichen Asthmaanfall auslösende Ursache bekannt bzw. sie wurde nicht dokumentiert.
- *Gruppe NF*: Nur bei den folgenden vier beatmeten und überlebenden Patienten wurden auslösende externe Ursachen in den Patientenunterlagen diskutiert.

Zwei dieser Kinder hielten sich am Abend bzw. Vorabend des kritischen Asthmaanfalls in der Umgebung stärker verschmutzter Luft auf (in der Nähe eines Holzkohlegrills, Staubexposition in einer Sporthalle).

Bei einem Kind begann der Anfall einige Stunden nach einer Fischmahlzeit, obwohl keine Sensibilisierung gegen Fisch bekannt war und auch eine Fremdkörperaspiration ausgeschlossen wurde. In einem anderen Fall ereignete sich die akute Asthmasymptomatik einige Stunden nach einer Grippeschutzimpfung. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht festgestellt werden.

6. <u>DISKUSSION</u>

6.1. <u>Überlegungen zur Häufigkeit und Letalität des</u> Asthma bronchiale

In der Untersuchung der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 1996/97 fanden sich die höchsten 12-Monats-Prävalenzen für Asthma in den englischsprachigen Großbritannien, Australien, Neuseeland und Irland, gefolgt von den Staaten in Nord-, Mittel- und Südamerika. Das niedrigste Vorkommen von Asthma wurde in den osteuropäischen Ländern, Indonesien, Griechenland und China festgestellt. Zentren mit den höchsten Prävalenzraten von allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischem Ekzem waren sehr verstreut über den Erdball. Die Regionen mit den geringsten Prävalenzen für diese Erkrankungen waren mit denen für geringe Asthmaprävalenz identisch. Deutschland befindet sich in der Rangliste der 42 teilnehmenden Länder, geordnet nach abnehmender Asthmaprävalenz, im Mittelfeld (80).

Nach der deutschen Wiedervereinigung stellten sich den Wissenschaftlern zwei ethnisch gleiche Populationen zur Verfügung, in denen sich aber in den letzten 40 Jahren grundsätzlich verschiedene gesellschaftliche, umweltpolitische und medizinische Verhältnisse entwickelt hatten.

Die beiden Teile Deutschlands ließen den Vergleich von osteuropäischen Lebensverhältnissen (neue Bundesländer) im Gegensatz zu den Lebensbedingungen westlicher Industrienationen (alte Bundesländer) zu. Auch in Bezug auf Atemwegserkrankungen im Kindesalter ließen sich eindeutige Unterschiede erkennen. In mehreren epidemiologischen Studien wurden ost- und westdeutsche Städte in Bezug auf Asthma und Allergien miteinander verglichen (25,28,35,53,89,90).

1990 wurde bei Kindern und Erwachsenen in den neuen Bundesländern im Gegensatz zu den alten Ländern eine geringere Prävalenz von Asthma (7,2% versus 9,3%, p<0,05) und Heuschnupfen (2,7% versus 8,6%, p<0,0001) sowie eine geringere allergische Sensibilisierung (18,2% versus 36,7%, p<0,0001) festgestellt (89). Andere Studien sprechen von allgemein höheren Asthma-Prävalenzraten, aber auch mit dem eindeutigen Ost-West-Unterschied (7,9% versus 10,3%) (90). Betrachtet man die Prävalenz der obstruktiven Bronchitis im Kindesalter, Verhältnis ist dieses genau umgekehrt. ehemaligen SO lm Ostdeutschland diagnostizierten die Ärzte mehr Bronchitis (33,7%) als im Westen (15,9%) (89).

Im Rahmen der Phase I der ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) wurde 1994/95 die Situation in Greifswald (neue Bundesländer) mit der in Münster (alte Bundesländer) verglichen. Auch hier zeigte sich wieder: die Lebenszeit-Prävalenz für Asthma (3,0% versus 3,8%), Heuschnupfen (2,8% versus 5,7%) und atopisches Ekzem (9,9% versus 14,7%) war im Osten geringer als im Westen (25).

Seit der Wiedervereinigung haben sich die Lebensumstände im östlichen Teil Deutschlands rapide verändert, sie haben sich dem westlichen Lebensstandard weitgehend angeglichen. In diesen Jahren ist es zu einem signifikanten Anstieg der Prävalenzraten von allergischer Rhinitis und Asthma sowie zu einem vermehrten Gebrauch von Asthmamedikamenten im ehemaligen Ostdeutschland gekommen, während die Raten im Westen Deutschlands weitgehend stabil blieben (28,35). Schon 1994-95 verglichen mit 1990-92 wurde in der European

Community Respiratory Health Survey am Beispiel der ostdeutschen Stadt Erfurt und der westdeutschen Stadt Hamburg ein Anstieg der Asthmaprävalenz, allergischer Rhinitis und Giemen ("wheezing") im Osten festgestellt (35). Andere Studien konnten zwar das vermehrte Auftreten von Asthma nicht direkt beweisen, jedoch einen eindeutigen Anstieg bronchialer Hyperreagibilität und allergischer Sensibilisierung als indirektes Anzeichen steigender Asthmaraten zeigen (28).

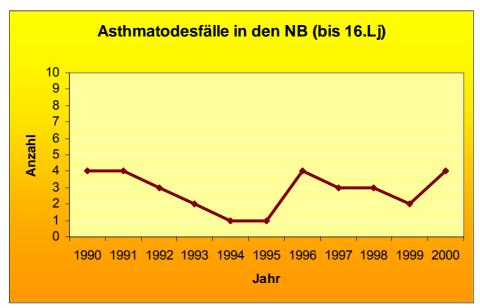
Die Letalität von Asthma bronchiale im Kindesalter ist in den Industrieländern gegenwärtig gering.

Obwohl das Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken in den letzten Jahren zugenommen hat, wird das Risiko an dieser Erkrankung im Kindesalter zu versterben nach Angaben von Studien und einer internationalen Konsensus-Erklärung von 1998 als abnehmend eingeschätzt (91,96).

Für die Jahre 1996-1998 wurden durch die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) 16 Todesfälle aufgrund von Asthma bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr erfasst. Im gleichen Zeitraum fanden sich durch diese Studie 45 im Asthmaanfall beatmete Kinder (near-fatal asthma) (72).

Die offiziellen Sterbezahlen im betreffenden Zeitraum von Kindern bis zum 16. Lebensjahr, bei denen Asthma bronchiale bzw. Status asthmaticus als Todesursache im Totenschein angegeben wurden, sind in graphisch *Abbildung 4* dargestellt. In dem von uns untersuchten Zeitraum von 1990 bis 2000 wurden durchschnittlich 2,8 Todesfälle pro Jahr vom Statistischen Bundesamt registriert (n=31). Vom Beginn der 1990er Jahre kam es zu einem kontinuierlichen Absinken der Anzahl der Sterbefälle mit dem Tiefpunkt von einem Fall pro Jahr in 1994 und 1995. Danach stieg die Rate wieder auf 3 bis 4 Todesfälle im Kindesalter aufgrund von Asthma bronchiale an.

Abbildung 4:
Asthmatodesfälle bis zum 16.Lebensjahr von 1990 bis 2000 in den neuen Bundesländern (NB)



Quelle: Statistisches Bundesamt

6.2. Diskussion der Ergebnisse

6.2.1. Geschlechtsverteilung

Die meisten Autoren sprechen beim Geschlechtervergleich von asthmakranken Patienten im Kindesalter von einer Dominanz des männlichen Geschlechts (43,58,63,87). Dagegen sind in der Adoleszenz mehr Frauen als Männer von der Erkrankung betroffen. Zahlen aus den USA von 1995 zeigen 61 weibliche und 52,6 männliche erwachsene Erkrankte pro 1000 Einwohner. Unter den Kindern überwiegt aber auch dort das männliche Geschlecht (83). Eine eindeutige Erklärung für die Umkehrung der Geschlechtsunterschiede zum Zeitpunkt der Pubertät gibt es noch nicht. Ein Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen, die Einfluss auf die Größe der Atemwege, Entzündungsreaktionen sowie Muskel- und Gefäßfunktionen haben könnten, wird gemutmaßt (87).

Hospitalisationen aufgrund von Asthma bronchiale, d.h. im Zuge eines akuten Asthmaanfalls bzw. einer Exazerbation, kommen bis zum Alter

von 12 Jahren häufiger bei Jungen als bei Mädchen vor. Danach kehrt sich das Verhältnis um und zwischen 16 und 18 Jahren überwiegen asthmabedingte Krankenhausaufnahmen von Mädchen (20).

Bei den schwerst asthmakranken Patienten scheint diese Geschlechtsverteilung nicht so deutlich zu sein. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen an Asthma Verstorbenen oder Beinahe-Verstorbenen im Erwachsenenalter ist von Studie zu Studie verschieden. Hanaway gibt mit 1:4 ein Überwiegen der weiblichen Toten an, während bei den "Near-Fatal"-Patienten die Geschlechtsverteilung nahezu ausgeglichen ist (32). Dagegen stellten Hessel et al. das Verhältnis 3 männliche zu 2 weiblichen im Asthmaanfall Verstorbenen fest (36).

In der FACET-Studie von 1999 hatten wiederum die weiblichen der 425 untersuchten erwachsenen Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere Exazerbationen der asthmatischen Erkrankung (79).

Im Kindesalter scheint es keinen bedeutsamen Geschlechtsunterschied bei schwerst asthmakranken und verstorbenen Patienten zu geben (66). In unserem Patientenkollektiv besteht eine leichte, jedoch ebenfalls nicht signifikante Überzahl männlicher Patienten in der Studiengruppe, v.a. in der Untergruppe der verstorbenen Kinder. Das zeigt, dass trotz vermehrtem Vorkommen von Asthma bronchiale bei Knaben das Geschlecht in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung nur eine sehr untergeordnete bzw. keine Rolle spielt. Andere Faktoren müssen hier von Bedeutung sein.

6.2.2. Bedeutung der Atopie in der Familienanamnese

Es ist aus vielen Studien bekannt, dass das Vorkommen atopischer Erkrankungen in der Familie eines Kindes als starker Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma bronchiale, Heuschnupfen und atopischer Dermatitis beim Kind darstellt (24,42,87).

In einer Münchener Untersuchung hatten 55% der Kinder mit atopischer Erkrankung (Asthma, allergischer Rhinitis, atopischer Dermatitis) eine positive Familienanamnese, d.h. mindestens ein Verwandter ersten

Grades war atopisch erkrankt (24). Dagegen war bei Kindern ohne atopische Erkrankung nur bei 35% der Angehörigen ersten Grades eine Atopie zu verzeichnen. Auch die Anzahl der erkrankten Verwandten scheint eine Rolle zu spielen. Fand sich bei beiden Elternteilen eine Allergie, so waren 56% der Kinder ebenfalls allergisch erkrankt. In Familien mit mehr als 2 Verwandten ersten Grades, bei denen eine Allergie manifestiert war, hatten sogar 67% der Kinder Allergien. Die Differenzierung der verschiedenen allergischen Manifestationen zeigte ein erhöhtes Risiko des Kindes an Bronchialasthma zu erkranken, wenn ein Elternteil ebenfalls an Asthma leidet (13%), weniger wenn allergische Rhinitis (8%) oder atopische Dermatitis (9%) in der elterlichen Anamnese positiv war. Sind zwei Familienmitglieder ersten Grades allergisch erkrankt, so zeigte die Kombination von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis die höchste Disposition für die Erkrankung des Kindes an einer der drei atopischen Erkrankungen.

Für den behandelnden Arzt ist es nun wichtig, ob man schon aus den anamnestischen Daten den Asthmatiker herausfiltern kann, der möglicherweise im Verlauf besonders gefährdet ist. Dazu wurde hier verglichen, ob Unterschiede in der Familienanamnese bei den verschiedenen Gruppen schwer asthmakranker Kinder vorhanden sind.

Bei den von uns untersuchten Patienten waren 55% der Kinder der Studiengruppe genetisch vorbelastet. Ein deutlicher Unterschied zwischen den verstorbenen zu den überlebenden beatmeten Patienten ergab sich dabei nicht (F=57% versus NF=53%). Im Vergleich dazu fand sich unter den Kindern der Kontrollgruppe etwas häufiger (jedoch ohne statistische Signifikanz) eine hereditäre Belastung (69%).

Es zeigt sich, dass eine positive Familienanamnese kein prognostischer Faktor für ein sehr schweres Asthma mit Risiko für Beatmungspflichtigkeit oder Tod ist. Es zeigt sich eher das Gegenteil: In Familien, in denen bereits ein Familienmitglied an Asthma bronchiale

erkrankt ist, versterben die ebenfalls betroffenen Kinder weniger häufig im Asthmaanfall oder müssen beatmet werden.

Betrachtet man nur die Kinder mit an einer atopischen Erkrankung leidenden Eltern, und ist diese Erkrankung wie bei dem Kind ebenfalls Asthma bronchiale, so findet sich diese Kombination deutlich häufiger in der Kontrollgruppe als in der Studiengruppe. Dieser Unterschied ist nur sehr knapp nicht statistisch signifikant, was sicherlich der geringen Fallzahl zu schulden ist. Jedoch auch statistisch signifikant zeigt sich der Unterschied bei Verwandten II. Grades mit einer Erkrankung an Asthma bronchiale. Sie finden sich ebenfalls deutlich häufiger bei den Patienten der Kontrollgruppe im Gegensatz zu beatmeten und/oder verstorbenen Kindern der Studiengruppe.

Es lässt sich vermuten, dass das Vorkommen von Asthma bronchiale in der Familie des Kindes im Gegensatz zu anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises (Allergische Rhinokonjunktivitis, Atopisches Ekzem/Dermatitis-Syndrom) maßgeblich für die Entwicklung Erkrankung des Kindes von Bedeutung ist. Leiden Eltern selbst an den Zeichen von Asthma bronchiale oder sind weitere Verwandte daran erkrankt, so registrieren sie diese Symptome eher bei ihrem Kind bzw. achten verstärkt darauf und es wird daher eher eine adäquate Therapie eingeleitet. Das bedeutet, dass diese Kinder, deren Eltern durch ihre eigene Erkrankung an Asthma bronchiale für die Symptome und Ernsthaftigkeit der Erkrankung sensibilisiert sind, weniger gefährdet sind Asthma bronchiale zu sterben oder im Rahmen eine lebensbedrohlichen Asthmaanfalls beatmungspflichtig zu werden.

6.2.3. Sensibilisierung

Die Sensibilisierung auf Milben wird von einigen Autoren als potentester Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale im Kindesalter angesehen (63,87). Auch eine Sensibilisierung gegen Schimmelpilze gilt als wichtige Einflussgröße. Da saisonale Allergene wie Pollen häufiger eine schwächere Korrelation mit dem Vorkommen von Asthma bronchiale zeigten, wird inzwischen den Innenraumallergenen eine sehr viel größere Relevanz bei der Neuentstehung der Asthmaerkrankung zugeschrieben als Außenraumallergenen. Auch scheint das Ausmaß der Exposition gegenüber Allergenen ein Risikofaktor für die Entstehung einer allergischen Sensibilisierung im Kindesalter zu sein (87). Das bedeutet aber nicht gleichzeitig, dass eine geringere Allergenexposition auch regelhaft zu einer niedrigeren Asthmaprävalenz führt.

Wir untersuchten, ob es möglich ist, anhand der Art der Sensibilisierung gegen spezifische Antigene sehr schwer asthmakranke bzw. gefährdete Kinder zu erkennen.

In unserer Untersuchung sind deutlich mehr verstorbene und beatmete Patienten der Studiengruppe gegen Antigene sensibilisiert bzw. haben eine klinisch manifeste Allergie als Patienten der Kontrollgruppe.

Eine Sensibilisierung eines Patienten gegen nur ein Antigen ist äußerst selten. Die meisten Patienten reagieren im Allergie-Test auf mehrere Antigene. In unserer Untersuchung waren die Patienten mit chronisch schwerem Asthma (Kontrollgruppe) durchschnittlich gegen Antigene sensibilisiert als verstorbene oder beatmete überlebende Patienten (Studiengruppe). Während die meisten der Patienten der Studiengruppe (65%) gegen 2-5 Antigene eine Sensibilisierung (Oligosensibilisierung) zeigten, war diese in der Kontrollgruppe bei der Mehrheit der Kinder (61%) gegen mehr als 5 Antigene (Polysensibilisierung) vorhanden.

Damit scheint die Anzahl der Antigene, gegen die ein Kind eine Sensibilisierung oder sogar eine Allergie ausgebildet hat, kein prognostischer Faktor für die Schwere des Krankheitsverlaufes zu sein. Multiple Allergien bedeuten nicht gleichzeitig ein schwereres Asthma und damit auch keine größere Gefahr für Beatmungspflichtigkeit oder Tod.

6.2.4. Zeitliche Zusammenhänge von Diagnostik und Krise

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass bei Kindern mit später letalem Ausgang des Asthma bronchiale (Gruppe F=fatal) die Erkrankung deutlich später diagnostiziert wurde als bei Kindern, die einen beatmungspflichtigen Asthmaanfall überlebten (Gruppe NF=near-fatal). Einerseits wäre es möglich, dass diese Patienten erst später die typischen Asthmasymptome entwickeln, dann jedoch mit höherem Schweregrad und größerer Lebensgefahr. Es ist jedoch eher wahrscheinlich, dass bei diesen Kindern eine rechtzeitige Diagnostik der Erkrankung Asthma bronchiale versäumt wurde und damit auch die adäquate Therapie zu spät eingeleitet wurde. Deshalb waren diese Patienten eher gefährdet, im akuten Asthmaanfall zu versterben. Ihnen fehlte der Vorlauf an antientzündlicher Therapie, den nicht-verstorbene Kinder hatten.

Außerdem konnten wir zeigen, dass bei den Patienten mit mindestens einem lebensbedrohlichen Asthmaanfall (SG) sehr viel mehr Zeit von der Diagnosestellung bis zur Krise verging, als bei den Kindern, die nie in diesen gefährlichen Zustand geraten sind (KG). Die Patienten der Kontrollgruppe mit schwerstem Asthma bronchiale erhielten bereits eine systemische Therapie mit Glucocorticosteroiden bevor es überhaupt zur dramatischen Verschlechterung der Symptome Beatmungspflichtigkeit kommen konnte. Sehr wahrscheinlich wurden durch dieses rechtzeitige Einleiten der intensiven Therapie weitere tödliche Verläufe verhindert. Dagegen wurden die Patienten der Studiengruppe auch nachdem die Diagnose Asthma bronchiale gestellt wurde, nicht schnell genug adäquat behandelt. Daher verschlechterte sich ihre pulmonale Situation bis die maschinelle Beatmung notwendig wurde oder einige von ihnen bereits vorher verstarben.

Diese Patienten mit einer unzureichenden antientzündlichen Behandlung und damit chronischer Partialobstruktion ihrer Atemwege haben sich nach Wochen oder Monaten an diesen Zustand der nicht "normal freien" Luftwege gewöhnt. Sie haben vom Durchmesser der Luftwege her eine viel geringere Reserve, die bei erneuter entzündlicher Schwellung, Dyskrinie und Bronchospasmus, dann sehr schnell verbraucht wird. Daher kommt es bei diesen Kindern innerhalb weniger Stunden zur extremen Atemnot, die eine Intubation und maschinelle Beatmung notwendig macht.

Bei den Patienten unserer Untersuchung, die diesen akuten Asthmaanfall nicht überlebten, steigerte sich die Atemnot schneller als bei den Kindern, die mit Hilfe der Beatmung diese Krise überlebten. Während bei nur 17% der überlebenden beatmeten Kinder das Symptommaximum innerhalb von sechs Stunden erreicht war (rapid onset), hatten im gleichen Zeitraum zwei Drittel (67%) der verstorbenen Kinder die gleiche Symptomstärke entwickelt. Bei mehr als der Hälfte der verstorbenen Kinder konnte nicht einmal mehr eine künstliche Ventilation eingeleitet werden, da sie sich bereits im Atem- und Herz-Kreislauf-Stillstand befanden noch bevor ein Notarzt vor Ort war.

Unsere Ergebnisse spiegeln Daten der ESPED-Studie von 1996-98 wider: Dabei zeigten 53% der verstorbenen Kinder (n=16) die maximalen Symptome innerhalb einer Stunde, während dies bei nur 14% der überlebenden beatmeten Kinder (n=45) ebenfalls so schnell erfolgte (72). In einer US-amerikanischen Untersuchung von Strunk et al. entwickelten sich 33% der lebensbedrohlichen und tödlichen Asthmaanfälle innerhalb weniger Minuten (75). Bei Robertson et al. verstarben sogar 63% der untersuchten Kinder in weniger als 20 Minuten nach Anfallsbeginn und 26% innerhalb weniger Stunden (66).

Einige Studien zeigten, dass frühere Aufenthalte auf Intensivstationen aufgrund eines schweren Asthmaanfalls bzw. Status asthmaticus ein erhöhtes Risiko für spätere ebenfalls lebensbedrohliche Atemnotzustände signalisieren (10).

6.2.5. Bedeutung der Therapie

Unsere Untersuchung zeigte, dass das richtige Therapieregime den größten Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung Asthma bronchiale hat. β₂-Sympathomimetika Bronchodilatatorische werden bei allen asthmakranken Patienten als Bedarfstherapie (Reliever) eingesetzt. Doch gibt es große Defizite in der antientzündlichen Therapie des Asthma bronchiale. Eine regelmäßige stadiengerechte Behandlung inhalativen Glucocorticosteroiden (ab Stufe II) und der rechtzeitige Einsatz systemischer Steroide bei Exazerbationen sind entscheidend für das Leben der Patienten.

Alle Kinder der Kontrollgruppe erhielten bei schwerstem Asthma bronchiale dauerhaft inhalative Steroide und wurden aufgrund des Schweregrades zeitweise längerfristig mit systemischen (oralen) Steroiden behandelt. Dagegen wurde nur knapp die Hälfte der Kinder der Studiengruppe (near-fatal + fatal) mit inhalativen Glucocorticosteroiden (ICS) therapiert und sogar nur ein Viertel von ihnen erhielt entsprechend der Stufe 4 des empfohlenen Therapieschemas orale Corticosteroide (OCS). Schaut man sich die beiden Untergruppen der Studiengruppe genauer an, so zeigt sich ein deutlich geringerer Einsatz dieser wichtigen antientzündlichen Medikamente bei den verstorbenen Kindern (20% ICS, 10% OCS) im Gegensatz zu den überlebenden beatmeten Patienten (67% ICS, 33% OCS).

Diese Erkenntnisse lassen sich durch ähnliche Ergebnisse anderer Studien, die sich jedoch mit erwachsenen Asthmatikern beschäftigten, unterstützen (46).

Nur äußerst selten gibt es Patienten, die trotz optimaler Ausnutzung der medikamentösen Möglichkeiten im Asthmaanfall versterben. Dies war nur bei einem Patienten unserer Untersuchung der Fall. Nach neuesten Erkenntnissen gibt es eine sehr kleine Gruppe asthmakranker Patienten, die auf Corticosteroide nicht anzusprechen scheint. Diese werden in zwei SR-Typen (SR=steroid-resistant) unterschieden, die mit einer zu

niedrigen Expression von Glucocorticoid-Rezeptoren (Typ II) bzw. zu vielen gering aktiven Rezeptoren (Typ I) einhergehen (52).

Durch ihren inhibitorischen Effekt auf Entzündungs- und Strukturzellen hemmen Glucocorticosteroide die Ausbildung des entzündlichen Gewebeödems in der Wand der Atemwege und reduzieren damit indirekt die Atemwegsobstruktion (38,45). Sie verhindern die Zerstörung des Atemwegsepithels und beeinflussen vermutlich auch die peribronchiale Fibrosierung ("Remodeling") positiv. Durch die Reduktion der bronchialen Entzündung wird sowohl die Lungenfunktion verbessert, als auch die bronchiale Hyperreagibilität verringert.

Ein früher Einsatz oraler Corticosteroide reduziert die Schwere der Exazerbation, verbessert das Outcome und verringert spätere asthmabedingte Krankenhausaufenthalte (61).

Natürlich ist es richtig, dass Glucocorticosteroide im Kindesalter von einer gewissen Dosis an erhebliche Nebenwirkungs-Erscheinungen zeigen. Außer dem Cushing-Syndrom fürchten behandelnde Ärzte und Eltern vor allem die irreparable Wachstumsbeeinträchtigung. Es gibt nur sehr wenige aktuelle Langzeit-Studien der Asthmabehandlung bei Kindern. In früheren Jahren, vor der Einführung der inhalativ anwendbaren Steroide, erhielten die schwer asthmakranken Patienten neben den seinerzeit zur Verfügung stehenden β₂-Mimetika sowie einem wässrigen Theophyllin-Präparat auch über längere Zeit (Monate und Jahre) ein orales Glucocorticoid. Die Wachstumsbeeinträchtigung dieser Kinder war erheblich und trat vor allem um die Pubertät ein (93). Insofern sind die "Steroid-Ängste" von Ärzten und Eltern nicht ganz unberechtigt. Aber: Mit inhalativen Steroiden erreicht man in aller Regel wachstumsbehindernde Dosis nicht (400µg Budenosid pro Tag führen zu keiner Wachstumsbehinderung (2)). Die kurzfristige, ausreichend hoch Steroidanwendung dosierte, systemische bei Asthma-Krisen lebensrettend, deshalb notwendig und darf aus diesem Grunde nicht versäumt werden.

Aktuelle Studien ergaben, dass eine Kombination von inhalativen Steroiden mit langwirksamen β_2 -Sympathomimetika effektiver zur Kontrolle der Asthmasymptome und zur Reduzierung von Exazerbationen zu sein scheint als die alleinige Steigerung der Steroid-Dosis (6). Aber dauerhaft erhöhter Gebrauch von kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika wird mit einem erhöhten Risiko von Todesfällen und Beihnahe-Todesfällen assoziiert (72,74).

6.2.6. Bedeutung von Infektionen bei Asthma bronchiale

Die klinische Erfahrung zeigt, dass frühkindliche Erreger-bedingte, entzündliche Atemwegserkrankungen in engem Zusammenhang einerseits mit der späteren Manifestation eines sowohl allergischen, als auch nicht-allergischen Asthma bronchiale stehen. Andererseits sind diese Infektionen Respirationstraktes für meist viralen des Exazerbationen des bereits manifestierten Asthma bronchiale verantwortlich.

Doch sehen viele Autoren anhand neuerer Befunde in frühkindlichen Infektionen einen protektiven Faktor für die Nicht-Entwicklung allergischer Erkrankungen und eines Asthma bronchiale (87,88). Eine Unterstützung dieser Hypothese finden sie in Studien, die ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Häufigkeit obstruktiver Bronchitiden und der Prävalenz von Asthma im Kindesalter gefunden haben (89). Dagegen war in der Untersuchung von Henderson et al. eine im 1. Lebensjahr durchgemachte RSV-Bronchiolitis mit dem späterem Auftreten von "wheezing" und Asthma bronchiale assoziiert, jedoch nicht mit der Entwicklung einer Atopie (34). Illi et al. fanden einerseits einen schützenden Effekt von Infektionen des oberen Respirationstraktes, jedoch ergab sich eine deutlich positive Assoziation zwischen Erregerbedingten, entzündlichen Erkrankungen des unteren Respirationstraktes in den ersten drei Lebensjahren und einer späteren Diagnose Asthma bronchiale (37). In einer aktuellen norwegischen Studie schienen Kinder trotz familiärer atopischer Disposition aufgrund durchgemachter

Respirationstrakterkrankungen und Otitis media vor der Entwicklung allergischer Sensibilisierung und Asthma geschützt zu sein (56). Immunologisch erklärt man sich dies mit der vorwiegenden Aktivierung von Th1-Helferzellen während bakterieller und viraler Infektionen, die eine Proliferation von Th2-Zellen und die damit verbundene IgE-Antikörper-Bildung hemmen.

Doch die Studienlage ist uneinheitlich. Einige andere Untersuchungen können diese These der protektiven Infektionen in Bezug auf bestimmte Erreger nicht stützen. Kannt u. Mitarbeiter untersuchten 115 Säuglinge und Kleinkinder mit chronischen nicht spezifischen Respirationstrakt-Erkrankungen (CNSRD). 30% der Kinder entwickelten in den folgenden 2-7 Jahren ein Asthma bronchiale unabhängig davon, ob sie eine klinisch bedeutsame Erkrankung mit RS-Viren durchgemacht hatten oder nicht (41.43).

Schmidt et al. untersuchten mehr als 1200 Kinder prospektiv auf eine Infektion des oberen Respirationstraktes mit *C.pneumoniae*. Es zeigte sich, dass unter den Kindern mit nachgewiesener Infektion die Inzidenz und Prävalenz von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis geringer war als bei Kindern ohne *C.pneumoniae*-Infektion (71).

Auch konnten diese Autoren keine Assoziation zwischen einer PCR-positiven Atemwegsinfektion mit *C.pneumoniae* und allergischer Sensibilisierung, die anhand von Eosinophilenzählung in Nasen- und Bronchialsekret sowie spezifischer IgE-Antikörper untersucht wurde, nachweisen (70).

In unserer retrospektiven Studie gingen wir der Frage nach, wie häufig Infektionen mit lebensbedrohlichen Zustandsverschlechterungen bei bereits manifestiertem Asthma bronchiale assoziiert sind.

Nur bei zwei der zehn verstorbenen Kinder war eine mögliche Infektion gesucht, dann aber auch nachgewiesen worden. Sechs der Kinder der F-Gruppe waren bereits vor einer möglichen Infektionssuche zuhause

verstorben. Auch bei den Überlebenden konnte bei allen daraufhin untersuchten Kindern eine Infektion erkannt werden.

In der Gruppe der Kinder mit chronisch schwerem Asthma bronchiale, doch ohne lebensbedrohliche Krise (KG), lag die Nachweisrate bei 85%. Es wurde aber nur bei 16 der 29 Patienten versucht, eine infektionsbedingte Ursache der Zustandverschlechterung mit Notwendigkeit systemischer Steroide nachzuweisen.

In der ESPED-Studie war die Rate der nachgewiesenen Infektionen geringer: bei keinem der verstorbenen Kinder war eine Infektion nachgewiesen worden. Bei den überlebenden beatmeten Kindern wurde eine Respirationstrakt-Infektion bei 47% erkannt (72).

Als für Exazerbationen verantwortlich gelten vor allem Viren. Sie können die allergische Antwort auf Inhalationsallergene potenzieren durch eine erhöhte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (81). Etwa 80-85% der Asthmaepisoden im Schulalter sind mit Virusinfektionen des oberen Respirationstraktes assoziiert, dabei gehören Rhinoviren mit 60-80% zu den häufigsten Erregern in dieser Altersgruppe (27,39,48,73,78). Auch Enteroviren, Coronaviren. Parainfluenzaviren, Adenoviren und Influenzaviren wurden bei Asthmaexazerbationen im Kindesalter nachgewiesen (73). Während RS-Viren vor allem bei Kindern unter 2 Jahren für asthmatische Symptome ("wheezing") verantwortlich sind, sind dies bei älteren Kindern (>2Jahre) und Erwachsenen am häufigsten Rhinoviren (39,48).

Als Ursache dieser virusinduzierten Symptomzunahmen wird die Ausbreitung der viralen Entzündung von den oberen in die unteren Atemwege vermutet (39). Viren scheinen dabei durch synergistische oder additive Interaktionen mit der allergischen Inflammation Dysfunktionen in den unteren Atemwegen zu verursachen und damit Atemnotanfälle zu provozieren (30,39,78).

Aber auch atypische Bakterien wie Chlamydophila pneumoniae und Mykoplasma pneumoniae scheinen eine größere Bedeutung für

Symptomverschlechterung zu haben, als in früheren Jahren angenommen wurde.

In einer Längsschnittstudie von Cunnigham und Johnston fand sich bei 9-11Jahre alten Kindern mit Keuchen ("wheeze") und Husten eine unerwartet hohe Rate chronischer *C.pneumoniae*-Infektionen (19,39). Es ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen slgA-Antikörpern gegen *C.pneumoniae* im Nasensekret und der Häufigkeit von Asthmaexazerbationen. Auch fanden sie höhere *C.pneumoniae*-spezifische slgA-Antikörper bei Patienten, die häufig Exazerbationen erlitten im Gegensatz zu Kindern mit seltener exazerbierten Erkrankungsverläufen (19,39). Daher könnte eine *C.pneumoniae*-Infektion als eine mögliche Ursache einer Symptomverschlechterung bei einem asthmakranken Kind angenommen werden.

Schlussfolgernd kann gesagt werden: Es findet sich eine sehr hohe Rate an Infektionen, wenn nur danach gesucht wird. Da letal verlaufende Asthmaanfälle häufig so schnell voranschreiten, dass eine Diagnostik dann nicht mehr durchgeführt werden kann, ist es wichtig vor allem bei instabilem Asthma bronchiale häufiger nach Hinweisen für erregerbedingte Ursachen zu fahnden. Nur dann kann frühzeitig die adäquate antientzündliche Therapie eingeleitet bzw. optimiert werden und ein lebensbedrohlicher und eventuell tödlicher Asthmaanfall verhindert werden.

6.2.7. Nikotin und Umweltfaktoren

Zum einen korreliert Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft statistisch signifikant mit gehäuftem Auftreten von Asthma bronchiale beim Kind (63,87). Aber auch postnatale passive Tabakrauchexposition des Kindes ist bereits in geringen Konzentrationen positiv assoziiert mit dem späteren Auftreten obstruktiver Bronchitiden und Asthma-Symptomen (40,58,76,87). In der Zeit des Erwachsenwerdens steht dann

der aktive Nikotingenuss als Risikofaktor im Mittelpunkt (40). In der ISAAC-Studie von 1994/95 zeigte sich in Greifswald und Münster, dass das Tabakrauchen von 12-15jährigen Jugendlichen die Wahrscheinlichkeit erhöht, asthmatische Symptome wie Husten und Giemen zu entwickeln (25).

Tabakrauch in der Umgebung des Kindes kann auch zur Exazerbation eines bereits manifestierten Asthma bronchiale führen. In der Untersuchung von LeSon und Gershwin an 300 Kindern und 143 Teenagern, die in einem Zeitraum von 10 Jahren aufgrund von Asthma bronchiale stationär aufgenommen wurden, zeigte sich die passive oder aktive Tabakrauchexposition als ein deutlicher Risikofaktor für eine Beatmungspflichtigkeit und damit die lebensbedrohliche Schwere des Asthmaanfalls (50,51).

Auch zwischen starker Autoabgasexposition durch vermehrtes Verkehrsaufkommen in der Wohnumgebung (z.B. häufiger Lkw-Verkehr) und dem Auftreten von Atemwegssymptomen besteht statistisch eine positive Korrelation (25,87). Erhöhte Konzentrationen von SO₂ oder Schwebstoffen durch Industrieabgase können nicht für die Entstehung von Asthma oder Allergien verantwortlich gemacht werden. In den mit osteuropäischen Gebieten starker Luftschadstoffbelastung, Industriegebiete der ehemaligen DDR, war die einschließlich der Prävalenz allergischer Sensibilisierung und bronchialer Hypersensitivität signifikant niedriger als in sogenannten "Reinluftgebieten" Westeuropas. Auch ist kein Zusammenhang zwischen Erkrankungsmanifestation und Heizen mit Holz oder Kohle oder dem Schlafen in Federbetten nachweisbar (25).

6.2.8. Compliance und Psyche

Wir konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die Patientencompliance erheben, jedoch zeigt sich trotzdem ein richtungsweisender Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Im Vergleich zu den nicht lebensbedrohlich erkrankten Kindern der

Kontrollgruppe zeigte sich bei den Kindern der Studiengruppe eine deutlich schlechtere Compliance. Entsprechend dem Schweregrad des Krankheitsverlaufes hatten die verstorbenen Kinder auch eine geringere Compliance als die beatmeten und überlebenden Asthmatiker.

Aufgrund mangelnder Datenlage gibt es keine signifikanten Unterschiede. In der Anamnese der von uns analysierten Patientendaten wurde in zu wenigen Fällen auf die Mitarbeit des Patienten eingegangen oder vielleicht auch eventuell bestehende Zweifel daran nicht dokumentiert.

Sehr häufig ist besonders bei jungen Patienten als Ursache für die mangelnde Mitarbeit die fehlende Krankheitseinsicht der Eltern anzusehen.

Eine besonders sensible Phase ist das Jugendalter, das mit erheblichen Complianceproblemen einhergeht. Die Patienten achten in den Jahren Pubertät weniger auf Allergenkarenz, Regelmäßigkeit Medikamenteneinnahme und Teilnahme an Die Schulungen. Symptomwahrnehmung ist häufig schlechter und erste Erfahrungen mit dem Rauchen sind typisch. Eine ungünstige Familienstruktur ist ebenfalls ein Risikofaktor für geringe Compliance, wie auch das Vorhandensein einer Erkrankung mit zum Teil asymptomatischen Verlauf wie Asthma bronchiale. Weniger komplexe und kurzdauernde Therapieregimes wirken sich im Prinzip positiv auf die Patientencompliance aus; dies ist bei Asthma aber meist nicht möglich. Bei der Verschlechterung der klinischen Situation des asthmakranken Patienten oder fehlender Befundbesserung ist die Erkennung von Complianceproblemen und Verhaltensstörungen von großer Bedeutung.

Eine chronische Erkrankung wie Asthma und die damit verbundenen Belastungen können vor allem bei Kindern und Jugendlichen zu Verhaltensstörungen führen.

Wir können aufgrund unvollständiger Daten in Bezug auf psychische Probleme der Patienten keine eindeutigen Aussagen zu Unterschieden zwischen den von uns geprüften Gruppen machen. Obwohl gerade die psychische Stabilität der Kinder auch für die Compliance und damit den Krankheitsverlauf sehr entscheidend ist, werden chronisch kranke Kinder häufig noch zu selten einem geschulten Kinder- und Jugendpsychologen vorgestellt.

In einer Studie von 1991 befragte man die jungen Patienten selbst nach ihren emotionalen Belastungen (60). Dabei berichteten 37% über Ängste, 29% über Ärger, 27% über Trauer und je 25% über Zweifel und Unsicherheit (Doppelangaben waren möglich). Auch die Schwere des Asthma scheint Einfluss auf das Auftreten von Verhaltenstörungen zu haben. Für Kinder mit mittelschwerem und schwerem Asthma gaben die Eltern insgesamt stärkere Verhaltensprobleme an als die Eltern, deren Kind an leichtem Asthma litt.

6.2.9. Patientenbetreuung

Deutliche Unterschiede fielen uns in der Betreuung der Kinder durch spezialisierte Fachärzte auf. Viele der Kinder, die später beatmet werden mussten oder sogar verstarben, waren nicht von einem pädiatrischen Pulmologen behandelt worden. Während 96% der nicht-beatmeten oder nicht-verstorbenen Kinder der Kontrollgruppe regelmäßig in der Fachambulanz mit Spezialisierung "Bronchopulmologie" vorgestellt wurden, erhielten nur 73% der Kinder der Studiengruppe diese spezielle Betreuung. Sie waren entweder in Behandlung eines nicht pulmologisch spezialisierten Kinderarztes oder wurden von einem Nicht-Pädiater (Allgemeinarzt oder Internist) behandelt. Wir schließen deshalb aus unseren Daten: Kinder mit diesen äußerst schweren Verläufen des Asthma bronchiale gehören in die Obhut von Spezialisten. Sie sind eben keine kleinen Erwachsenen. Es stellt sich sogar die Frage, ob die nichtfachgerechte Betreuung der Patienten ein ursächlicher Faktor für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes dieser Kinder ist. Das rechtzeitige Einleiten der wichtigen antiinflammatorischen Therapie wurde wahrscheinlich in einigen Fällen aus diesem Grund verpasst.

6.2.10. Schlussfolgerungen

Es gibt in unserer Untersuchung keine eindeutigen Hinweise darauf, dass es bei den Patienten mit schwerem Asthma bronchiale verschiedene genetisch festgelegte Gruppen gibt. Wenn es wahr wäre, dass es sich bei schwer asthmakranken Kindern um verschiedene Entitäten handelte, wären alle Patienten in den einzelnen Untergruppen in bezug auf die verschiedenen Charakteristika gleich. Dies würde es auch schwierig machen, diese vorgegebenen Merkmale zu beeinflussen. Doch schon der Rückgang der Letalität in den letzten Jahren zeigt, dass sich etwas verändern lässt und sogar schon verändert hat.

Wir konnten einige wichtige und beeinflussbare Faktoren herausfiltern, durch deren Beachtung und positive Beeinflussung bei jedem einzelnen asthmakranken Kind eine fast vollständige Vermeidung von künstlicher Beatmung und vor allem eines letalen Ausganges der Erkrankung erreicht werden könnte.

Die wichtigsten Assoziationen sind:

- Wenn Asthma bronchiale in der Familienanamnese vorhanden ist, haben die Patienten eine bessere Prognose.
- Kinder, die später verstarben und/oder beatmet worden sind, wurden zu spät diagnostiziert im Vergleich zu nicht beatmungspflichtigen Patienten mit ebenfalls schwerem Asthma bronchiale.
- Verstorbene und/oder beatmete Kinder waren zum Zeitpunkt der Krise älter als glucocorticoidpflichtige Kinder.
- Bei verstorbenen und/oder beatmeten Kindern verging deutlich mehr Zeit von der Diagnosestellung bis zum Erreichen der Krise. Bei diesen Patienten wurde der Zeitpunkt verpasst, an dem eine adäquate Therapie hätte eingeleitet werden müssen.
- Die tödlichen Asthmaanfälle laufen sehr schnell ab. Asthmaanfälle, deren Symptomatik sich innerhalb weniger Stunden bis zur lebensbedrohlichen Atemnot steigert, sind sehr gefährlich und potentiell

letal. Bei den überlebenden beatmeten Patienten liefen die Anfälle meist langsamer ab.

- Das wichtigste aber ist die richtige Therapie: Die beinahe-verstorbenen Kinder der NF-Gruppe wurden wahrscheinlich durch eine regelmäßige Behandlung mit inhalativen Glucocorticosteroiden vor dem Tod im Asthmaanfall mit Hilfe einer künstlichen Beatmung bewahrt. Die Kinder der Kontrollgruppe mussten durch die rechtzeitige systemische Therapie mit oralen Glucocorticosteroiden trotz ihres sehr schweren Asthma bronchiale nicht einmal eine Beatmung erleiden.
- Bei Infektionen zeigte sich die Tendenz, dass wenn nach ihnen gesucht wird, sehr häufig ein Nachweis einer erreger-bedingten pulmonalen Verschlechterung möglich ist. Im Zuge eines schnell verlaufenden Asthmaanfalls mit letalem Ausgang bleibt oft zu wenig Zeit, um ausreichende Diagnostik durchzuführen. Das bedeutet, dass wenn möglich bereits vor einer lebensbedrohlichen Krise Symptomverschlechterungen erkannt werden müssen und nach erregerbedingten Exazerbationen gesucht werden muss.

Allergenkontakt scheint dagegen nur von sehr untergeordneter Bedeutung für die Entwicklung eines lebensbedrohlichen Asthmaanfalls zu sein.

- Überlebende beatmete und verstorbene Patienten zeigen mehr Complianceprobleme als die Kinder ohne lebensbedrohliche Krise.
- Zu wenige schwer asthmakranke Kinder werden vom bronchopulmologisch spezialisierten Kinderarzt betreut. Das beeinflusst die Prognose ebenfalls.
- Die Zahl der Antigene, gegen die ein Patient sensibilisiert ist, sagt nichts über die Schwere der Erkrankung aus und ist kein prognostisch ungünstiges Kriterium im Hinblick auf eine künftige lebensbedrohliche Asthma-Krise.

Von den eingangs dieser Arbeit aufgestellten Arbeitshypothesen ist also die *These A* eindeutig nicht zu stützen und deshalb zu verwerfen. Es gibt nach unserer Untersuchung keine Hinweise darauf, dass die Unterschiede in der Letalität der Asthmatiker durch eine genetisch bedingte Vorgegebenheit (Besonderheit) dieser asthmakranken Kinder bedingt sind. Es besteht kein höheres naturgegebenes Letalitäts-Risiko bei einer bestimmten Gruppe von Kindern mit Asthma bronchiale.

Dagegen ist die *These B* eindeutig zu bestätigen. Das Versterben von Kindern und Jugendlichen an Asthma bronchiale im frühen Lebensalter ist bedingt durch externe Faktoren, die - so man sie kennt - auch beeinflussbar sind. Die von uns definierten Haupt-Faktoren für einen frühen Asthma-Tod bei Kindern und Jugendlichen sind vor allem die mangelhafte Compliance (bestehend aus mangelnder Kenntnis/Schulung zum Krankheitsverlauf, mangelhafter Medikamentenanwendung) und dem fehlenden, unterdosierten oder verzögert eingesetzten systemischen Glucocorticosteroiden bei einem Asthma bronchiale, dass objektiv (nach den Messdaten der Lungenfunktion und klinischen Zeichen) "nicht unter Kontrolle ist".

Die weit verbreitete – historisch verständliche und bei Kindern auch nicht ganz unbegründete "Steroidangst" von Ärzten und Eltern – muss aber im Interesse der Lebenserhaltung im rechtzeitigen Moment und beim richtigen Patienten überwunden werden, wenn diese vermeidbaren Todesfälle künftig auch vermieden werden sollen.

6.3. Methodenkritik

Wir haben in dieser Untersuchung unsere Informationen aus dem Patientenkollektiv der Ärztinnen und Ärzte, die Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA) sind, bezogen. Daraus ergibt sich das Problem, dass wir auf die Mitarbeit und Informationsbereitschaft der APPA-Mitglieder angewiesen waren. Sehr wahrscheinlich wurden aufgrund des nicht ausreichend befriedigenden Rücklaufes von Antworten auch nicht alle möglichen Fälle von beatmeten und verstorbenen, asthmakranken Kindern erfasst.

Es gibt keine adäquate Quelle, die uns die Möglichkeit geben würde, eine vollständige Erfassung aller betreffenden Kinder im untersuchten Gebiet und Zeitraum durchzuführen.

Zwar sind Statistiken zu Anzahl und Ursache von Todesfällen in Deutschland vorhanden, doch gibt es keine Möglichkeit für uns, die Herkunft dieser Patienten zurückzuverfolgen und damit Informationen über die Umstände des Versterbens an Asthma bronchiale zu untersuchen.

Beatmete Asthmatiker werden in keinem zentralen Register erfasst. Nur für den Zeitraum von 1996 bis 1998 wurden diese Kinder durch die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED), die alle pädiatrischen Kliniken und Pädiatrischen Pulmologen Deutschlands befragte, registriert und etwas genauer untersucht. Diese Patienten sind größtenteils in unserer Studie erfasst. Einige dieser Fälle schlossen wir jedoch aus, da sich zu einem späteren Zeitpunkt nach der Erfassung durch die ESPED eine andere Todesursache als Asthma bronchiale herausgestellt hatte bzw. wahrscheinlicher schien.

Auch ist es wahrscheinlich, dass schwerkranke Jugendliche mit längerfristiger systemischer Glucocorticosteroid-Therapie (bei uns in der Kontrollgruppe erfasst) bereits von Erwachsenen-Pulmologen behandelt und hier in unserer Studie nicht erfasst werden. Dagegen werden beatmungspflichtige Jugendliche im gleichen Alter meist alle zu den Kinderkliniken geschickt und dort behandelt.

Retrospektive Studien haben im Allgemeinen das Problem, dass sich die Untersucher auf die niedergelegten Fakten verlassen müssen. Es ist kaum möglich, eventuell fehlende Daten nachträglich zu erheben.

Die Patientenakten werden in den verschiedenen Einrichtungen mit sehr unterschiedlicher Sorgfalt geführt. Gerade bei länger bekannten Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma bronchiale, wird nach einiger Zeit auf eine genaue Erhebung vor allem der Anamnese häufig verzichtet. Sie wird mit den Worten "Siehe alte Akte" als bekannt vorausgesetzt. War diese in den alten Akten jedoch auch nur lückenhaft, so standen wir häufiger vor dem Problem der fehlenden Daten.

6. **ZUSAMMENFASSUNG**

In dieser Studie wurden die Daten von 56 pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma bronchiale retrospektiv untersucht. In der Studiengruppe (n=27) waren zehn im Asthmaanfall verstorbene Kinder (F= fatal) und 17 im Anfall künstlich beatmete und überlebende Kinder (NF= near fatal) im Alter von 1 bis 17 Jahren. Diese beiden Untergruppen wurden miteinander und mit einer Kontrollgruppe (n=29) von schwer asthmakranken Kindern mit längerfristiger systemischer Steroidtherapie, die jedoch niemals im Asthmaanfall beatmet bzw. verstorben sind, verglichen.

Es stellte sich die Frage, ob sich die Patienten durch genetisch bedingte und kaum veränderliche Merkmale unterscheiden, die bereits früh den Verlauf der Erkrankung vorhersagen lassen würden. Oder ob es beeinflussbare Faktoren sind, die zu den entscheidenden Unterschieden im Krankheitsverlauf der Patienten führen. Nach unseren Erkenntnissen gibt es keine genetisch festgelegten Phänotypen der asthmatischen Erkrankung. Wir fanden dagegen einige die Gruppen unterscheidende Faktoren, die beeinflussbar sind und zukünftig bei allen Patienten beachtet werden müssen.

Glucocorticoidpflichtige Patienten ohne Beatmung unterschieden sich von verstorbenen und überlebenden beatmeten Patienten durch das häufigere Vorkommen von Asthma bronchiale in der Familie, geringeres Alter bei Krankheitsverschlechterung (Krise), früheren Therapiebeginn nach der Diagnostik, vermehrten Einsatz von inhalativen und systemischen Glucocorticosteroiden, Sensibilisierung gegen eine größere Zahl von Allergenen, bessere Compliance und häufigere Behandlung durch Spezialisten. Near-fatal Patienten sind Überlebende eines potentiell tödlichen Asthmaanfalls, die sich von den verstorbenen Kindern durch jüngeres Alter bei Diagnosestellung, einen langsameren Verlauf des akuten Asthmaanfalls und vermehrten Einsatz inhalativer Steroide unterscheiden. Auch die Suche nach Infektionen bei Verschlechterung der Symptome muss in vielen Fällen intensiviert werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adler A, Tager I, Quintero DR.

Decreased prevalence of asthma among farm-reared children compared with those who are rural but not farm-reared.

J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 67-73.

2. Agertoft L, Pedersen S.

Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children.

Respir Med 1994; 88: 373-381.

3. Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen.

W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH München 2004; 2.Aufl.: 8-9.

4. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group.

Arch Dis Child 1992; 67: 240-8.

5. Ay M, Sivasli E, Bayraktaroglu Z, Ceylan H, Coskun Y. Association of asthma with gastroesophageal reflux disease in children. J Clin Med Assoc 2004; 67: 63-66.

6. Barnes PJ.

Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids.

Respir Med 2001; 95 Suppl B: 12-16.

7. Barnes PJ, Woolcock AJ.

Difficult asthma.

Eur Respir J 1998; 12: 1209-1218.

8. Bauer CP, von Berg A, Niggemann B, Rebien W.

Primäre alimentäre Atopieprävention – Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI).

Allergo J 2004; 13: 120-125.

9. Beckett PA, Holgate ST.

Asthma Genetics.

Allergo J 2002; 11: 246-252.

10. Belessis Y, Dixon S, Thomsen A, Duffy B, Rawlinson W, Henry R, Morton J.

Risk factors for intensive care unit admission in children with asthma.

Pediatr Pulmonol 2004; 37: 201-209.

11. Bener A, Mobayed H, Sattar HA, Al-Mohammed AA, Ibrahimi AS, Sabbah A

Pet ownership: its effect on allergy and respiratory symptoms.

Allerg Immunol 2004; 36: 306-310.

12. Berdel D.

Nationale Leitlinie für Asthma bei Kindern.

40. Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg vom 28. bis zum 30. Januar 2005 in Stuttgart.

Medizin 2005 (Epub).

13. Brabäck L, Appelberg J, Jannson, Kälvesten L.

Changes in prevalence and severity of asthma among schoolchildren in a Swedish district between 1985 and 1995.

Acta Paediatr 2000; 89: 465-470.

14. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, Varonier HS, Wuthrich B, Sennhauser FH.

No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitsation in adolescents living in Switzerland.

Eur Respir J 2004; 23: 407-413.

15. Bruns C, Schmidt SM.

Studie der APPA zu Asthmatodesfällen, beatmeten Asthmatikern und Hochrisikoasthmatikern im Kindesalter.

Allergologie 2003; 26: 344.

16. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV).

Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma 2005.

17. Burney P.

Epidemiology of asthma.

Allergy 1993; 48: 17-21.

18. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA,

Latimer KM, Luke CG, Martin AJ, Roder DM, Ruffin RE,

Yellowlees PM.

A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South Australia.

Eur Respir J 1994; 7: 490-497.

19. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in

children.

Eur Respir J 1998; 11: 345-349.

20. Debley JS, Redding GJ, Critchlow CW.
Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study.
Pediatr Pulmonol 2004: 38: 443-450.

21. Deutsche Atemwegsliga e.V. und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma – Kurzfassung. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2005: 1-22.

 Deutschland Austria Schweiz (DAS) Stufenkonzept zur Asthmatherapie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie.
 Monatszeitschr Kinderheilk , 150: 766-774.

23. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzmann M.

Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health.

Pediatr 2004; 113: 1007-1015.

24. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. Arch Dis Child 1992; 67: 1018-1022.

25. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol.

Eur Respir J 1998; 11: 840-847.

26. Fössing C.

Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter.

Pädiatr Prax 2002/03; 62: 405-415.

27. Friedlander SL, Busse WW.

The role of rhinovirus in asthma exacerbations.

J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 267-273.

28. Frye C, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE, for the Bitterfeld study group. Increasing prevalence of bronchial hyperresponsiveness in three selected areas in East Germany. Eur Respir J 2001; 18: 451-458.

29. Gassner-Bachmann M, Wuthrich B.

Farmer's childrensuffer less from hay fever and asthma.

Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 924-931.

30. Gern JE.

Mechanisms of virus-induced asthma.

J Pediatr 2003; 142: 9-14.

31. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R.

Association of Chlamydia pneumoniae (Strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. JAMA 1991: 10: 225-230.

32. Hanaway PJ.

Demographic characteristics of patients experiencing near fatal asthma: results of a regional survey of 400 asthma specialists.

Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 587-593.

33. Hein J, Brömme W, Wiersbitzky S. [Hrsg.]

Möglichkeiten der Respiratortherapie und der Bronchialspülung/ Bronchiallavage beim Status asthmaticus bzw. beim schweren Asthmaanfall im Kindesalter.

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie ausgewählter Krankheiten im Kindesalter, Gesellschaft für Pädiatrie der DDR 1988; 49-51.

34. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Shammari NA, Thomas HM, the ALSPAC Study Team.

Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 389-392.

35. Heinrich J, Richter K, Magnussen H, Wichmann HE.

Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging?.

Eur J Epidemiol 1998; 14: 239-245.

36. Hessel PA, Mitchell J, Tough S, Green FHY, Cockcroft D, Kepron W, Butt JC.

Risk factors for death from asthma.

Prairie Provinces Asthma Study Group.

Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 362-368.

37. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. MAS Group.

Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study.

Brit Med J 2001; 322: 390-395.

38. Jaccard J, Wan CK.

LISREL approaches to interaction effects in multiple regression.

Thousand Oaks, CA: Sage Publications 1996.

39. Johnston SL.

The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis.

Pediatr Pulmonol Suppl 1999; 18: 141-143.

40. Kabesch M, von Mutius E.

Prävention bei Asthma bronchiale im Kindesalter.

Dtsch med Wschr 2002; 127: 1506-1508.

41. Kannt O, Schmidt SM, Ballke E-H, Bruns R, Müller CE, Wiersbitzky SKW.

RSV-infection in early childhood is not a risk factor for the development of bronchial asthma.

Pediatrics and Related Topics (Pädiatr Grenzgeb) 2001, 40: 335-342.

42. Kannt O, Schmidt SM, Ballke E-H, Bruns R, Müller CE, Wiesbitzky SKW.

Prognostic factors of bronchial asthma – the long-term outcome of the obstructive bronchitis in early childhood.

Pediatrics and Related Topics (Pädiatr Grenzgeb) 2002, 41: 137-141.

43. Kannt O, Schmidt SM, Ballke E-H, Bruns R, Müller CE, Wiersbitzky SKW.

RSV infection, gastroesophageal reflux, bronchopulmonary dysplasia, sex – What is a possible risk factor for later bronchial asthma?. Pediatrics and Related Topics (Pädiatr Grenzgeb) 2001, 40: 343-353.

44. Kongressbericht: World Allergy Congress 2005, München - Hygienehypothese auf dem Prüfstand. Allergo Journal 2005; 14: 379-382.

45. Kroegel K.

Asthma bronchiale – Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart NewYork 2002

46. Kunitoh H, Yahikozawa H, Kakuta T, Ono K, Hamabe Y, Kuroki H, Tsutsumi H, Tanaka T, Watanabe K, Awane Y, Sasaki H. Fatal and near fatal asthma.

Ann Allergy 1992; 69: 111-5.

- 47. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung). Pädiatr Allergol 2004; Sonderheft: 14-16.
- 48. Lemanske RF.

Viruses and asthma: inception, exacerbation, and possible prevention. J Pediatr 2003; 142: 3-8.

49. Lemmen C, Schober W, Buters J, Behrendt H. Diesel soot and allergic diseases (Dieselruß und Allergien). Allergo J 2004; 13: 311-322.

50. LeSon S, Gershwin E.

Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I.Observations in children.

J Asthma 1995; 32: 285-294.

51. LeSon S, Gershwin E.

Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. II.Observations in teenagers.

J Asthma 1995: 32: 379-389.

52. Leung DYM, Spahn JD, Szefler SJ.

Steroid-Unresponsive asthma.

Am J Respir Crit Care Med 2002; 387-398.

53. Leupold W.

Häufigkeit von Asthma und allergischen Erkrankungen bei Kindern im vereinten Deutschland.

Dtsch med Wschr 1993; 118: 686-687.

54. Lipworth BJ.

Modern drug treatment of chronic asthma.

Brit Med J 1999; 318: 380-384.

55. Mannino DM, Homa DM, Redd SC.

Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Chest 2002; 122: 409-415.

56. Nja F, Nystad W, Hetlevik O, Lodrup Carlsen KC, Carlsen K-H.

Airway infections in infancy and the presence of allergy and asthma in school age children.

Arch Dis Child 2003; 88: 566-569.

57. Nowak D, von Mutius E.

Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter: Risikofaktoren, Diagnose, Standardtherapie.

Dtsch med Wschr 2004; 10: 509-516.

58. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ,

Kendall GE, Burton PR.

Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study.

Brit Med J 1999; 319: 815-819.

59. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohmann IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, Guerra S, Wright AL.

TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy.

J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 723-728.

60. Petermann F. [Hrsg.]

Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie und –psychotherapie.

Hogrefe, Verlag für Psychologie 2000; 4. Auflage, 484-505.

61. Rachelefsky G.

Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids.

Pediatrics 2003: 112: 382-397.

62. Rasche K, Hader C, Orth M, Duchna H-W, Schroeder A, Bauer TT, Schultze-Werninghaus G.

Der schwere Asthmaanfall-Ursachen und Therapie.

Allergo J 2002; 11: 253-257.

63. Reinhardt D.

Asthma bronchiale im Kindesalter.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999.

64. Remes ST, Koskela HO, livanainen K, Pekkanen J.

Allergen-specific sensitisation in asthma and allergic diseases in children: the study on farmers'and non-farmers'children. Clin Exp Allergy 2005: 35: 160-166.

65. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M,

Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey.

Lancet 2001; 358: 1129-1133.

66. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G.

Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk.

Pediatr Pulmonol 1992; 13: 95-100.

67. Roeser A.

Bronchopulmonale Erkrankungen im Kindesalter.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996: 175-211.

68. Schmidt SM, Bruns C.

Asthmatodesfälle, beatmete Asthmatiker und Hochrisiko-Asthmatiker: Wodurch ist das unterschiedliche Outcome bedingt? Eine multizentrische Studie der APPA.

Monatsschr Kinderheilk, Suppl 2004; 152:117.

69. Schmidt SM, Ballke E-H, Nüske F, Leistikow G, Wiersbitzky SKW.

Der Einfluß einer ambulanten Sporttherapie auf das Asthma bronchiale bei Kindern.

Pneumologie 1997; 51: 835-841.

70. Schmidt SM, Müller CE, Bruns R, Wiersbitzky SKW.

Bronchial Chlamydia pneumoniae infection, markers of allergic inflammation and lung function in children.

Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 257-265.

71. Schmidt SM, Müller CE, Wiersbitzky SK.

Inverse association between Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection and initiation of asthma or allergic rhinitis in children.

Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 137-144.

72. Schmitz T, von Kries R, Wjst M, Schuster A.

A nationwide survey in Germany on fatal asthma and near-fatal asthma in children: different entities?.

Eur Respir J 2000; 16: 845-849.

73. Schwarze J, Rieger C.

Die Rolle der Virusinfektionen der Atemwege bei Entstehung und Verlauf von Asthma bronchiale im Kindesalter.

Mschr Kinderheilkd 2001; 149: 120-128.

74. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin J-F, McNutt M, Buist S, Rebuck AS.

The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992, 326: 501-506.

75. Strunk RC, Nicklas RA, Milgrom H, Ikle D.

Fatal and near-fatal asthma question naire: Prelude to a national registry.

J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 763-768.

76. Sturm JJ, Yeatts K, Loomis D.

Effects of tobacco smoke exposure on asthma prevalence amd medical care use in North Carolina middle school children.

Am J Public Health 2004: 94: 308-313.

77. Svanes C, Heinrich J, Jarvis D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A, Kunzli N, Burney P.

Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey.

J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 289-300.

78. Tan WC.

Viruses in asthma exacerbations.

Curr Opin Pulm Med 2005; 11:21-26.

79. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, Lofdahl CG, Pauwels RA, Ullman A.

Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group.

Am Respir Crit Care Med 1999; 160: 594-599.

80. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.

Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC.

The Lancet 1998; 351: 1225-1232.

81. Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. Allergy 2005; 60: 23-29.

82. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 151: 1804-1809.

83. U.S. Department of Health and Human Services. Asthma Statistics - NHLBI-Data Fact Sheet. Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland/USA 1999.

84. Virchow JC jr.

Intrinsic Asthma - Schlüssel zum Verständnis des allergischen Asthmas? Allergologie 2005, 68: 248-254.

85. Volkmar A, von Mutius E.

Asthmaschulung Beschreibung eines familinorientierten Therapiekonzeptes. Pädiatr Prax 2003: 63: 241-248.

86. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. Clin Exp Allergy 2000; 30: 187-193.

87. von Mutius E.

> Epidemiologie des Asthma bronchiale. Pneumol 1997; 51: 949-961.

88. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. Eur Respir J 1999; 14: 4-11.

von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. 89. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany.

Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 358-364.

90. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsch C, Werner B, Hüsing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. Eur Respir J 1999; 14: 862-870.

91. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA.

Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma.

Pediatr Pulmonol 1998; 25: 1-17.

92. Wiersbitzky S, Ballke EH, Fügemann S, Bruns R.

Die diagnostische Wertigkeit der Eosinophilie in respiratorischen Sekreten bei Kindern mit chronischen nicht spezifischen Erkrankungen der Respirationsorgane (CNSRD).

Z Ärztl Fortbild 1988; 82: 217-220.

93. Wiersbitzky S, Ballke EH, Patzschke V, Patzschke M, Kruse E, Hein J, Kiauleikiene M.

Das somatische Gedeihen von Kindern mit Asthma bronchiale unter verschiedenen Therapie-Regimen.

Ärztliche Jugendkunde 1982; 73: 225-232.

94. Wunderlich P, Leupold W, Schur G.

Status asthmaticus und schwerer Asthmaanfall im Kindesalter-

Diagnostik und Therapie.

Kinderärztl Praxis 1983; 51: 362-365.

95. Yarnell JW, Stevenson MR, MacMahon J, Shields M, McCrum EE, Patterson CC, Evans AE, Manning PJ, Clancy L. Smoking, atopy and certain furry pets are major determinants of respiratory symptoms in children: the International Study of Asthma and

Allergies in Childhood Study (ISAAC). Clin Exp Allergy 2003; 33: 96-100.

96. Zar HJ, Stickells D, Toerien A, Wilson D, Klein M, Bateman ED.

Changes in fatal and near-fatal asthma in an urban area of South Africa from 1980-1997.

Eur Respir J 2001; 18: 33-37.

9. <u>ANHANG</u>

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

| Abbildunger | 1 | Seite |
|-------------|---|-------|
| Abb. 1: | Eisberg-Modell | 16 |
| Abb. 2: | Gruppeneinteilung der Patienten | 34 |
| Abb. 3: | Karte mit Lage der teilnehmenden Einrichtungen | 37 |
| Abb. 4: | Asthmatodesfälle bis zum 16.Lebensjahr von 1990 bis | |
| | 2000 in den neuen Bundesländern | 74 |
| Tabellen | | |
| Tab. 1: | Asthmaschweregrade | 14 |
| Tab. 2: | Stufenplan der Asthmatherapie | 23 |
| Tab. 3: | Anzahl der untersuchten Patienten und Zuordnung in | |
| | Gruppen | 39 |
| Tab. 4: | Geschlechtsverteilung in der untersuchten Population | 40 |
| Tab. 5: | Häufigkeit einer positiven Familienanamnese | 41 |
| Tab. 6: | Häufigkeit und Art einer atopischen Erkrankung bei | |
| | den Eltern | 42 |
| Tab. 7: | Asthma bronchiale bei den Eltern | 42 |
| Tab. 8: | Häufigkeit und Art einer atopischen Erkrankung | |
| | bei Verwandten II.Grades | 43 |
| Tab. 9: | Untersuchte Patienten mit atopischem Ekzem | |
| | und/oder allergischer Rhinokonjunktivitis | 44 |
| Tab. 10: | Häufigkeit von Sensibilisierungen bei den untersuchten | |
| | Patienten | 45 |
| Tab. 11: | Sensibilisierung gegen mehrere Antigene | |
| | Zahl der Antigene | 46 |
| Tab. 12: | Häufigkeit der Mehrfachsensibilisierung | 47 |
| Tab. 13: | Sensibilisierung gegen die häufigsten Allergengruppen bei | |
| | Patienten mit positivem Prick-Test oder RAST | 48 |
| Tab. 14: | Patienten mit Antikörpermangel-Syndrom und | |
| | α ₁ -Antitrypsinmangel | 49 |

| Tab. 15: | Alter der Patienten bei Diagnose des Asthma bronchiale | 51 |
|----------|--|----|
| Tab. 16: | Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Krise | 52 |
| Tab. 17: | Zeitdauer von der Diagnostik des Asthma bronchiale | |
| | bis zur Krise (in Jahren) | 54 |
| Tab. 18: | Schnelligkeit des lebensbedrohlichen Asthmaanfalls | 56 |
| Tab. 19: | Nachweis oder Ausschluss einer vorhandenen Infektion | 59 |
| Tab. 20: | Nachgewiesene Infektionserreger in der Studiengruppe | 59 |
| Tab. 21: | Gastroösophagealer Reflux in der untersuchten | |
| | Population | 61 |
| Tab. 22: | Dauertherapie vor der Krise | 63 |
| Tab. 23: | Maximal erreichte Compliance-Punkte der untersuchten | |
| | Patienten | 65 |
| Tab. 24: | Bewertung der Compliance der Patienten mittels Score | 66 |
| Tab. 25: | Vorhandensein psychischer Probleme bei den | |
| | untersuchten Patienten | 67 |
| Tab. 26: | Betreuung der Patienten in bronchopulmologischer | |
| | Fachambulanz | 68 |

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 02.01.2006

LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Bruns
Vorname: Constanze
Geburtstag: 29.06.1980
Geburtsort: Potsdam
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

09/1986 - 07/1992 Grund- und Realschule Käthe-Kollwitz Greifswald 09/1992 - 09/1998 Gymnasium Friedrich-Ludwig-Jahn Greifswald, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Hochschulausbildung:

10/1998 - 07/2005 Studium der Humanmedizin an der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

09/2000 Ärztliche Vorprüfung

08/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 03/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/2004 - 03/2005 Praktisches Jahr

04/2004 - 07/2004 Chirurgie-Tertial im Kantonsspital Aarau

(Aargau/Schweiz)

08/2004 - 11/2004 Innere Medizin-Tertial in der Klinik für Innere

Medizin der E.M.-Arndt-Universität Greifswald

11/2004 - 03/2005 Wahlfach Neurologie in der Klinik für Neurologie

der E.M.-Arndt-Universität Greifswald

06/2005 Abschluss des Studiums mit dem Dritten Abschnitt

der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeiten:

seit dem 01.11.2005 Assistenzärztin in der Inneren Medizin im

Brüderkrankenhaus St.Josef Paderborn

Greifswald, den 02.01.2006

DANKSAGUNG

Herrn Dr. med. Sebastian M. Schmidt, Oberarzt der Abteilung Pädiatrie mit den Schwerpunkten Infektiologie, Pulmologie und Allergologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. S.K.W. Wiersbitzky) des Universitäts-Klinikums-AöR der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, danke ich für die Vergabe des Promotions-Themas. Er war mein immer ansprechbarer Betreuer und wurde nicht müde, den Weg frei zu machen, wenn es galt, die organisatorischen und manchmal mentalen Schwierigkeiten bei der Auswertung der Patientenunterlagen in anderen Krankenhäusern Deutschlands zu beseitigen. Ihm ist es auch im Wesentlichen zu verdanken, dass diese Forschungsarbeit von der "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V." (APPA) großzügig finanziell gefördert wurde; ohne diese Unterstützung durch die APPA wäre das Zusammentragen der Daten aus einer größeren Zahl von medizinischen Einrichtungen der fünf neuen Bundesländer praktisch nicht möglich gewesen.

Die Datensammlung und ihre Auswertung erfolgte unter dem Kliniks-Direktorat von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. S.K.W. Wiersbitzky in den Jahren 2001-2003.

Der Vorstand der APPA erhielt im Jahre 2004 einen ersten Bericht über die Forschungsergebnisse. Zeitgleich damit wurden die Resultate den deutschen Kinder- und Jugendärzten auf der "6. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. und 13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V." in Dresden vom 29. bis 31.08.2003 sowie auf der "100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin" in Berlin im September 2004 vorgestellt. Die Tagungs-Abstrakte dieser Veröffentlichungen wurden in der Zeitschrift *Allergologie* (15) und der *Monatsschrift für Kinderheilkunde* (68) publiziert.

Ich konnte mich immer auf den Rat meines Betreuers Herrn Oberarzt Dr. med. S.M. Schmidt, als auch auf die Hinweise des (jetzt emeritierten) Direktors der Klinik, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. S.K.W. Wiersbitzky, stützen; beiden Herren sage ich an dieser Stelle für ihre fachlichen Hinweise und unermüdliche Motivation meinen aufrichtigen Dank. Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. rer. nat. B. Mahner, Dipl.-Mathematiker an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Greifswald, für die Beratung bei der fachlich korrekten statistischen Auswertung der Forschungsergebnisse.

Ich danke allen Mitgliedern der APPA für ihre Mitarbeit an dieser Studie, ohne deren Hilfe die Ergebnisse nie zustande gekommen wären, insbesondere:

Dr. med. Ballke, Universität Greifswald; PD Dr. med. Braun, Universität Halle-Wittenberg; Dr. med. Breuel, Universität Rostock; Dr. med. Brux, Neustadt/Sa.; PD Dr. med. Fritzsch, Universität Leipzig; Dr. med. Fritzsching, Klinikum Bernburg; Dr. med. Heidenreich, Kreiskrankenhaus Köthen; Dr. med. Hohlbein, Klinikum Stralsund; Dr. med. Kaltech, Hettstedt; Dr. med. Künzel, Städtisches Klinikum Leipzig; Dr. med. Lässig, Städtisches Krankenhaus Halle-Dölau; Prof. Dr. med. Leupold, Universität Dresden; PD Dr. med. Paditz, Universität Dresden; Dr. med. Protzmann, Coswig; Dr. med. Sauerzapfe, Mügeln; Dr. med. Sollich, Universität Magdeburg; Dr. med. Schuster-Wonka, Universität Magdeburg; Dr. med. Schütz, Berlin; PD Dr. med. Tacke, Krankenhaus Berlin/Buch; CA Dr. med. Verbeek, Kreiskrankenhaus Zittau; PD Dr. med. Weinmann, Klinikum Erfurt.

Ganz besonderer Dank gilt:

Meinen Eltern, für ihre ausdauernde Unterstützung und geduldigen Zuspruch,

Steffen, für die Liebe, Zeit und das Spenden unendlicher Kraft, Franziska und meinen Großeltern für offene Ohren und liebevolle Aufmunterungen,

allen Freunden und Wegbegleitern für unermüdliches Mitfiebern in allen Lebenslagen, praktisch-technische Hilfestellungen und freudige Ablenkungen.

Greifswald, den 02.01.2006

PUBLIKATIONEN

- Bruns C, Schmidt SM.
 Studie der APPA zu Asthmatodesfällen, beatmeten Asthmatikern und Hochrisikoasthmatikern im Kindesalter.
 Allergologie 2003; 26: 344.
- Schmidt SM, Bruns C.
 Asthmatodesfälle, beatmete Asthmatiker und Hochrisiko-Asthmatiker: Wodurch ist das unterschiedliche Outcome bedingt?
 Eine multizentrische Studie der APPA.
 Monatsschr Kinderheilk, Suppl 2004; 152:117.

VORTRÄGE

Studie der APPA zu Asthmatodesfällen, beatmeten Asthmatikern und Hochrisikoasthmatikern im Kindesalter.
 Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. und 13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V., Dresden 29.-31. August 2003.