

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin V Sportmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Nieß

**Messung des Atemgasflow unter Laufbandbelastung
als diagnostisches Verfahren bei Belastungsasthma
(EIA)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Roman Wolters
aus Stuttgart

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Röcker
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-Ch. Heitkamp

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 4 |
| 2 | Probanden und Methodik | 12 |
| 2.1 | Verwendete Abkürzungen und Einheiten | 12 |
| 2.2 | Probanden | 13 |
| 2.3 | Methodik | 14 |
| 2.3.1 | Versuchsablauf und Zeitplan | 14 |
| 2.3.2 | Puls- und Laktatmessung | 16 |
| 2.3.3 | Bestimmung der Lungenfunktion | 16 |
| 2.3.4 | Blutgasanalyse | 16 |
| 2.3.5 | Spirometrie | 17 |
| 2.3.5.1 | Atemgasflussmessung | 17 |
| 2.3.5.2 | Eichung des Flowmeters und Gasanalysators | 18 |
| 2.4 | Datenverarbeitung und Statistik | 19 |
| 2.4.1 | Verwendete Hard -und Software | 19 |
| 2.4.1.1 | Datenerfassung und Online-Berechnung während der Laufbandversuche | 19 |
| 2.4.1.2 | Offline-Berechnung | 19 |
| 2.4.1.3 | Verlaufkurven der Atemflussgeschwindigkeitsprofile | 19 |
| 2.4.1.4 | Statistische Verfahren | 20 |
| 3 | Ergebnisse | 22 |
| 3.1 | Ergebnisse der Lungenfunktionstests | 22 |
| 3.1.1 | Einzelwerte der Probanden | 22 |
| 3.1.2 | Gruppenwerte der Probanden | 23 |
| 3.1.3 | Statistische Auswertung | 23 |
| 3.2 | Ergebnisse der Blutgasanalysen | 24 |
| 3.3 | Ergebnisse der Spirometriedaten | 24 |
| 3.3.1 | Einzelwerte der Probanden | 24 |
| 3.3.2 | Verlaufkurven der Gruppen | 28 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.3.3 | Statistische Auswertung des Peakflow..... | 29 |
| 3.3.4 | Statistische Auswertung der Expirationsdauer..... | 31 |
| 4 | Diskussion..... | 33 |
| 4.1 | Fragestellung..... | 33 |
| 4.2 | Methodik..... | 35 |
| 4.2.1 | Auswahl der Probanden- und Kontrollgruppe..... | 35 |
| 4.2.2 | Belastungsversuche..... | 36 |
| 4.3 | Atemgasflussmessung..... | 36 |
| 4.4 | Lungenfunktionsdiagnostik..... | 37 |
| 4.5 | Medikation..... | 38 |
| 4.6 | Einsekundenkapazität..... | 38 |
| 4.7 | Expirationsdauer..... | 39 |
| 4.8 | Expiratorischer Peakflow..... | 40 |
| 4.9 | Schlussfolgerung..... | 41 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 43 |
| 6 | Anhang..... | 45 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 48 |
| 8 | Lebenslauf..... | 56 |

1 Einleitung

Was ist Belastungsasthma?

Der Begriff „Belastungsasthma“, im angloamerikanischen auch als „exercise-induced asthma (EIA)“ oder „exercise-induced bronchoconstriction (EIB)“ bezeichnet, beschreibt eine akut auftretende Verengung der Atemwege, welche während körperlicher Belastung oder kurz darauf auftritt (49) und sich meist nach wenigen Minuten körperlicher Ruhe zurückbildet. Es muss angemerkt werden, dass in der gegenwärtigen Literatur zumeist nur das Auftreten des EIB nach der Belastung beschrieben wird. Über eine Verengung der Atemwege bereits während der Belastung wird derzeit nur spekuliert, da sich dies in bisherigen Studien nicht zweifelsfrei nachweisen ließ.

Nicht zu verwechseln ist diese Erkrankung mit dem „Asthma bronchiale“, bei welchem lebensbedrohliche Atemnot im Sinne eines „status asthmaticus“ auftreten kann. Deshalb sollte besser der Begriff „EIB“ verwendet werden, um eine Verwechslung mit dem Asthma bronchiale zu vermeiden.

EIB ist eine Funktionsstörung der Atemwege, welche in sehr unterschiedlichen Ausprägungen auftritt.

Als typische Symptome des EIB werden Atemnot, thorakales Engegefühl, Husten und Giemen sowie auch eine vermehrte Schleimbildung der Atemwege beschrieben.

Bereits seit Jahrhunderten ist bekannt, dass körperliche Belastung asthmatische Beschwerden auslösen kann. So lässt sich bei 50-90% der Patienten mit einem bekannten Asthma bronchiale durch körperliche Belastung eine Bronchokonstriktion auslösen. Diese Patientengruppe ist jedoch von den reinen Belastungsasthmatikern, bei denen sich keine allergische Komponente des Asthmas nachweisen lässt, zu trennen.

Häufigkeit der Erkrankung

Der Anteil der von EIB betroffenen Personen wird, je nach zugrunde liegender Untersuchung, mit 4-20% der Normalbevölkerung und 10-50% unter Sportlern angegeben (3,5,6,19,29,30,35,36,47,51,52,55,57,58,63,67,68,69).

Für viele der Untersuchungen unter Leistungssportlern wurden spezielle Fragebögen benutzt. So berichteten bei einer 1996 mit Mitgliedern des US-amerikanischen Sportlerteams bei den olympischen Sommerspielen durchgeführten Untersuchung 17% der untersuchten Athleten über asthma- bzw. belastungsasthmatypische Beschwerden (67). Ebenso zeigte sich bei einer Untersuchung von finnischen Langstreckenläufern (34) ein Anteil von 17% mit ärztlich diagnostizierten asthmatischen Beschwerden.

Unter Wintersportlern scheint der Anteil an Belastungsasthmatikern noch wesentlich höher zu sein als unter Sommersportlern (41). So ließen sich bei einer Studie mit schwedischen Skilangläufern bei 33% der Probanden asthmatische Beschwerden diagnostizieren (43). Bei der untersuchten Kontrollgruppe lag dieser Anteil bei lediglich 3%. Die Diagnose wurde gestellt, wenn der durchgeführte Provokationstest mit Methacholin positiv ausfiel und zusätzlich von 2 typischen Symptomen berichtet werden konnte. Unter Berücksichtigung der Probanden mit bereits ärztlich vordiagnostiziertem Asthma zeigte sich eine noch höhere Prävalenz von 55% unter den Skilangläufern.

Untersuchungen der US-amerikanischen Mannschaft der olympischen Winterspiele (69) zeigte ebenfalls eine hohe Prävalenz von EIB von 23% mit der höchsten Prävalenz von 50% unter den Skilangläufern. Diagnostisch wurden hierbei Lungenfunktionstests vor und nach Belastung verwendet. Ein Abfall der FEV1 von > 10% nach Belastung diente hierbei als diagnostisches Kriterium. Vorhergehende Studien (68) zeigten nahezu die gleiche Prävalenz an EIB.

Die teilweise sehr unterschiedliche Häufigkeit von EIB unter Sportlern scheint sowohl durch den jeweils ausgeübten Sport als auch durch spezifische auslösende Faktoren bedingt zu sein, welchen die Sportler ausgesetzt sind (53). So wurden die höchsten Prävalenzen bei Sportarten mit einer

hochintensiven Ausdauerleistung, welche unter trockenen, kalten Bedingungen erbracht wird, gefunden. Hier ist vor allem der Skilanglauf zu nennen (40,59).

Zu den auslösenden Faktoren des EIB zählen neben einer hohen Belastungsintensität vor allem trockene, kalte Luft (18,44) und eine hohe Ventilationsrate der Atemwege. Manche Autoren (11) vermuten auch einen Zusammenhang mit Kohlenmonoxiden, Schwefeldioxid, Stickstoffdioxiden, Ozon (48) sowie anderen Luftschadstoffen.

Gängige Diagnosekriterien für EIB

1. Erkennen der Symptomatik

Die Symptomatik kann individuell sehr unterschiedlich sein und reicht von Husten, Giemen, vermehrter Schleimbildung und thorakalem Engegefühl bis hin zu kurzzeitiger Atemnot. Auch wird über Leistungseinbrüche während körperlicher Belastung aufgrund der Kurzatmigkeit berichtet. Fälschlicherweise wurde in manchen Untersuchungen auch ein inspiratorischer Stridor als ein Symptom des EIB interpretiert; hierbei handelt es sich aber wohl eher um eine Funktionsstörung der Stimmbänder, welche nicht in direktem Zusammenhang mit EIB steht (3,40,59,60). Betroffene Patienten berichten oft vom Zusammenhang der Symptomatik mit bestimmten Umgebungsbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Schadstoffbelastung der Luft (48)). Auch jahreszeitliche Schwankungen sind typisch, wie z.B. vermehrtes Auftreten des EIB im Winter.

Bei manchen Studien diente die von den Probanden berichtete Symptomatik als einzige diagnostische Grundlage (12,53,64).

2. Spirometrie

Am häufigsten wird zur Diagnose des EIB der Abfall der Einsekundenkapazität (FEV1) nach Belastung verwendet. Der größte Abfall wird hierbei 5-10 Minuten nach Belastung gesehen (5,23). In der Regel wird ein Abfall von >10% der FEV1 nach Belastung als positiv beurteilt (18,54). Anstelle der FEV1 kann auch der expiratorische Peakflow (PEF) als diagnostisches Kriterium verwendet

werden. Die Lungenfunktionsdiagnostik sollte vor, sowie mehrmals nach der Belastung durchgeführt werden (z.B. bis zu 15 min nach Belastungsende).

Eine auffällige Symptomatik spiegelt sich jedoch nicht immer in den Lungenfunktionstests wider. So zeigte sich in der Untersuchung von Rundell et al. (53) bei der Hälfte der Probanden, welche über EIB-typische Symptome berichteten, ein unauffälliger Lungenfunktionstest. Andererseits konnte etwa die Hälfte der Probanden mit einem auffälligen Lungenfunktionstest über keinerlei EIB-typische Symptome berichten.

3. Provokationstests

3.1. Pharmakologische Provokationstests.

Hierbei wird pharmakologisch (meist durch Histamin, Methacholin oder Mannit) über spezifische Rezeptoren eine Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur provoziert (37,45). Es wird jedoch im Allgemeinen davon ausgegangen, dass diese Provokationstests zu wenig spezifisch und sensitiv sind, um EIB zu diagnostizieren bzw. es vom Asthma bronchiale abzugrenzen (13,29,30,38). Selbst bei gesunden Probanden ohne EIB kann eine pharmakologische Provokation positiv ausfallen (56).

3.2. "Eucapnic voluntary hyperventilation"

Bei diesem Testverfahren (10,24,46) hyperventiliert der Proband mit trockener Luft unter Raumtemperatur, welche 5% CO₂ enthält. Die Ventilationsdauer beträgt 6 Minuten, das Zielvolumen der Gesamtmenge an ventilierter Luft beträgt die 30-fache FEV₁. Die Testbedingungen können bezüglich der Temperatur der eingeatmeten Luft, der Ventilationsrate und der Testdauer den typischen auslösenden Bedingungen angepasst werden (10,46).

Das Ergebnis gilt als EIB-positiv, wenn die FEV₁ nach dem Testdurchlauf im Vergleich zum Messwert vor der Inhalation um mindestens 10% abfällt.

Dieses Testverfahren wurde speziell für die Diagnostik des EIB entwickelt und ist vom medizinischen Ausschuss des internationalen olympischen Komitees (IOC-MC) als offizielles Diagnoseverfahren anerkannt, um EIB zu identifizieren.

Da für dieses Testverfahren jedoch ein hoher technischer Aufwand erforderlich ist, steht es nur selten zur Verfügung.

3.3. Provokation durch körperliche Belastung.

Körperliche Belastung ist die sensitivste und spezifischste Möglichkeit EIB auszulösen. Die Aussagekraft hängt jedoch stark von der Dauer und der Intensität der Belastung sowie von den Umgebungsbedingungen der Testsituation ab. Je nach Studie wird bei den Versuchen eine Belastungsintensität von 85-100% (5,47,52,69) der maximalen Pulsfrequenz bei einer Belastungsdauer von etwa 6-8 Minuten erreicht. Diese Form eines relativ kurzen Belastungsversuchs mit hoher Intensität hat sich in der Diagnostik allgemein durchgesetzt (47,52,53,69). Eine möglichst trockene und kalte Umgebungstemperatur bei den Tests erhöht die Sensitivität der Belastungsversuche erheblich.

Diese für EIB typische Abhängigkeit von Umweltbedingungen und auslösenden Faktoren spielt auch bei der Diagnostik der Erkrankung eine wesentliche Rolle. So wurden in der Studie von Rundell et al. (53) Winter-Leistungssportler bei Belastung im Freien auf EIB getestet. Bei einer später durchgeführten Belastung mit gleicher Intensität unter Laborbedingungen bei 21% Raumtemperatur und 50% relativer Luftfeuchtigkeit konnte bei 78% der zuvor als EIB-positiv getesteten Probanden kein EIB mehr nachgewiesen werden.

Eine Erklärung für die oft sehr unterschiedliche Prävalenz des EIB in zum Teil sehr ähnlichen Kollektiven besteht sicherlich in der Vielzahl der verwendeten Diagnoseverfahren. Die diagnostische Aussagekraft von nur einer Untersuchungsmethode, seien es Lungenfunktionstests, eine typische Symptomatik in der Anamnese oder andere Verfahren, muss also hinterfragt werden. Hier scheint die Gefahr eines Nichterkennens der Erkrankung groß zu sein, zumal die verschiedenen Triggerfaktoren des EIB (Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftverschmutzung) (48) offensichtlich individuell sehr unterschiedliche Auswirkungen haben und sich teilweise unter Laborbedingungen nur schwer nachahmen lassen.

Eine zusätzliche Problematik für eine objektive Beurteilung der Erkrankung besteht darin, dass die Messergebnisse eines Lungenfunktionstests (FEV₁, Peakflow) abhängig von der Mitarbeit der Probanden sind, d.h. sie lassen sich willentlich beeinflussen und manipulieren.

Der Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika hat unter den Teilnehmern der Olympischen Spiele seit den 80er Jahren stark zugenommen. Während 1984 (Los Angeles) ihr Anteil unter den Sportlern noch bei 1,7% lag, war dieser bis zum Jahr 2000 (Sydney) auf 5,5% angestiegen (1). Da der Gebrauch dieser Medikamente bei Gesunden gegen die Doping-Richtlinien verstößt und nur bei Sportlern, welche nachweislich unter EIB leiden, erlaubt ist, ergibt sich auch hier die Notwendigkeit von objektiven Diagnoseverfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität.

Seit den olympischen Spielen von Salt Lake City 2002 müssen die Athleten spätestens 7 Tage vor Beginn der Wettkämpfe einen ärztlichen Nachweis ihrer asthmatischen Erkrankung erbringen, um legal β_2 -Sympathomimetika während der Wettkämpfe benutzen zu dürfen (2).

Therapie

Eine vollständige kurative Therapie des EIB ist bis dato meist nicht möglich. Es besteht jedoch die Möglichkeit, durch regelmäßige Medikamenteneinnahme die beim EIB ablaufende Kaskade von Entzündungsmediatoren (66) zu unterbrechen oder durch Medikation kurz vor einer Belastung die Bronchokonstriktion zu verhindern. Auch eine Aufwärmphase vor der eigentlichen Belastung kann hilfreich sein.

1. β_2 -Sympathomimetika.

Diese äußerst effektiven Bronchodilatoren (z.B. Salbutamol®) werden ca. 10-20 Minuten vor Belastungsbeginn als Aerosol inhaliert. Sie führen über bronchiale β_2 -Rezeptoren zu einer Tonussenkung der glatten Muskulatur und somit zu einer Dilatation der Bronchialmuskulatur. Ein weiterer Effekt ist die Verzögerung der Freigabe von

Entzündungsmediatoren (50,70). Die Wirkung von Salbutamol® hält etwa 3-4 Stunden an.

β_2 -Sympathomimetika haben sich als eine der wirkungsvollsten Medikamente in der Behandlung des EIB erwiesen. Sie führen in etwa 90% der Fälle zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (4,7,32). Sie sollten jedoch nicht zu häufig appliziert werden, da sonst die Gefahr einer Verschlechterung der Erkrankung besteht (50,70).

2. Corticosteroide.

Diese werden ebenfalls als Aerosol appliziert. Jedoch müssen sie regelmäßig über mehrere Wochen genommen werden, um ihre volle Wirkung entfalten zu können. Die Häufigkeit des Auftretens von EIB-Anfällen sowie der Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika kann hierdurch vermindert werden (7,17). Sie greifen in die beim EIB ablaufende Entzündungskaskade ein und hemmen die Bildung von Zytokinen und die Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren (17,50,70).

3. Cromoglycine

Sie spielen wie die Cortikosteroide vor allem bei der Prophylaxe und der Langzeitbehandlung des EIB eine Rolle. Sie verhindern die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (62) sowie die Ausschüttung von Leukotrienen und Prostaglandinen, welche eine wichtige Rolle als Mediatoren in der Entzündungskaskade spielen (22).

4. Leukotrienantagonisten

wie z.B. Montelukast® haben sich ebenfalls in der Behandlung des EIB bewährt (15,21). Sie eignen sich sowohl zur prophylaktischen Anwendung (28) als auch zur Linderung bzw. Vermeidung der typischen Symptomatik (50).

Aufgabenstellung für die vorliegende Arbeit:

Über die direkte Messung der Atemgasflussgeschwindigkeit während körperlicher Belastung soll ein neues Kriterium über Vorliegen und Schweregrad des EIB geprüft werden. Bei bisherigen Untersuchungsmethoden wurde die Lungenfunktion (FEV1) und Atemstromgeschwindigkeiten nur vor und nach einem Belastungsversuch gemessen, jedoch nicht während der Belastung selbst. Durch die Messungen während der Belastung besteht die Möglichkeit, z.B. die Verengung der Atemwege zeitgleich zu beobachten und eventuell nachzuweisen. Zudem ist der Atemgasfluss während einer hochintensiven Ausdauerbelastung von den untersuchten Probanden kaum willentlich zu beeinflussen und somit unabhängig von der Motivation der untersuchten Personen.

Zum Vergleich wird die konventionelle Lungenfunktionsmessung mit Bestimmung der Einsekundenkapazität (FEV1) als anerkanntes Diagnoseverfahren vor und nach Belastung durchgeführt.

Weiterhin soll geklärt werden, ob sich Messdaten einer vor und nach der Belastung durchgeführten Blutgasanalyse diagnostisch verwerten lassen.

2 Probanden und Methodik

2.1 Verwendete Abkürzungen und Einheiten

| | |
|------------------|---|
| AoS | Belastungsasthmatiker ohne vorherige Applikation eines Salbutamol®- Asthasprays |
| AmS | Belastungsasthmatiker mit vorheriger Applikation eines Salbutamol®- Asthasprays |
| KoS | Personen der Kontrollgruppe ohne vorherige Applikation eines Salbutamol®- Asthasprays |
| EIA | exercise-induced asthma (=Belastungsasthma) |
| EIB | exercise-induced bronchoconstriction (=Belastungsasthma) |
| FEV1 | Einsekundenkapazität (L/s) |
| FEV1 0 | Einsekundenkapazität vor Belastungsbeginn (L/s) |
| FEV1 1' | Einsekundenkapazität eine Minute nach Belastungsende (L/s) |
| FEV1 5' | Einsekundenkapazität 5 Minute nach Belastungsende (L/s) |
| FEV1 10' | Einsekundenkapazität 10 Minuten nach Belastungsende (L/s) |
| FEV1 Diff. (%) | größte prozentuale Differenz zwischen der FEV1 vor Belastungsbeginn und der FEV1 nach Belastung (%) |
| \bar{x} | Mittelwert |
| \tilde{x} | Median |
| pCO ₂ | Kohlendioxidpartialdruck (mmHg) |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck (mmHg) |
| Flow | Atemflussgeschwindigkeit (L/s) |

2.2 Probanden

Bei den Versuchen wurden 2 Probandengruppen mit je 10 Personen (je Gruppe 5 Männer und 5 Frauen) im Alter von 19 bis 46 Jahren untersucht.

Die erste Gruppe (Asthmatikergruppe) bestand aus Personen mit vordiagnostiziertem Belastungsasthma ohne allergische Komponente. Die Diagnose erfolgte durch den behandelnden Hausarzt oder durch einen Pneumologen. Als Diagnoseverfahren diente jeweils eine Provokation durch körperliche Belastung mit nachfolgender Messung der Einsekundenkapazität oder das Vorliegen einer typischen Symptomatik in der Anamnese. Bei allen Patienten wurde zuvor bereits eine antiobstruktive Therapie mit Erfolg eingesetzt.

In der zweiten Gruppe (Kontrollgruppe) befanden sich gesunde Probanden ohne asthmatische Beschwerden bei Belastung.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren allergisch-asthmatische Komponenten, metabolische Erkrankungen und Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems. Ebenfalls wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die reproduzierbare Symptomatik des EIB so ausgeprägt war, dass keine körperliche Belastung eingegangen werden konnte.

Asthmatikergruppe (Tabelle 1):

| Prob.-Nr. | Geschlecht | Alter (Jahre) | Grösse (cm) | Gewicht (kg) |
|-------------|------------|---------------|-------------|--------------|
| 1 | w | 23 | 159 | 56 |
| 2 | w | 27 | 168 | 63 |
| 3 | w | 26 | 172 | 68 |
| 4 | w | 20 | 162 | 55 |
| 5 | w | 19 | 167 | 83 |
| 6 | m | 46 | 180 | 72 |
| 7 | m | 24 | 168 | 76 |
| 8 | m | 28 | 192 | 76 |
| 9 | m | 37 | 182 | 72 |
| 10 | m | 22 | 174 | 72 |
| \bar{x} | | 27,2 | 172,4 | 69,3 |
| s | | 8,34 | 9,96 | 8,96 |
| \tilde{x} | | 25,0 | 170,0 | 72,0 |

Kontrollgruppe (Tabelle 2):

| Prob.-Nr. | Geschlecht | Alter (Jahre) | Grösse (cm) | Gewicht (kg) |
|-------------|------------|---------------|-------------|--------------|
| 1 | w | 24 | 165 | 56 |
| 2 | w | 22 | 170 | 55 |
| 3 | w | 24 | 175 | 63 |
| 4 | w | 24 | 182 | 66 |
| 5 | w | 22 | 165 | 52 |
| 6 | m | 30 | 182 | 78 |
| 7 | m | 25 | 182 | 92 |
| 8 | m | 26 | 171 | 67 |
| 9 | m | 26 | 183 | 69 |
| 10 | m | 25 | 176 | 66 |
| \bar{x} | | 24,8 | 175,1 | 66,4 |
| s | | 7,09 | 7,09 | 11,81 |
| \tilde{x} | | 24,5 | 175,5 | 66,0 |

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über das Studienziel, den Studienablauf und mögliche Risiken der Belastungsversuche (Kreislaufregulationsstörungen, mögliche Nebenwirkungen des Asthmasprays) wurde vor Beginn der Versuche von den Probanden eine Einwilligungserklärung unterschrieben. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen gab vor Beginn der Versuche ihr Einverständnis für die Durchführung.

2.3 Methodik

2.3.1 Versuchsablauf und Zeitplan

Die Probanden der Asthmatiker-Gruppe hatten insgesamt 3 Versuche auf einem Laufband zu absolvieren. Bei den Probanden der Kontrollgruppe entfiel der 3. Lauftermin.

1. Versuch

Stufenbelastungstest zur Leistungsdiagnostik zur Ermittlung der anaeroben bzw. individuellen anaeroben Schwelle (IAS), die das maximale Laktat-Steady-State repräsentiert, als objektives Belastungsmaß für die folgenden Versuche (20,65). Hierbei wurde als Belastungsbeginn eine Laufbandgeschwindigkeit von 6 km/h gewählt. Die Dauer der einzelnen Belastungsstufen betrug jeweils 3 Minuten mit einer Steigerung der Laufgeschwindigkeit um je 2 km/h im Vergleich zur vorhergehenden Stufe. Während des Laufens wurde bei jeder Belastungsstufe 2,5 Minuten nach Laufbeginn die Herzfrequenz notiert. Vor jeder neuen Erhöhung der Laufbandgeschwindigkeit wurde am Ohrläppchen kapilläres Blut zur Messung der Blutlaktatkonzentration entnommen.

2. Versuch

Ausdauerbelastungstest bei einer Laufgeschwindigkeit von 20% über der anaeroben Schwelle bis zur subjektiven Erschöpfung. Während des Laufbandversuches wurde die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft mit Hilfe eines Spirometers gemessen. Vor der Belastung sowie 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach der Belastung wurde je eine Blutentnahme zur Blutgasbestimmung sowie ein Lungenfunktionstest durchgeführt.

3. Versuch

Ausdauerbelastungstest unter den gleichen Bedingungen wie beim 2. Versuch, jedoch mit vorheriger Applikation eines Asthmasprays (β_2 -Sympathomimetikum Sultanol®, 2 Hübe 10 Minuten vor Belastungsbeginn). Bei der Kontrollgruppe wurde auf diesen 3. Laufversuch bewusst verzichtet, da eine ausgeprägte Wirkung des Placeboeffektes bei Asthma bzw. Belastungsasthma bekannt ist.

Die Versuche wurden im Zeitraum von November 2000 bis September 2001 durchgeführt.

Am Tag des ersten Ausdauerbelastungstests (Belastung ohne Asthmaspray) verzichteten die Probanden auf die Einnahme einer Asthma-Medikation.

Vor Beginn der Laufversuche wurde bei den Probanden anamnestisch und klinisch eine Erkrankung des Herz- und Kreislaufsystems ausgeschlossen.

2.3.2 Puls- und Laktatmessung

Zur Bestimmung der anaeroben Schwelle wurde beim Stufenbelastungstest nach jeder Belastungsstufe eine Blutprobe am zuvor hyperämisierten, trockenen Ohrläppchen entnommen.

Die Laktatkonzentration der Blutproben wurde durch ein photometrisches Messverfahren (EBIO, eppendorff, Deutschland) bestimmt.

Die Pulsmessung während des Stufenbelastungstests erfolgte mit einem tragbaren Herzfrequenzmessgerät (Polar, Finnland)

2.3.3 Bestimmung der Lungenfunktion

Direkt vor den Ausdauerbelastungstests, unmittelbar anschließend, sowie 5 Minuten und 10 Minuten danach wurde mit den Probanden ein Lungenfunktionstest durchgeführt (Vitalograph® LTD, USA). Hierbei wurde als studienrelevante Messwerte die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) sowie die Vitalkapazität (VC) bestimmt.

2.3.4 Blutgasanalyse

Unmittelbar nach den Lungenfunktionsmessungen wurde am hyperämisierten, trockenen Ohrläppchen mit einer Kunststoffkapillare ca. 20µL kapilläres Blut entnommen. Mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes (Stat Profile® phox, nova biomedical, USA) wurden die Parameter pH-Wert, pCO₂ und pO₂ bestimmt. Die

Messungen erfolgten nach potentiometrischen Verfahren an ionenspezifischen Elektroden:

- pH-Wert: Messung durch Wasserstoff-Ionen-selektive Glas-Membranen
- pCO₂-Wert: Bestimmung durch modifizierte pH- Elektroden nach o.g. Prinzip (mmHg).
- pO₂-Wert: Messung amperometrisch an einer Elektrodenoberfläche (mmHg). Vor dem Messvorgang wurde das Gerät unter Verwendung geeichter Standardlösungen kalibriert.

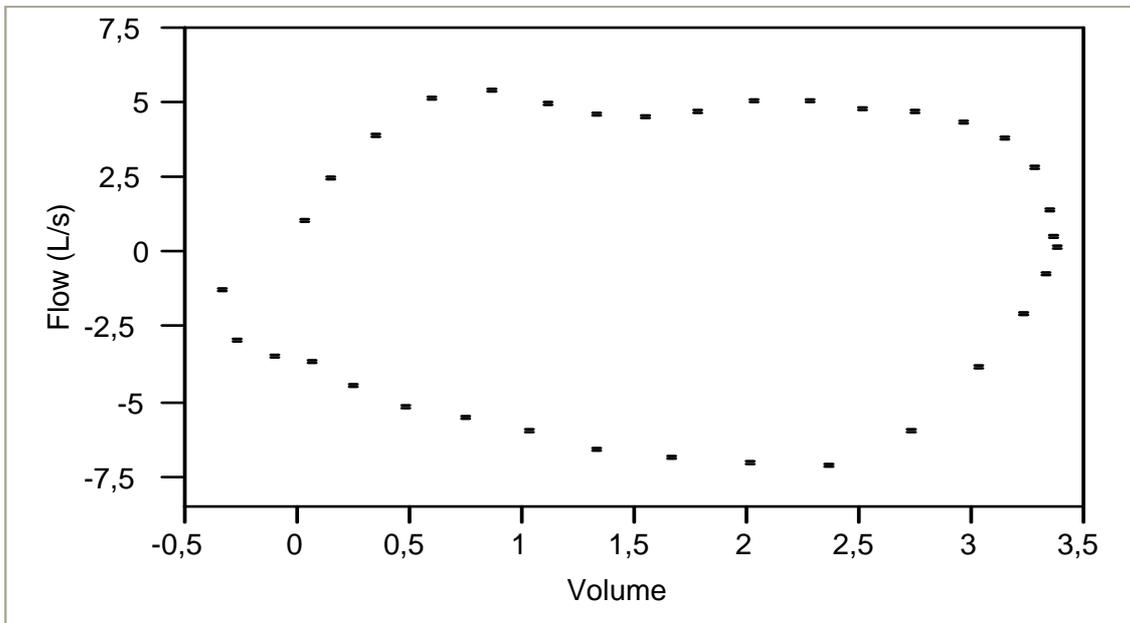
2.3.5 Spirometrie

Bei allen Versuchen wurde ein offenes Spirometriesystem verwendet (Amis 2000®, Odense, DK), welches mit einem integrierten massenspektrometrischen Gasanalysator arbeitet.

2.3.5.1 Atemgasflussmessung

Die Flussgeschwindigkeit des Atemgases wurde mit Hilfe einer miniaturisierten Turbine gemessen, welche an ein Mundstück angeflanscht ist (=Flowmeter). Selbst bei hohen Atemflussgeschwindigkeiten (bei großen Atemzugvolumina) bietet dieses System einen äußerst geringen Widerstand. Ein Lichtschrankensystem misst berührungslos die Drehzahl und Drehrichtung des Turbinenrades, von welcher sich die Gasflussgeschwindigkeit und Flussrichtung ableiten. Die Inspiration ergibt hierbei positive und die Expiration negative Werte. Um das expiratorische Minutenvolumen VE zu erhalten, wird der Fluss über die Zeit einer Ausatmung integriert und durch die Zeitdauer des gesamten Atemzyklus dividiert, sowie mit -1 multipliziert .

Diagramm 1: Fluss-Volumen-Diagramm eines einzelnen Atemzuges



2.3.5.2 Eichung des Flowmeters und Gasanalysators

Nach Eingabe der aktuellen Werte der relativen Luftfeuchtigkeit (ca. 50%), des atmosphärischen Druckes und Raumtemperatur (ca. 14°C) wurde der Spirometer sowie der Gasanalysator geeicht. Zur Eichung des Spirometers wurde mit einer Stempelpumpe innerhalb von 5 Sekunden ein definiertes Volumen von 3 Litern durch die Turbine gepumpt, mit welcher die Atemgasflussgeschwindigkeit gemessen wurde.

Der Gasanalysator wurde mit einem Eichgas geeicht, welches fixe Konzentrationen für die einzelnen Gasfraktionen enthielt.

2.4 Datenverarbeitung und Statistik

2.4.1 Verwendete Hard - und Software

2.4.1.1 Datenerfassung und Online-Berechnung während der Laufbandversuche

Für die Online-Berechnung und Speicherung der Spirometriedaten, welche während der Laufbandbelastungen erfasst wurden, wurde ein DOS-Personalcomputer verwendet. Es wurde das Software-Programm verwendet, welches mit dem Atemgasanalysesystem mitgeliefert wurde.

2.4.1.2 Offline-Berechnung

Zur Offline-Berechnung sowie zur graphischen Darstellung der Spirometriedaten wurde ein Intel-Pentium II-Personalcomputer verwendet. Als Software diente hierbei das Statistik-Programm „JMP 4.0“

2.4.1.3 Verlaufskurven der Atemflussgeschwindigkeitsprofile

Die Verlaufskurven der Spirometrie sind mit einer Messfrequenz von 90 Hz erstellt. Durch dieses hochauflösende Messverfahren wurde die differenzierte Darstellung einzelner Atemzüge ermöglicht.

Einzelner Atemzug: siehe Diagramm 1

2.4.1.4 Statistische Verfahren

1. Varianzanalyse

Dieses Verfahren untersucht, ob sich die Erwartungswerte einer metrischen Zufallsvariablen in verschiedenen Gruppen unterscheidet. Die Varianz ist hierbei das Streuungsmaß, d.h. ein Maß für die Abweichung einer Zufallsvariablen von ihrem Erwartungswert (33,25).

Die Varianzanalyse wurde sowohl bei der statistischen Auswertung des Peakflow als auch bei der statistischen Auswertung der Expirationsdauer verwendet.

2. Likelihood-Ratio-Test

Dies ist ein statistisches Verfahren zum Vergleich von Modellen auf der Grundlage des Maximum-Likelihood Schätzverfahrens (8). Dieser Test gehört zu den typischen Hypothesentests in parametrischen Modellen und beruht auf folgender Test-Statistik:

$$LR = 2 * \ln(L_u/L_r)$$

Dabei ist L_u die Likelihood des unrestringierten Modells und L_r die Likelihood des restringierten Modells, \ln ist der natürliche Logarithmus.

Der Likelihood-Ratio-Test wurde bei der statistischen Auswertung des expiratorischen Peakflow verwendet.

3. Kappa-Faktor

Der Kappa-Faktor ist ein Maß für die Übereinstimmung für nominal- und u. U. für ordinalskalierte Merkmale. Er ist gut geeignet als statistisches Maß für die Inerrater-Reliabilität. Kappa-Statistiken prüfen das Ausmaß an Konkordanz durch Einbezug und Vergleich zu dem durch „zufälliges Einschätzen“ typischerweise erreichbaren Ausmaß an Übereinstimmung (14,9). Folgende Übereinstimmungen werden unterschieden:

| Kappa | Übereinstimmung |
|------------|------------------|
| < 0,10 | keine |
| 0,10- 0,40 | schwach |
| 0,41-0,60 | deutlich |
| 0,61-0,80 | stark |
| 0,81-1,00 | fast vollständig |

$$K = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

p_o = beobachtete Übereinstimmung

p_e = zufallsbedingte Übereinstimmung

Der Kappa-Faktor wurde bei der statistischen Auswertung des Peakflow verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Lungenfunktionstests

3.1.1 Einzelwerte der Probanden

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Lungenfunktionstests zusammengefasst, welche jeweils direkt vor den Belastungsversuchen, direkt danach, sowie 5 und 10 Minuten danach durchgeführt wurden.

| Gruppe | Prob.-Nr. | FEV1 0 (L) | FEV1 1' (L) | FEV1 5' (L) | FEV1 10' (L) | FEV1 Diff. (%) | Diag. |
|--------|-----------------|------------|-------------|-------------|--------------|----------------|-------|
| AoS | 1 | 3,05 | 2,87 | 2,77 | 2,62 | -14,0 | + |
| | 2 | 2,72 | 3,06 | 2,56 | 2,57 | -5,9 | - |
| | 3 | 4,07 | 4,42 | 3,60 | 3,80 | -11,5 | + |
| | 4 | 3,22 | 3,19 | 3,17 | 3,32 | -1,6 | - |
| | 5 | 3,34 | 3,46 | 3,47 | 3,44 | 3,0 | - |
| | 6 | 3,62 | 3,90 | 3,58 | 3,65 | -1,1 | - |
| | 7 | 2,72 | 2,18 | 2,09 | 2,31 | -23,0 | + |
| | 8 | 3,88 | 4,00 | 4,04 | 3,99 | 2,8 | - |
| | 9 | 4,55 | 3,38 | 2,62 | 3,05 | -42,4 | + |
| | 10 | 3,93 | 3,82 | 3,19 | 3,22 | -18,8 | + |
| AmS | 1 | 3,16 | 3,13 | 3,09 | 3,08 | -2,5 | - |
| | 2 | 3,19 | 3,29 | 3,31 | 3,35 | 3,1 | - |
| | 3 | 4,14 | 4,30 | 4,34 | 4,26 | 2,9 | - |
| | 4 | 3,35 | 3,31 | 3,10 | 3,15 | -7,4 | - |
| | 5 | 3,24 | 3,28 | 3,45 | 3,48 | 1,2 | - |
| | 6 | 3,65 | 3,76 | 3,80 | 3,81 | 3,0 | - |
| | 7 | 3,46 | 3,64 | 3,49 | 3,48 | 0,6 | - |
| | 8 | 4,27 | 4,68 | 4,56 | 4,55 | 6,6 | - |
| | 9 | 4,75 | 4,52 | 4,41 | 4,70 | -7,2 | - |
| | 10 | 4,71 | 4,64 | 4,55 | 4,61 | -3,4 | - |
| KoS | 1 | 3,65 | 3,84 | 3,76 | 3,61 | -1,1 | - |
| | 2 | 3,08 | 2,95 | 2,87 | 2,97 | -6,8 | - |
| | 3 | 2,36 | 2,42 | 2,39 | 2,44 | 1,3 | - |
| | 4 | 5,11 | 4,76 | 5,04 | 4,92 | -6,8 | - |
| | 5 | 2,54 | 2,63 | 2,74 | 2,33 | -8,3 | - |
| | 6 | 5,17 | 5,38 | 5,51 | 5,52 | 6,6 | - |
| | 7 | 5,18 | 5,32 | 4,99 | 5,39 | -3,7 | - |
| | 8 | 4,71 | 4,78 | 4,65 | 4,54 | -3,6 | - |
| | 9 | 5,32 | 5,30 | 5,11 | 5,19 | -3,9 | - |
| | 10 | 5,45 | 5,29 | 5,36 | 5,49 | -2,9 | - |
| AoS | $\bar{x} \pm s$ | 3,51 ±0,60 | 3,43 ±0,65 | 3,11 ±0,59 | 3,20 ±0,56 | -11,25 ±14,14 | |
| AmS | $\bar{x} \pm s$ | 3,79 ±0,62 | 3,86 ±0,62 | 3,81 ±0,60 | 3,85 ±0,63 | -0,31 ±4,66 | |
| KoS | $\bar{x} \pm s$ | 4,26 ±1,22 | 4,27 ±1,20 | 4,24 ±1,19 | 4,24 ±1,29 | -2,92 ±4,38 | |

Tabelle 3

3.1.2 Gruppenwerte der Probanden

Legende: t (min) Zeitpunkt zu welchem die FEV1 gemessen wurde

| | |
|----|-----------------------------------|
| 0 | Messung vor der Belastung |
| 1 | Messung direkt nach der Belastung |
| 5 | Messung 5 min nach Belastung |
| 10 | Messung 10 min nach Belastung |

| Gruppe | t (min) | \bar{x} (L/s) +/-s |
|--------|---------|----------------------|
| AoS | 0 | 3,51 +/-0,60 |
| | 1 | 3,43 +/-0,65 |
| | 5 | 3,11 +/-0,59 |
| | 10 | 3,20 +/-0,56 |
| AmS | 0 | 3,79 +/-0,62 |
| | 1 | 3,86 +/-0,62 |
| | 5 | 3,81 +/-0,60 |
| | 10 | 3,85 +/-0,63 |
| KoS | 0 | 4,26 +/-1,22 |
| | 1 | 4,27 +/-1,20 |
| | 5 | 4,24 +/-1,19 |
| | 10 | 4,24 +/-1,29 |

Tabelle 4

3.1.3 Statistische Auswertung

Die prozentualen Differenzen zwischen dem FEV1-Messwert vor Belastung, sowie dem kleinsten FEV1-Wert nach Belastung wurden mittels der Varianzanalyse miteinander verglichen.

Hierbei ergab sich beim Vergleich der Probanden der AoS-Gruppe mit der KoS-Gruppe ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,94$) bei einem Korrelationsfaktor von 0,03.

Beim Vergleich der AoS-Gruppe mit der AmS-Gruppe ergab sich ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,26$) mit einem Korrelationsfaktor von 0,4.

Die Mittelwerte der FEV1-Differenz der einzelnen Gruppen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst (siehe auch Tabelle 4)

| Gruppe | \bar{x} (FEV1 Diff. (%)) $\pm s$ |
|--------|------------------------------------|
| AoS | -11,25 \pm 14,14 |
| AmS | -0,31 \pm 4,66 |
| KoS | -2,92 \pm 4,38 |

Tabelle 5

Nach dem gängigen Diagnosekriterium einer Verminderung der FEV1 von >10% nach Belastung muss bei 50% (n=5) der Probanden in der AoS-Gruppe die Diagnose „Belastungsasthma-positiv“ gestellt werden.

Sowohl in der AmS- als auch in der KoS-Gruppe kann hiernach bei keinem Probanden eine positive Diagnose gestellt werden.

Nach Gabe des Dosieraerosols besserte sich bei 8 von 10 Probanden der Asthmatikergruppe der Wert der FEV1 nach Belastung. Im Mittel fiel die FEV1 nach Gabe des Asthasprays nach der Belastung um 0,31% im Vergleich zum Ausgangswert vor Belastung. Ohne vorherige Gabe des Sprays fiel die FEV1 um 11,25% ab (Tabelle 5).

3.2 Ergebnisse der Blutgasanalysen

Die statistische Überprüfung der Messwerte der Blutgasanalyse mittels der Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen.

3.3 Ergebnisse der Spirometriedaten

3.3.1 Einzelwerte der Probanden

In den nachfolgenden Graphiken sind die Mittelwerte für die benötigte Ausatemungszeit und die maximale Atemflussgeschwindigkeit während der Ausatmung als Kurve dargestellt.

Zur Berechnung der Mittelwerte wurden Messdaten von je 5-20 Atemzüge vor Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer verwendet.

Eine Tabelle mit den Messwerten befindet sich im Anhang.

Legende der in der Tabelle verwendeten Abkürzungen:

| | |
|--------------|--|
| AmS | Asthmatiker mit Aerosol |
| AoS | Asthmatiker ohne Aerosol |
| KoS | Kontrollgruppe ohne Aerosol |
| t Expiration | Mittelwert der Ausatemungszeit (s) |
| Peakflow | Mittelwert der maximalen Atemflussgeschwindigkeit ($L \cdot s^{-1}$) |

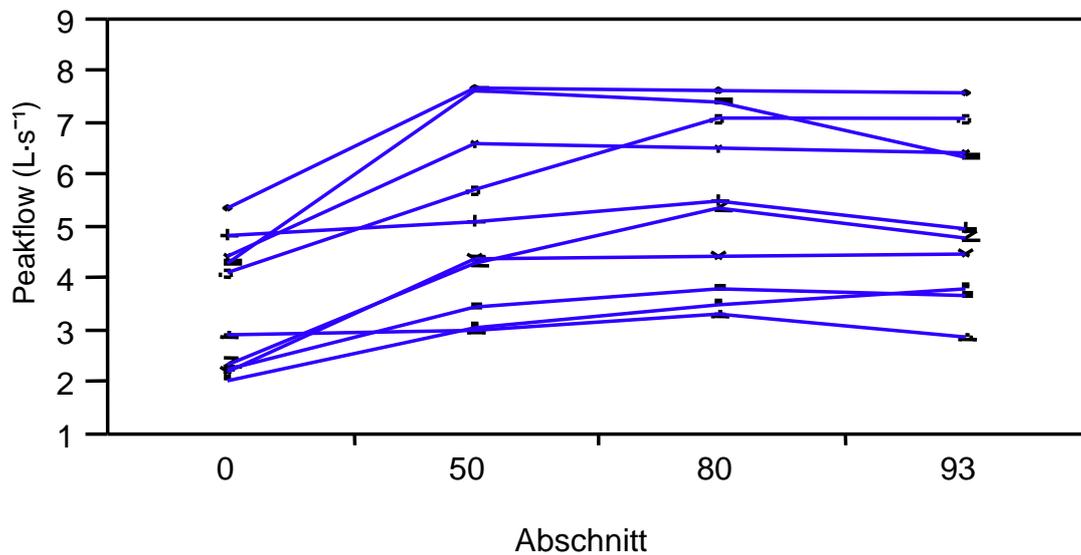


Diagramm 2 : Mittelwerte des expiratorischen Peakflow der einzelnen Probanden der AoS-Gruppe zu Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer.

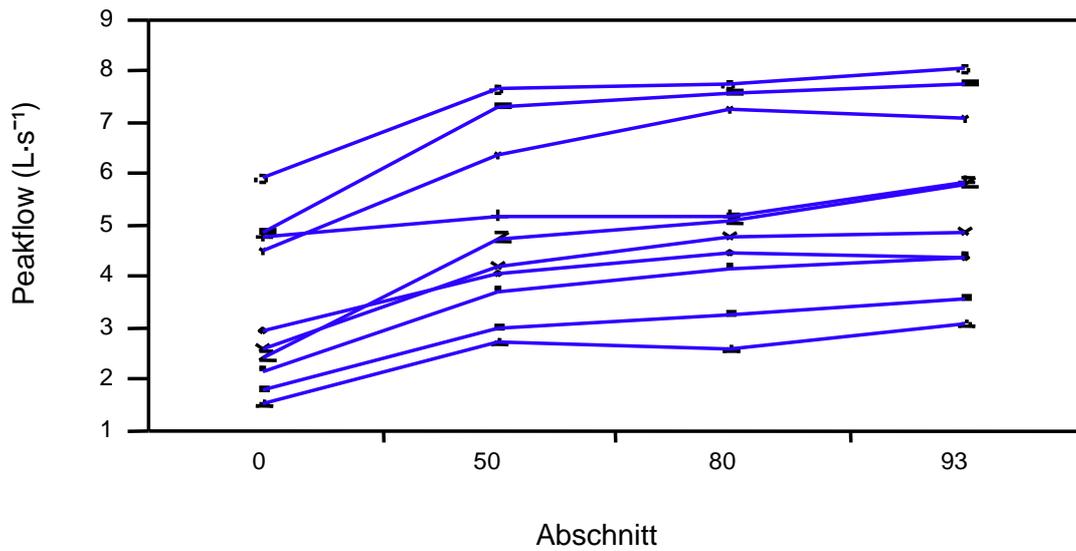


Diagramm 3 : Mittelwerte des expiratorischen Peakflow der einzelnen Probanden der AmS-Gruppe zu Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer.

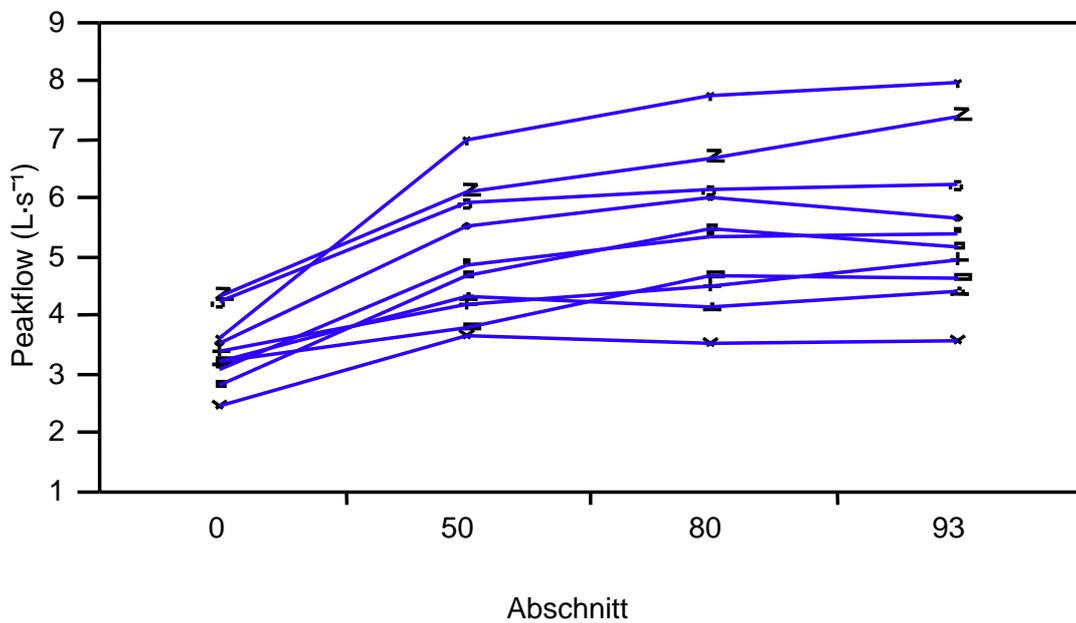


Diagramm 4: Mittelwerte des expiratorischen Peakflow der einzelnen Probanden der KoS-Gruppe zu Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer.

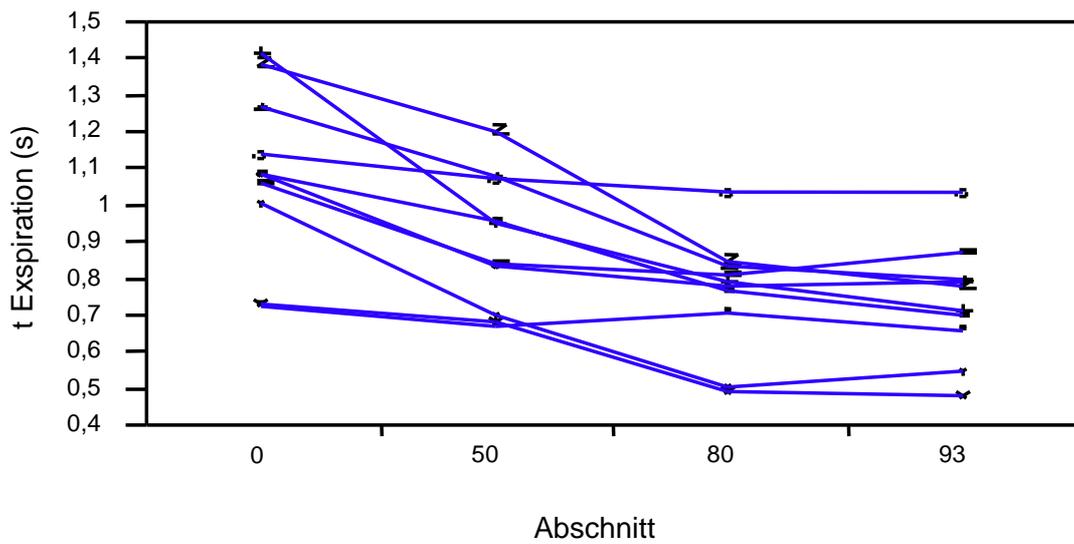


Diagramm 5 : Mittelwerte der Expirationsdauer der einzelnen Probanden der AoS-Gruppe zu Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer.

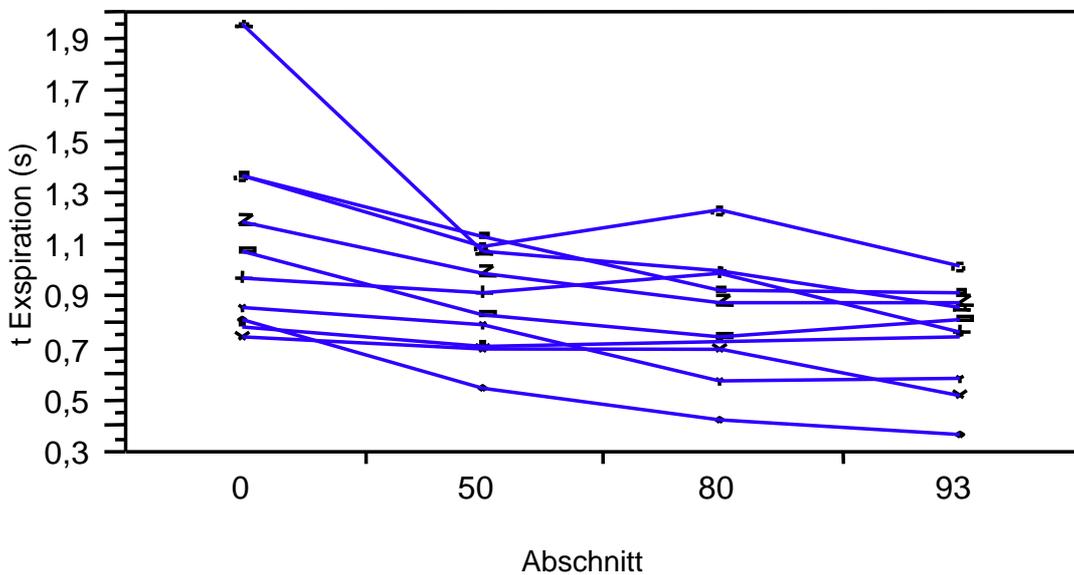


Diagramm 6 : Mittelwerte der Expirationsdauer der einzelnen Probanden der AmS-Gruppe zu Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer.

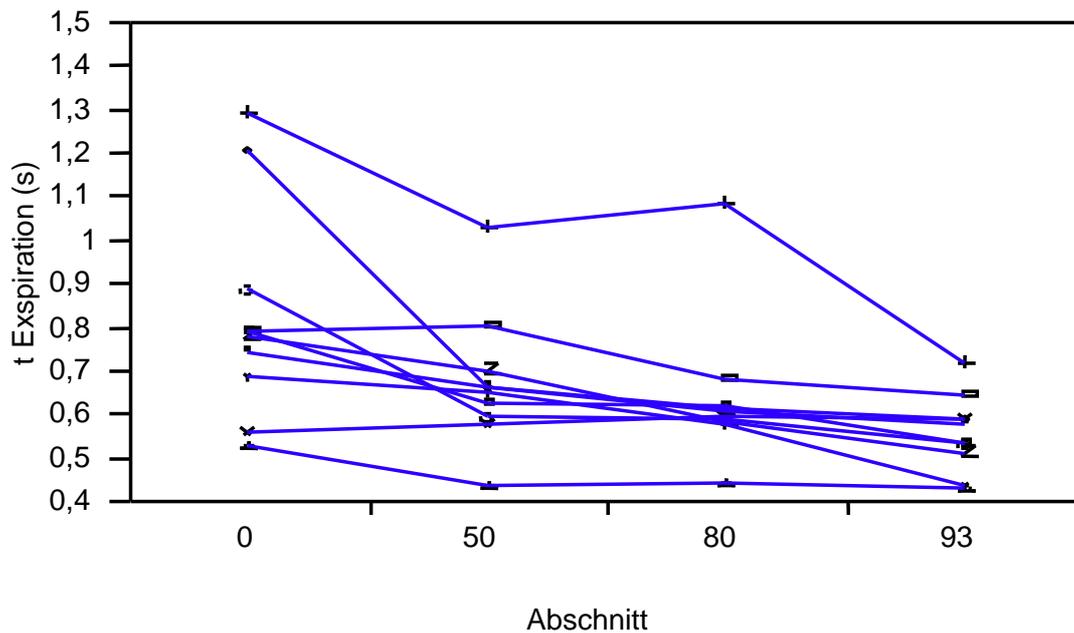


Diagramm 7 : Mittelwerte der Expirationsdauer der einzelnen Probanden der KoS-Gruppe zu Beginn sowie zu 50%, 80% und 93% der Belastungsdauer.

3.3.2 Verlaufskurven der Gruppen

Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung der Messwerte der einzelnen Untersuchungsgruppen.

| Testgruppe | Belastungsabschnitt | Peakflow exp. $\bar{x} \pm s$ | t exp. $\bar{x} \pm s$ |
|------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------|
| AoS | 0 | 3.49 +/-1.25 | 1.09 +/-0.23 |
| | 50 | 5.10 +/-1.76 | 0.90 +/-0.19 |
| | 80 | 5.47 +/-1.66 | 0.76 +/-0.16 |
| | 93 | 5.23 +/-1.59 | 0.74 +/-0.16 |
| AmS | 0 | 3.37 +/-1.53 | 1.12 +/-0.38 |
| | 50 | 4.93 +/-1.72 | 0.88 +/-0.19 |
| | 80 | 5.23 +/-1.78 | 0.82 +/-0.23 |
| | 93 | 5.51 +/-1.73 | 0.75 +/-0.20 |
| KoS | 0 | 3.42 +/-0.58 | 0.83 +/-0.25 |
| | 50 | 5.03 +/-1.10 | 0.68 +/-0.16 |
| | 80 | 5.46 +/-1.27 | 0.64 +/-0.61 |
| | 93 | 5.57 +/-1.34 | 0.56 +/-0.09 |

Tabelle 6

3.3.3 Statistische Auswertung des expiratorischen Peakflow

Die prozentualen Differenzen zwischen den expiratorischen Peakflow-Werten je zu 80% und 93% der Belastungsdauer wurden mittels der Varianzanalyse miteinander verglichen.

Hierbei ergab sich beim Vergleich der Probanden der AoS-Gruppe mit der AmS-Gruppe ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,07$) mit einem Korrelationsfaktor von 0,59. Die Verringerung des Peakflow betrug im Mittelwert in der AoS-Gruppe -4,04%. Nach Aerosolgabe stieg der Peakflow-Mittelwert in der AmS-Gruppe zwischen dem 80%- und dem 93%-Messwert um 6,37% an.

Beim Vergleich der AoS-Gruppe mit der KoS-Gruppe ergab sich ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,26$) mit einem Korrelationsfaktor von 0,4.

In der KoS-Gruppe kam es zwischen dem 80%- und dem 93%- Messwert zu einem Peakflowanstieg von 2,11%.

Die Mittelwerte der prozentualen Differenzen des Peakflow sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

| Gruppe | \bar{x} (Peakfl. Diff. %) $\pm s$ |
|--------|-------------------------------------|
| AoS | -4,04 \pm 7,78 |
| AmS | 6,37 \pm 6,97 |
| KoS | 2,11 \pm 5,62 |

Tabelle 7

In der AoS-Gruppe kam es zwischen 80 % und 93% der Belastungsdauer bei 7 Probanden zu einer Verringerung des Peakflow, welche bei 5 Probanden mehr als 3% betrug.

Nach Gabe des β_2 -Sympathomimetikums vor Belastungsbeginn kam es in der Asthmatikergruppe nur noch bei 2 Probanden zu einem Abfall des Peakflow, welcher jedoch bei beiden Probanden weniger als 3% betrug.

In der Kontrollgruppe fiel der Peakflow bei 3 Probanden ab, davon bei 2 um mehr als 3%.

Wenn man sowohl eine Erniedrigung der FEV1 von >10% nach Belastung als auch eine Verringerung des Peakflow von >3% zwischen dem 80%- und dem 93%- Messwert als Belastungsasthma-positives Testkriterium anwendet, so findet sich bei 8 der Probanden der AoS-Gruppe eine Übereinstimmung der dichotomen diagnostischen Aussagen.

Bei einem Vergleich durch den Likelihood-Ratio-Test ergibt sich eine signifikante Übereinstimmung ($p=0,0496$) der diagnostischen Aussagen beider Verfahren. Der Kappa-Faktor beträgt 0,6. (siehe nachfolgende Tabelle)

| Gruppe | Prob.-Nr. | Diag. (FEV1) | Diag. (Peakflow) | Übereinstimmung |
|--------|-----------|--------------|------------------|-----------------|
| AoS | 1 | + | - | 0 |
| | 2 | - | - | + |
| | 3 | + | + | + |
| | 4 | - | - | + |
| | 5 | - | + | 0 |
| | 6 | - | - | + |
| | 7 | + | + | + |
| | 8 | - | - | + |
| | 9 | + | + | + |
| | 10 | + | + | + |

Tabelle 8

Nach Gabe des Asthmasprays bei der AmS-Gruppe findet sich bei allen Probanden eine übereinstimmende Aussage der Diagnoseverfahren.

Eine Prüfung durch den Likelihood-Ratio-Test ergibt hierbei eine hoch signifikante Übereinstimmung ($p=0,0$). (Siehe nachfolgende Tabelle)

| Gruppe | Prob.-Nr. | Diag. (FEV1) | Diag (Peakflow) | Übereinstimmung |
|--------|-----------|--------------|-----------------|-----------------|
| AmS | 1 | - | - | + |
| | 2 | - | - | + |
| | 3 | - | - | + |
| | 4 | - | - | + |
| | 5 | - | - | + |
| | 6 | - | - | + |
| | 7 | - | - | + |
| | 8 | - | - | + |
| | 9 | - | - | + |
| | 10 | - | - | + |

Tabelle 9

Bei Prüfung der Kontrollgruppe findet sich bei 8 von 10 Probanden eine diagnostische Übereinstimmung. Dies ergibt, ebenso wie in der AoS-Gruppe, nach Prüfung durch den Likelihood-Ratio-Test eine signifikante Übereinstimmung ($p=0,0496$) beider Testkriterien mit einem Kappa-Faktor von 0,6. (Siehe nachfolgende Tabelle)

| Gruppe | Prob.-Nr. | Diag (FEV1) | Diag (Peakflow) | Übereinstimmung |
|--------|-----------|-------------|-----------------|-----------------|
| KoS | 1 | - | - | + |
| | 2 | - | - | + |
| | 3 | - | + | - |
| | 4 | - | + | - |
| | 5 | - | - | + |
| | 6 | - | - | + |
| | 7 | - | - | + |
| | 8 | - | - | + |
| | 9 | - | - | + |
| | 10 | - | - | + |

Tabelle 10

3.3.4 Statistische Auswertung der Expirationsdauer

Die prozentualen Differenzen der Messwerte der Expirationsdauer zwischen dem 80%- und dem 93%- Abschnitt wurden mittels der Varianzanalyse miteinander verglichen.

Beim Vergleich der AoS-Gruppe mit der AmS-Gruppe ergab sich hierbei ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,8072$) mit einem Korrelationsfaktor von 0,0888. Bei der AoS-Gruppe kam es im Mittel zu einem Abfall der Expirationsdauer um 2,48%. Nach Aerosolgabe verringerte sich die Expirationsdauer in der AmS-Gruppe im Mittel um 8,26%.

Beim Vergleich der AoS-Gruppe mit der KoS-Gruppe ergab sich ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,0547$) mit einem Korrelationsfaktor von 0,6224. Bei der KoS-Gruppe kam es im Mittel zu einem Absinken der Expirationsdauer um 11,14%.

Die Mittelwerte der prozentualen Differenzen der Expirationsdauer sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

| GRUPPE | \bar{x} (DIFF.T EXP.(%)) \pm S |
|--------|------------------------------------|
| AoS | -2,48 \pm 6,55 |
| AmS | -8,26 \pm 12,07 |
| KoS | -11,14 \pm 10,62 |

Tabelle 11

4 Diskussion

4.1 Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, ein neues Diagnoseverfahren für belastungsinduziertes Asthma (EIA) zu prüfen. Nicht zuletzt die Dopingrichtlinien des internationalen olympischen Komitees, welche vor Gebrauch von bronchialerweiternden Medikamenten (β_2 -Sympathomimetika) eine zuverlässige ärztliche Diagnose des Belastungsasthmas verlangen, machen die Notwendigkeit deutlich, ein Diagnoseverfahren zu entwickeln, welches weitestgehend von der Motivation der zu testenden Personen unabhängig ist und sich einer willkürlichen Manipulation seitens der Probanden entzieht. Außerdem sollte eine Aussage über die Stärke der belastungsasthmatischen Reaktion ermöglicht werden.

Abgesehen von der Anamneseerhebung, welche sich vor allem auf Fragen nach einer typischen Symptomatik (siehe Einleitung) konzentriert, nutzen die meisten bisher verwendeten gängigen Verfahren Lungenfunktionsprüfungen zur Diagnostik. Hierbei wird versucht, bei den Probanden eine Bronchokonstriktion zu provozieren. Je nach verwendeter Methode werden hierbei körperliche Belastung, Medikamente (Histamin, Methacholin) oder auch die kontrollierte Hyperventilation eines trockenen Gases mit einem 5%-igen CO_2 -Anteil verwendet (siehe Einleitung).

In einem Intervall zwischen 10 und 20 Minuten nach Beendigung der Provokationsversuche werden dann mehrfach Lungenfunktionstests durchgeführt. Hierbei wird meist die Einsekundenkapazität oder der expiratorische Peakflow bestimmt. Kommt es hierbei, im Vergleich zu den vor der Provokation durchgeführten Messungen, zu einer Minderung der Messwerte von >10%, so wird eine positive EIB-Diagnose gestellt. Seit einigen Jahren ist das Hyperventilationsverfahren vom Olympischen Komitee als geeignet anerkannt, um Belastungsasthma zu erkennen und zu diagnostizieren.

All diese Verfahren haben jedoch Nachteile. So wird die Bronchokonstriktion nicht zum Zeitpunkt ihres Entstehens, also während der Belastung selbst,

nachgewiesen. Deshalb kann auch keine objektive Aussage darüber getroffen werden, ab welcher Belastungsdauer die Bronchokonstriktion eintritt (49).

Bei den medikamentösen Provokationsverfahren ist anzumerken, dass diese nicht den eigentlichen Auslösefaktor, also die körperliche Belastung an sich, nachahmen, sondern über die Imitation einer Entzündungskaskade zur Bronchokonstriktion führen. Dies kann jedoch auch bei Probanden mit einem allergischen Asthma eine Verengung der Atemwege zur Folge haben und somit zu einer falsch-positiven Diagnose führen.

Auch beim Hyperventilationsverfahren wird die Belastungssituation nur imitiert, indem durch die vermehrte Atmung die Hyperventilation während körperlicher Belastung nachgeahmt wird. Zwar lässt sich durch die Variation einzelner Parameter (Ventilationsdauer, Ventilationsvolumen, Lufttemperatur) eine Annäherung an die tatsächlich auslösenden Bedingungen (z.B. kalte Luft bei Wintersportlern) erreichen, doch der körperlichen Belastung an sich ist der Proband auch bei diesem Testverfahren nicht ausgesetzt. Außerdem ist hierfür ein großer technischer Aufwand nötig.

Allen angewandten Verfahren ist gemeinsam, dass die Messwerte der Lungenfunktion mitarbeiterabhängig sind; das heißt, sie lassen sich willentlich beeinflussen. Insbesondere die oft verwendete Messung der FEV1 ist stark von der Motivation des Probanden abhängig.

Um die aufgeführten Probleme zu umgehen, wurde in vorliegender Arbeit ein Verfahren geprüft, bei welchem die Strömungsgeschwindigkeit des Atemgases während einer Ausdauerbelastung auf einem Laufband kontinuierlich gemessen wurde. Hierbei wurden die Probanden bis zur körperlichen Erschöpfung belastet. Bei einer solch hohen körperlichen Belastung ist die willentliche Beeinflussung der Atemstromgeschwindigkeit nahezu unmöglich. Ergänzend wurden vor und nach den Belastungsversuchen Blutgasanalysen erstellt.

Der Vergleich mit einem gängigen, bereits anerkannten Diagnoseverfahren sollte die Spezifität und Sensitivität des neuen Verfahrens prüfen. Hierfür wurde die Messung der FEV1 vor und nach Belastung gewählt.

4.2 Methodik

4.2.1 Auswahl der Probanden- und Kontrollgruppe

Die Probandengruppe (n=10) bestand aus 5 Männern und 5 Frauen im Alter von 19 bis 37 Jahren. Bei allen Probanden war im Vorfeld die Diagnose eines Belastungsasthmas gestellt worden. Die Diagnose war von unterschiedlichen Ärzten, meist vom betreuenden Hausarzt oder von einem Lungenfacharzt, gestellt worden. Hierbei wurden unterschiedliche diagnostische Verfahren verwendet (Belastungstests, medikamentöse Provokationsverfahren, typische klinische Symptomatik), welche sich bezüglich Sensitivität und Spezifität voneinander unterscheiden. Jedoch berichtete jeder Studienteilnehmer über mindestens ein typisches klinisches Symptom des Belastungsasthmas.

Es muss berücksichtigt werden, dass sich eine typische Symptomatik nicht zwangsläufig in auffälligen Lungenfunktionstests widerspiegelt. So zeigte sich in der Studie von Rundell et al. (53), dass nur bei der Hälfte der Probanden mit einer EIB-typischen Symptomatik auch ein auffälliger Lungenfunktionstest gefunden werden konnte. Andererseits konnte etwa die Hälfte der Probanden mit einem auffälligen Lungenfunktionstest über keinerlei typische Symptome berichten.

Bei allen Probanden der vorliegenden Studie wurde versucht, eine allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden anamnestisch und zum Teil auch durch Allergietests auszuschließen. Um allergische Einflüsse zu vermeiden wurde der Großteil der Versuche in den Wintermonaten 2000/2001 durchgeführt, also zu einer Jahreszeit, in der die Pollenbelastung möglichst gering ist. Dennoch lässt sich eine gewisse allergische Komponente des Belastungsasthmas nie vollständig ausschließen.

Der Asthmatikergruppe wurde eine Kontrollgruppe (n=10) gegenübergestellt, welche aus 5 Männern und 5 Frauen ohne asthmatische oder allergische Beschwerden in einem Alter von 22 bis 30 Jahren bestand.

Es ist anzumerken, dass trotz einer gründlichen Anamnese im Vorfeld eine belastungsasthmatische Komponente der Probanden aus der Kontrollgruppe

nicht vollständig auszuschließen ist, da das EIB nicht zwingend mit einer typischen Symptomatik einhergeht (53).

4.2.2 Belastungsversuche

Um die individuell unterschiedliche körperliche Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen und auszugleichen wurde zunächst der in Kapitel 3.1.1 beschriebene Stufenbelastungstest durchgeführt. Beim 2. Lauftermin, dem eigentlichen Belastungstest, wurde die Geschwindigkeit des Laufbandes 20% höher als die Geschwindigkeit an der aeroben Schwelle gewählt. Dadurch konnte eine für jeden Probanden objektiv gleiche Belastungsintensität erzielt werden, die innerhalb von 4-6 Minuten zur körperlichen Erschöpfung führte. Hiermit war auch das Erreichen einer Belastungsintensität von 85%-100% der Maximalbelastung sichergestellt, welche sich allgemein in der Diagnostik des EIB durchgesetzt hat (47,52,53,69).

Dieses Verfahren eignet sich auch gut, um einen unterschiedlichen Trainingszustand zwischen Sportlern auszugleichen.

Natürlich muss hierbei berücksichtigt werden, dass sich die körperliche Belastungsgrenze ein Parameter ist, welcher sich nur eingeschränkt objektivieren lässt und stark von der Motivation der Probanden abhängig ist.

4.3 Atemgasflussmessung

Zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Atemstromgeschwindigkeit während der Belastungsversuche wurde das in Kapitel 3.1.7 beschriebene Verfahren verwendet.

Durch die Aufhängung des Turbinenrades mittels eines Nadellagers sowie die Messung der Turbinenrotation durch ein Lichtschrankensystem konnten die Reibungsverluste an der Turbine als Fehlerquelle extrem gering gehalten werden.

Die Miniaturturbine wurde an eine Gesichtsmaske angeflanscht, welche Mund und Nase einschloss. Durch die Möglichkeit der Auswahl aus mehreren

Maskengrößen und die genaue Überprüfung der Passform konnte sichergestellt werden, dass das ein- und ausströmende Atemgas vollständig durch die Turbine geleitet wurde und nicht an der Maske vorbei entweichen konnte. Hierdurch wurden Verzerrungen der Flow-Volumen-Aufzeichnungen durch ausweichendes Atemgas vermieden.

Eine dauerhafte willkürliche Beeinflussung der Atemstromgeschwindigkeit während einer hochintensiven körperlichen Belastung kann praktisch ausgeschlossen werden, da der Proband zur Erbringung der körperlichen Leistung sein maximales Atemminutenvolumen nahezu vollständig ausschöpfen muss und somit eine bewusste Drosselung der Atmung kaum noch möglich ist. Hierin liegt einer der wesentlichen Vorteile des neuen Diagnoseverfahrens, welches insbesondere im Rahmen der Dopinggesetzgebung (siehe Einleitung) von Bedeutung ist.

4.4 Lungenfunktionsdiagnostik

Um Aussagen bezüglich Sensitivität und Spezifität des neuen Diagnoseverfahrens treffen zu können, sollte es mit einem etablierten herkömmlichen Verfahren verglichen werden. Hierfür wurde die Messung der FEV1 vor, direkt nach, sowie 5 Minuten und 10 Minuten nach Belastung ausgewählt. Ein Abfall der FEV1 von >10% nach Belastung wurde hierbei, gemäß den anerkannten Diagnoseverfahren (1,47,54,69), als positiv gewertet.

Hierbei ist, wie bereits besprochen, eine unterschiedliche Motivation der Probanden als Fehlerquelle nicht auszuschließen, da die Messergebnisse der Lungenfunktion der willkürlichen Beeinflussung unterliegen. Da jedoch praktisch alle gängigen Diagnoseverfahren des EIB auf Messungen der Lungenfunktion beruhen, lässt sich dies nicht umgehen.

Um Messfehler durch am Mundstück des Lungenfunktionsgerätes entweichender Atemluft möglichst gering zu halten, wurden vor Belastungsbeginn 3 Messungen kurz hintereinander durchgeführt und der jeweils höchste Messwert der FEV1 verwendet.

4.5 Medikation

Mit allen Probanden der EIB-Gruppe wurde ein zweiter Belastungsversuch unter gleichen Bedingungen, jedoch mit vorheriger Gabe eines β_2 -Sympathomimetikums (Salbutamol®) durchgeführt. Salbutamol® wurde hierfür ausgewählt, da es sich um eines der gängigsten β_2 -Sympathomimetika handelt, dessen hohe und schnelle Wirksamkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen werden konnte (4,50,62).

4.6 Einsekundenkapazität (FEV1)

Beim Vergleich der prozentualen Differenzen zwischen dem FEV1-Messwert vor Belastung sowie dem kleinsten FEV1-Wert nach Belastung ergab sich erwartungsgemäß ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen, welcher in Tabelle 5 (S.24) zusammengefasst ist.

Auffallend war, dass nach dem gängigen Diagnosekriterium einer Verminderung der FEV1 um >10% nach Belastung nur bei 50% (n=5) der AoS-Gruppe die Diagnose eines EIB gestellt werden konnte, obwohl 90% (n=9) der Probanden der AoS-Gruppe nach Belastungsende über EIB-typische Symptome wie thorakales Engegefühl, Giemen oder Husten berichteten. Diese Symptomatik konnte in 7 von 9 Fällen auch durch die klinische Untersuchung des Versuchsleiters objektiviert werden.

Dies scheint die Erkenntnisse der Untersuchung von Rundell et al. (53) zu bestätigen, nach der nur 50% der Probanden mit EIB-typischen Symptomen auch einen auffälligen Lungenfunktionstest hatten.

Es bestätigt sich in der vorliegenden Arbeit also die Erkenntnis anderer Studien (27,31,42), nach denen die Diagnose des EIB allein aufgrund einer typischen klinischen Symptomatik nicht zuverlässig gestellt werden kann.

Das deutlich verminderte Absinken des FEV1-Wertes nach Belastung in der AmS-Gruppe im Vergleich zur AoS-Gruppe deutet auf die hohe Wirksamkeit des β_2 -Sympathomimetikums hin. So kam es bei keinem der Versuchsteilnehmer der AmS-Gruppe zu einem Absinken der FEV1 von > 10%.

Bei 8 von 10 Probanden kam es nach vorheriger Gabe von Salbutamol® zu einer Steigerung des FEV1-Wertes nach Belastung, so dass bei diesen Personen das Auftreten einer Bronchokonstriktion während des ersten Belastungsversuches vermutet werden muss.

Die meisten Versuche wurden in den Wintermonaten durchgeführt. Da eine kalte Lufttemperatur als einer der wichtigsten auslösenden Faktoren des EIB angesehen wird (35,47,68,69), ist nicht auszuschließen, dass die winterlichen Witterungsverhältnisse bei den Probanden der EIB-Gruppe bereits vor Beginn der Belastungsversuche zu einer gewissen Bronchokonstriktion geführt haben. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In der KoS-Gruppe kam es nach dem Laufversuch wie erwartet nur zu einem geringen Absinken der FEV1 (im Mittelwert -2,92%) und bei keinem der Probanden konnte aufgrund der Lungenfunktionsdiagnostik ein Belastungsasthma nachgewiesen werden. Jedoch berichtete einer der Probanden der Kontrollgruppe über ein Engegefühl der Atemwege während der Belastung, obwohl auch bei diesem der Lungenfunktionstest unauffällig war.

Weder beim Vergleich der FEV1-Messwerte zwischen den Probanden der AoS-Gruppe und der AmS-Gruppe ($p=0,26$; Korrelationsfaktor 0,4) noch beim Vergleich der Messwerte zwischen der AoS- und der KoS-Gruppe ($p=0,994$; Korrelationsfaktor 0,03) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten der einzelnen Gruppen festgestellt werden. Die Ursache hierfür ist vor allem in der geringen Probandenzahl der einzelnen Untersuchungsgruppen zu sehen ($n=10$).

4.7 Expirationsdauer

Die prozentualen Differenzen der Messwerte der Expirationsdauer zwischen dem 80%- und dem 93%- Abschnitt wurden miteinander verglichen. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 11 dargestellt.

In der AoS-Gruppe kam es bei 4 von 10 Probanden zu einem Anstieg oder zu einer Konstanz der Messwerte; bei den übrigen 6 Probanden verkürzte sich die

Expirationsdauer. Nach vorheriger Gabe des Salbutamol®-Sprays kam es in der AmS-Gruppe nur noch bei 3 Probanden zu einem Ansteigen der Expirationsdauer; bei den anderen 7 Personen verkürzte sich die Ausatemungszeit zwischen dem 80%- und dem 93%-Messwert. In der Kontrollgruppe fiel hingegen bei jedem Probanden die Expirationsdauer zwischen den Messwerten ab. Hier zeigte sich auch im Mittelwert der Gruppe die stärkste Verkürzung des Expiriums (-11,14%).

Es zeigt sich also, dass die Verkürzung der Expirationsdauer mit zunehmender körperlicher Ausbelastung gegen Ende der Ausdauerbelastung in der Asthmatikergruppe im Mittelwert deutlich geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt wird durch die vorherige Applikation des Salbutamol®-Sprays deutlich reduziert.

4.8 Expiratorischer Peakflow

Bei jedem Probanden wurde der Messwert des expiratorischen Peakflow zu 80% der Belastungsdauer mit dem Wert zu 93% der Belastungsdauer verglichen und die Differenz prozentual berechnet. Die Mittelwerte dieser Differenzen der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 7 (S.29) zusammengefasst. Auffallend ist, dass es im Mittelwert nur bei der AoS-Gruppe zu einem Abfall des Peakflow kam. Sowohl in der AmS- als auch in der KoS-Gruppe kam es zwischen dem 80%- und dem 93%-Messwert zu einem weiteren Anstieg des Peakflow. Dies spiegelt sich auch bei der Betrachtung der Einzelmesswerte wider. So kam es in der AoS-Gruppe bei 5 Probanden zu einem Absinken des expiratorischen Peakflow von >3%. Dies kann durch die bronchialerweiternde Wirkung des Salbutamol®-Sprays erklärt werden und weist darauf hin, dass eine Bronchokonstriktion bereits während der körperlichen Belastung zu einer Verringerung des expiratorischen Peakflow führen kann. Andere Studien (26,31,61) haben bereits gezeigt, dass sich die Minderung des Peakflow nach Belastung, im Vergleich zu Messwerten vor Belastungsbeginn, ebenso wie eine Verminderung der FEV1 für die Diagnose des EIB verwerten lässt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass sich die bei EIB

typische Verminderung des expiratorischen Peakflow bereits während der Belastung nachweisen lässt und nicht erst nach Ende der Belastung. Ein Vorteil der Messung während der Belastung selbst liegt darin, dass sich der Peakflow während einer hochintensiven körperlichen Belastung praktisch nicht willkürlich beeinflussen lässt. Bei einer Messung nach Belastung ist dies, wie bei der Messung der FEV1 jedoch möglich.

Beim Vergleich der Differenzen des expiratorischen Peakflow zwischen dem 80%- und dem 93%-Messwert zwischen den einzelnen Gruppen mittels der Varianzanalyse ergab der Vergleich der Werte der AoS-Gruppe mit denen der AmS-Gruppe ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,07$, Korrelationsfaktor 0,59). Beim Vergleich der AmS-Gruppe mit der KoS-Gruppe ergab sich ebenfalls ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,26$, Korrelationsfaktor 0,4). Bei der Interpretation der Ergebnisse der Varianzanalyse ist die geringe Probandenzahl ($n=10$) der einzelnen Gruppen zu berücksichtigen.

4.9 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse der durchgeführten Lungenfunktionsdiagnostik vor und nach den Ausdauerbelastungstests bestätigen die Erkenntnisse anderer Studien. So konnte nur bei 50% ($n=5$) der Probanden mit vordiagnostiziertem Belastungsasthma eine Verringerung der FEV1 um mehr als 10% nachgewiesen werden, obwohl 90% der Belastungsasthmatiker nach Absolvieren des Ausdauerbelastungstestes über typische Symptome berichteten. Dies entspricht den Erkenntnissen von Rundell et al. (53), nach denen nur die Hälfte der Probanden mit EIB-typischen Symptomen einen auffälligen Lungenfunktionstest hatten, und unterstreicht die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Kriterien neben einer typischen Symptomatik (64).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass sich die bei EIB typische Verminderung des expiratorischen Peakflow bereits während der Belastung nachweisen lässt und nicht erst nach Belastungsende. Bei 50% ($n=5$) der Probanden betrug die Verminderung des Peakflow während der Ausdauerbelastung mehr als 3%.

Wenn man sowohl eine Erniedrigung der FEV1 von >10% nach Belastung, als auch eine Verringerung des Peakflow von >3% während der Belastung als Diagnosekriterium anwendet, stimmt die diagnostische Aussage bei 80% der Probanden mit Belastungsasthma sowie bei 80% der Kontrollgruppe überein. Diese Übereinstimmung ist statistisch signifikant ($p=0,0496$, Kappa-Faktor 0,6) und zeigt, dass eine Verminderung des expiratorischen Peakflow um mehr als 3% während einer hochintensiven Ausdauerbelastung eventuell als zukünftiges Diagnoseverfahren dienen könnte. Dies gilt es bei weiteren Studien mit einer größeren Probandenzahl zu prüfen.

Bezüglich der Expirationsdauer während der Ausdauerbelastung hat sich gezeigt, dass die Verkürzung der Expirationsdauer in der Gruppe der Belastungsasthmatiker deutlich geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe. Bei 40% ($n=4$) der Probanden der AoS-Gruppe kam es sogar zu einer Verlängerung des Expiriums. Der Vergleich der Entwicklung der Expirationszeit mit der Kontrollgruppe ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Ursache hierfür ist sicher in der geringen Anzahl der Probanden zu suchen. Eine eventuelle Eignung als zusätzliches diagnostisches Kriterium könnte in weiteren Studien überprüft werden.

Im Vergleich der untersuchten Blutgasanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Blutgasanalyse scheint sich nach den vorliegenden Ergebnissen nicht als Diagnosekriterium zu eignen.

5 Zusammenfassung

EIB ist mit einer Prävalenz von 4-20% der Normalbevölkerung und 10-50% unter Sportlern (3,6,16,29,35,47,51,67,68,69) eine weit verbreitete Erkrankung. Die Diagnosestellung des EIB bereitet immer noch Probleme, da sich bis dato bei allen gängigen Testverfahren die Bronchokonstriktion mit der auslösenden Belastung nur indirekt in Zusammenhang bringen lässt, d.h. der Nachweis der Bronchokonstriktion gelingt entweder erst nach der Belastung oder es wird gar nicht die Belastung selbst simuliert sondern ein anderer auslösender Faktor (siehe Methacholin-Inhalationstest). Zudem ist der Nachweis einer Bronchokonstriktion mittels eines Lungenfunktionstests immer von der Motivation der zu untersuchenden Person abhängig.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bronchokonstriktion zum Zeitpunkt ihrer Entstehung mittels Lungenfunktionsdiagnostik noch während einer hochintensiven Ausdauerbelastung nachzuweisen und somit ein objektives Diagnoseverfahren für EIB zu entwickeln. Hierbei entzieht sich dem Probanden aufgrund der hohen Intensität der Belastung die Möglichkeit einer willentlichen Kontrolle der Atemflussgeschwindigkeit.

Wenn man sowohl eine Erniedrigung der FEV1 von >10% nach Belastung als auch eine Verringerung des Peakflow von >3% zwischen dem 80%- und dem 93%- Messwert als Belastungsasthma-positives Testkriterium anwendet, so findet sich bei 8 der Probanden der AoS-Gruppe eine Übereinstimmung der dichotomen diagnostischen Aussagen.

Bei einem Vergleich durch den Likelihood-Ratio-Test ergibt sich eine signifikante Übereinstimmung ($p=0,0496$) der diagnostischen Aussagen beider Verfahren. Der Kappa-Faktor beträgt 0,6.

Nach Gabe des Asthmasprays bei der AmS-Gruppe findet sich bei allen Probanden eine übereinstimmende Aussage der Diagnoseverfahren.

Eine Prüfung durch den Likelihood-Ratio-Test ergibt hierbei eine hoch signifikante Übereinstimmung ($p=0,0$).

Bei Prüfung der Kontrollgruppe findet sich bei 8 von 10 Probanden eine diagnostische Übereinstimmung. Dies ergibt, ebenso wie in der AoS-Gruppe,

nach Prüfung durch den Likelihood-Ratio-Test eine signifikante Übereinstimmung ($p=0,0496$) beider Testkriterien mit einem Kappa-Faktor von 0,6.

Folgendes kann zusammenfassend festgehalten werden:

- Die Verringerung des expiratorischen Peakflow bei 80 und 93% einer erschöpfenden hochintensiven Ausdauerbelastung um mehr als 3% stimmt signifikant mit einer Verringerung des FEV1 um >10% vor und nach Belastung überein und kann somit als Grundlage eines neues, objektiven Diagnoseverfahrens für EIB gesehen werden. Die Signifikanz sollte in weiteren Studien mit einer höheren Probandenzahl überprüft werden.
- Die vorliegende Untersuchung bestätigt die Erkenntnisse der Untersuchung von Rundell et al. (53), nach der nur 50% der Probanden mit EIB-typischen Symptomen auch einen auffälligen Lungenfunktionstest haben.
- Die Befunde weisen darauf hin, dass sich durch den Nachweis einer Verringerung des expiratorischen Peakflow (s.o.) eine Lungenfunktionsveränderung bereits während einer Ausdauerbelastung nachweisen lässt und nicht erst danach. Hierfür gibt es in bisherigen Studien keinen eindeutigen Hinweis (49).

6 Anhang

Legende der in der Tabelle verwendeten Abkürzungen:

| | |
|-----------------------|---|
| AmS | Asthmatiker mit Aerosol |
| AoS | Asthmatiker ohne Aerosol |
| KoS | Kontrollgruppe ohne Aerosol |
| Mittel (t-exp) | Mittelwert der Ausatemungszeit (s) |
| Mittel (peakflow-exp) | Mittelwert der maximalen Atemflussgeschwindigkeit (L/s) |

| Gruppe | Prob.-Nr. | Abschnitt | t Exp | Diff (t exp) % | peakfl (Exp) | Diff PeakFl (%) |
|--------|-----------|-----------|-------|----------------|--------------|-----------------|
| AoS | 1 | 0 | 0,72 | -7,04 | 2,05 | 10,03 |
| | | 50 | 0,67 | | 3,08 | |
| | | 80 | 0,71 | | 3,49 | |
| | | 93 | 0,66 | | 3,84 | |
| | 2 | 0 | 0,73 | -2,04 | 2,23 | 1,81 |
| | | 50 | 0,68 | | 4,38 | |
| | | 80 | 0,49 | | 4,42 | |
| | | 93 | 0,48 | | 4,50 | |
| | 3 | 0 | 1,08 | -9,09 | 2,27 | -3,16 |
| | | 50 | 0,96 | | 3,46 | |
| | | 80 | 0,77 | | 3,80 | |
| | | 93 | 0,70 | | 3,68 | |
| | 4 | 0 | 1,08 | 1,28 | 5,37 | -0,26 |
| | | 50 | 0,84 | | 7,67 | |
| | | 80 | 0,78 | | 7,64 | |
| | | 93 | 0,79 | | 7,62 | |
| | 5 | 0 | 1,27 | -4,76 | 2,93 | -13,73 |
| | | 50 | 1,08 | | 3,03 | |
| | | 80 | 0,84 | | 3,35 | |
| | | 93 | 0,80 | | 2,89 | |
| | 6 | 0 | 1,01 | 7,84 | 4,43 | -1,07 |
| | | 50 | 0,70 | | 6,60 | |
| | | 80 | 0,51 | | 6,52 | |
| | | 93 | 0,55 | | 6,45 | |
| | 7 | 0 | 1,39 | -8,24 | 2,35 | -10,43 |
| | | 50 | 1,20 | | 4,33 | |
| | | 80 | 0,85 | | 5,37 | |
| | | 93 | 0,78 | | 4,81 | |
| | 8 | 0 | 1,14 | 0 | 4,13 | 0,28 |
| | | 50 | 1,07 | | 5,72 | |
| | | 80 | 1,04 | | 7,10 | |
| | | 93 | 1,04 | | 7,12 | |
| | 9 | 0 | 1,06 | 7,41 | 4,31 | -14,27 |
| | | 50 | 0,84 | | 7,64 | |
| | | 80 | 0,81 | | 7,43 | |
| | | 93 | 0,87 | | 6,37 | |
| | 10 | 0 | 1,41 | -10,13 | 4,82 | -9,62 |
| | | 50 | 0,95 | | 5,08 | |
| | | 80 | 0,79 | | 5,51 | |
| | | 93 | 0,71 | | 4,98 | |

| | | | | | | |
|-----|----|----|------|--------|------|-------|
| AmS | 1 | 0 | 0,78 | 2,74 | 2,18 | 5,29 |
| | | 50 | 0,71 | | 3,75 | |
| | | 80 | 0,73 | | 4,16 | |
| | | 93 | 0,75 | | 4,38 | |
| | 2 | 0 | 0,74 | -25,71 | 2,61 | 1,46 |
| | | 50 | 0,70 | | 4,21 | |
| | | 80 | 0,70 | | 4,81 | |
| | | 93 | 0,52 | | 4,88 | |
| | 3 | 0 | 1,37 | -1,08 | 1,80 | 9,15 |
| | | 50 | 1,14 | | 3,02 | |
| | | 80 | 0,93 | | 3,28 | |
| | | 93 | 0,92 | | 3,58 | |
| | 4 | 0 | 0,81 | -13,95 | 2,95 | -1,78 |
| | | 50 | 0,55 | | 4,09 | |
| | | 80 | 0,43 | | 4,49 | |
| | | 93 | 0,37 | | 4,41 | |
| | 5 | 0 | 1,96 | -14,00 | 1,57 | 18,25 |
| | | 50 | 1,08 | | 2,77 | |
| | | 80 | 1,00 | | 2,63 | |
| | | 93 | 0,86 | | 3,11 | |
| | 6 | 0 | 0,86 | 3,51 | 4,51 | -2,48 |
| | | 50 | 0,79 | | 6,41 | |
| | | 80 | 0,57 | | 7,27 | |
| | | 93 | 0,59 | | 7,09 | |
| | 7 | 0 | 1,19 | -1,12 | 2,44 | 14,34 |
| | | 50 | 0,99 | | 4,77 | |
| | | 80 | 0,89 | | 5,09 | |
| | | 93 | 0,88 | | 5,82 | |
| | 8 | 0 | 1,37 | -17,74 | 5,96 | 4,38 |
| | | 50 | 1,09 | | 7,70 | |
| | | 80 | 1,24 | | 7,76 | |
| | | 93 | 1,02 | | 8,10 | |
| | 9 | 0 | 1,07 | 8,00 | 4,86 | 2,64 |
| | | 50 | 0,83 | | 7,31 | |
| | | 80 | 0,75 | | 7,58 | |
| | | 93 | 0,81 | | 7,78 | |
| | 10 | 0 | 0,97 | -23,23 | 4,79 | 12,48 |
| | | 50 | 0,91 | | 5,19 | |
| | | 80 | 0,99 | | 5,21 | |
| | | 93 | 0,76 | | 5,86 | |

| | | | | | | |
|-----|----|----|------|--------|------|-------|
| KoS | 1 | 0 | 0,74 | -4,92 | 3,13 | 0,56 |
| | | 50 | 0,66 | | 4,88 | |
| | | 80 | 0,61 | | 5,38 | |
| | | 93 | 0,58 | | 5,41 | |
| | 2 | 0 | 0,56 | -1,7 | 2,50 | 1,97 |
| | | 50 | 0,58 | | 3,67 | |
| | | 80 | 0,60 | | 3,55 | |
| | | 93 | 0,59 | | 3,62 | |
| | 3 | 0 | 0,79 | -14,52 | 2,86 | -5,65 |
| | | 50 | 0,63 | | 4,69 | |
| | | 80 | 0,62 | | 5,49 | |
| | | 93 | 0,53 | | 5,18 | |
| | 4 | 0 | 1,21 | -3,28 | 3,56 | -6,28 |
| | | 50 | 0,66 | | 5,55 | |
| | | 80 | 0,61 | | 6,05 | |
| | | 93 | 0,59 | | 5,67 | |
| | 5 | 0 | 0,53 | -2,27 | 3,22 | 6,47 |
| | | 50 | 0,44 | | 4,35 | |
| | | 80 | 0,44 | | 4,17 | |
| | | 93 | 0,43 | | 4,44 | |
| | 6 | 0 | 0,69 | -24,14 | 3,65 | 2,83 |
| | | 50 | 0,65 | | 7,01 | |
| | | 80 | 0,58 | | 7,78 | |
| | | 93 | 0,44 | | 8,00 | |
| | 7 | 0 | 0,78 | -12,07 | 4,34 | 10,12 |
| | | 50 | 0,70 | | 6,11 | |
| | | 80 | 0,58 | | 6,72 | |
| | | 93 | 0,51 | | 7,40 | |
| | 8 | 0 | 0,89 | -10,17 | 4,28 | 1,62 |
| | | 50 | 0,60 | | 5,97 | |
| | | 80 | 0,59 | | 6,16 | |
| | | 93 | 0,53 | | 6,26 | |
| | 9 | 0 | 0,79 | -4,41 | 3,22 | -0,43 |
| | | 50 | 0,80 | | 3,83 | |
| | | 80 | 0,68 | | 4,70 | |
| | | 93 | 0,65 | | 4,68 | |
| | 10 | 0 | 1,29 | -33,94 | 3,41 | 9,91 |
| | | 50 | 1,03 | | 4,20 | |
| | | 80 | 1,09 | | 4,54 | |
| | | 93 | 0,72 | | 4,99 | |

Tabelle12

7 Literaturverzeichnis

1. Anderson S.D., Fitch K., Perry C.P., Sue-Chu M., Crapo R., McKenzie D., Magnussen H.
Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled β_2 -agonists before an event at the 2002 Winter Olympics
J Allergy Clin Immunol 2003; 111;1: 45-50
2. Anderson S.D., Argyros G.J., Magnussen H., Holzer K.
Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction
Br J Sports Med 2001; 35: 344-347
3. Anderson S.D., Holzer K.
Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes?
J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 419-28
4. Anderson S.D., Seale J.P., Ferris L., et al.
An evaluation of pharmacotherapy for exercise-induced asthma
J Allergie Clin Immunol 1979 ; 64 : 612-24
5. Anderson S.D., Connolly N.M., Godfrey S.
Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running
Thorax 1971; 26: 396-401
6. Backer V., Ulrik C.S.
Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen
Clin Exp Allergy 1992; 22 (8): 741-7
7. Bartsch P.
Exercise-induced asthma, a complex pathology. New answers new questions
Rev Med Liege 2001; 56(5): 334-8
8. Bickel P.J., Doksum K.
Mathematical statistics
Holden-Day 1978
9. Bortz J., Lienert G.A., Boenke K.
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik
Springer 1990

10. Brannan J.D., Anderson S.D., Koskela H., Chew N.
Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma
Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1120-6
11. Brauer M., Lee K., Spengler J.D., et al.
Nitrogen dioxide in indoor ice skating facilities: an international survey
J Air Waste Manag Assoc 1997; 47(10): 1095-102
12. Charpin D., Vercloet D., Charpin J.
Epidemiology of asthma in Western Europe
Allergy 1988 ; 481-92
13. Clough J.B., Hutchinson S.A., Williams J.D., et al.
Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms
Arch Dis Child 1991; 66(5): 579-83
14. Cohen J.
A coefficient of agreement for nominal scales
Educational and psychological measurement 1960; 20: 32-47
15. Coreno A., Skowronski M., Kotaru C., et al.
Comparative effects of long-acting β 2-agonists, leucotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma
J Allergy Clin Immunol 2000 ; 106 : 500-6
16. Cummiskey J.
Exercise-induced asthma: an overview
Am J Med Sci 2001; 322(4): 200-3
17. Dahl R., Lundback B., Malo J.L., et al.
A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma
Chest 1993 ; 104 : 1352-8
18. Dahlen B., O'Byrne P.M., Watson R.M., Roquet A., Larsen F., Inman M.D.
The reproducibility and sample size requirements of exercise-induced bronchoconstriction measurements
Eur Respir J 2001; 17(4): 581-8
19. Debrock C., Menetrey C., Bonavent M., Antonini M.T., Preux P.M., Bonnaud F., Vergnenegre A.
Prevalence of exercise-induced asthma in school-children
Rev Epidemiol Sante Publique 2002; 50(6): 519-29

20. Dickhuth H.H., Yin L., Niess A., Röcker K., Mayer F., Heitkamp H.C., Horstmann T.
Ventilatory, lactate-derived and catecholamine thresholds during incremental treadmill running: relationship and reproducibility Int J Sports Med 1999; 22: 122-127
21. Drazen J.M., Israel E., O`Burne P.M.
Treatment of asthma with drugs modifying the leucotriene pathway N Eng J Med 1999; 340: 197-206
22. Eady R.P.
The pharmacology of nedocromil sodium Eur J Respir Dis Suppl 1986; 147:112-9
23. Eggleston P.A., Rosenthal R.R., Anderson S.A., et al.
Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics J Allergy Clin Immunol 1979; 64:642-5
24. Eliasson A.H., Phillips Y.Y., Rajagopal K.R.
Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm Chest 1992; 102: 347-55
25. Fahrmeir u. A.
Multivariate statistische Verfahren Walter de Gruyter 1996
26. Garcia de la Rubia S., Pajaron Fernandez M.J., Gonzales-Moro I., Flores D., Pajaron de Ahumada M.
The bahavior of FEV1 and PEFr in the free running test for the detection of exercise-induced asthma in childhood An Esp Pediatr 1998 ; 49(3) : 237-40
27. Gotshall R.
Exercise-induced bronchoconstriction Drugs 2002; 62(12): 1725-1739
28. Griffe M., Weiss J.W., Leitch A.G., et al.
Effects of leucotriene D on the airways in asthma N Eng J Med 1983; 308: 436-9
29. Haby M.M., Anderson S.D., Peat J.K., et al.
An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge Eur Respir J 1994; 7: 43-9

30. Haby M.M., Peat J.K., Mellis C.M., et al.
An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma :
validity and repeatability
Eur Respir J 1995; 8: 729-36
31. Hallstrand T., Curtis R., Koepsell T., Martin D., Schoene R., Sullivan S.,
Yorioka G., Aitken M.
Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized
exercise-induced bronchoconstriction
J Pediatr 2002; 141: 343-9
32. Hancox R.J., Subbarao P., Kamada D., Watson R.M., Hargreave F.E.,
Inman M.D.
Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm
Am J Respir Crit Care Med 2002 15; 165(8): 1068-70
33. Harms V.
Biomathematik, Statistik und Dokumentation
Harms Verlag 1998
34. Helenius I.J., Tikkanan H.O., Haahtela T.
Association between type of training and risk of asthma in elite athletes
Thorax 1997; 52(2): 157-60
35. Helenius I.J., Tikkanan H.O., Haahtela T.
Exercise-induced bronchospasm at low temperature in elite runners
Thorax 1996; 51(6): 628-9
36. Helenius I.J., Tikkanan H.O., Haahtela T.
Occurrence of exercise-induced bronchospasm in elite runners:
dependance on atopy and exposure to cold air and pollen
Br J Sports Med 1998 ;32: 125-9
37. Holzer K., Anderson S.D., Chan H-K., Douglass J.
Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced
bronchoconstriction in elite athletes
Proc Am Thorac Soc 2003
38. Holzer K., Anderson S.D., Douglass J.
Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis
J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 374-80
39. Holzer K., Brukner P., Douglass A.J.
Evidence-based management of exercise-induced asthma
Curr Sports Med Rep 2002; 1(2): 86-92

40. Karjalainen E.M., Laitinen A., Sue-Chu M., et al.
Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athlete with and without bronchial hyperresponsiveness to metacholine
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (6): 2086-91
41. Koh Y.I., Choi I.S.
Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity
Respiration 2002; 69(1): 38-45
42. Langdeau J.B., Boulet L.P.
Is asthma over- or underdiagnosed in athletes?
Respir Med 2003; 97(2): 109-14
43. Larsson K., Ohlson P., Larsson L., et al.
High prevalence of asthma in cross-country skiers
BMJ 1993; 307(6915) : 1326-9
44. Lecheler J.
Exercise-induced asthma
Med Klin 2002; 97 Suppl 2: 25-32
45. Leuppi J., Brannan J.D., Anderson S.D.
Bronchial provocation tests: The rationale for using inhaled mannitol as a test for airway hyperresponsiveness
Swiss Med Wkly 2002; 132: 151-158
46. Mannix E.T., Manfredi F., Farber M.O.
A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters
Chest 1999; 115:649-53
47. Mannix E.T., Farber M.O., Palange P., et al.
Exercise-induced asthma in figure skaters
Chest 1996 ; 109 : 312-5
48. McConnell R., Berhane K., Gilliland F.
Asthma in exercise children exposed to ozone: a cohort study
Clin J Sport Med 2003; 13 (1): 62-3
49. McFadden E.R.Jr., Gilbert I.A.
Exercise-induced asthma
N Engl J Med 1994; 330 (19): 1362-7
50. National Heart, Lung and Blood Institute
Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma
1st ed. Bethesda (MD): NIH Publications, 1997

51. O`Donnell A.E., Fling J.
Exercise-induced airflow obstruction in a healthy military population.
Chest 1993; 103 (3): 742-4
52. Provost-Craig M.A., Arbour K.S., Sestilli D.C., et al.
The incidence of exercise-induced bronchospasm in competitive figure skaters
J Asthma 1996; 33: 67-71
53. Rundell K.W., Im J., Mayers L.B., Wilber R.L., Szemedra L., Schmitz H.R.
Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete
Med Sci Sports Exerc 2001; 33(2): 208-13
54. Rundell K.W., Jenkinson D.M.
Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete
Sports Med 2002; 32: 583-600
55. Rundell K.W., Spiering B.A.
Inspiratory stridor in elite athletes
Chest; 123(2): 468-74
56. Sears M.R., Jones D.T., Holdaway M.D., et al.
Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children
Thorax 1986; 41:283-9
57. Smith E., Mahony N., Donne B., O`Brien M.
Prevalence of obstructive airflow limitation in Irish collegiate athletes
Ir J Med Sci 2002; 171(4): 202-5
58. Sudhir P., Prasad C.E.
Prevalence of exercise-induced bronchospasm in schoolchildren: an urban-rural comparison
J Trop Pediatr 2003; 49(2): 104-8
59. Sue-Chu M., Larsson L., Moen T., et al.
Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without `ski-asthma`
Eur Respir J 1999; 13(3): 626-32
60. Suman O.E., Beck K.C., Babcock M.A., et al.
Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects
J Appl Physiol 1999; 87(3): 1107-13

61. Tan R.A., Spector S.L.
Exercise-induced asthma: diagnosis and management
Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89(3): 226-35
62. The Medical Letter
Drugs for asthma
Med Lett Drugs Ther 2000; 42: 19-24
63. Thole R.T., Sallis R.E., Rubin A.L., Smith G.N.
Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross country runners
Med Sci Sports Exerc 2001; 33(10): 1641-6
64. Turcotte H., Langdau J.B., Bowie D.M., Boulet L.P.
Are questionnaires on respiratory symptoms reliable predictors of airway hyperresponsiveness in athletes and sedentary subjects?
J Asthma 2003; 40(1): 71-80
65. Urhausen A., Coen B., Weiler B., Kindermann W.
Individual anaerobic threshold and maximum lactate steady state
Int J Sports Med 1993; 14: 134-139
66. Vizzi E., Huszar E., Csoma Z., Boszormenyi-Nagy G. Barat E. Horvat I., Herjavec I., Kollai M.
Plasma adenosine concentration increases during exercise: a possible contributing factor in exercise-induced bronchoconstriction in asthma
J Allergy Clin Immunol 2002 Sep; 110(3): 537; discussion 537-8
67. Weiler J.M., Layton T., Hunt M.
Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 summer games
J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 722-6
68. Weiler J.M., Ryen III E.J.
Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games
J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 267-71
69. Wilber R.L., Rundell K.W., Szmedra L., et al.
Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes
Med Sci Sports Exerc 2000; 32 (4): 732-7
70. Williams P.V., Shapiro G.G.
Asthma in children
WB Saunders Co., 1995: 682-91

Bedanken möchte ich mich bei PD Dr. Röcker für die Überlassung des interessanten Themas und für seine umgehende Hilfe bei allen auftretenden Problemen.

Mein Dank gilt auch dem medizinisch-technischen Personal des Sportmedizinischen Institutes ebenso wie Professor Dietz für die wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Kerstin Reerink für ihre Korrekturarbeiten und dafür, dass sie mir die Motivation verlieh, diese Arbeit zu Ende zu führen.

8 Lebenslauf

Name: Roman Wolters
Geburtsdatum: 07.08.1974 in Stuttgart
Familienstand: ledig
Eltern: Johannes Wolters, Diplomingenieur
Inge Wolters

Schulische Ausbildung:

1981-1985 Herbert-Hoover-Grundschule in Stuttgart-Freiberg
1985-1994 Johannes-Kepler-Gymnasium in Weil der Stadt

Zivildienst:

08/1994-10/1995 Bürgerhospital Stuttgart

Berufliche Ausbildung:

10/1996-09/1998 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
09/1998 Physikum
10/1998-05/2003 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
04/2000 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/2002 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2002-03/2003 Praktisches Jahr im städtischen Krankenhaus
Friedrichshafen, im Hôpital cantonal Fribourg (Ch) und
in der Universitätsklinik Tübingen
16/05/2003 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2003-heute Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung der
Oberschwabenklinik Wangen

