Asthma

Pathogenese und Diagnostik des Asthma bronchiale

M. H. Brutsche[a], U. Frey[b]

Einleitung

Die Entstehung von Asthma wird mit genetischen und Umweltfaktoren in Zusammenhang gebracht [1]. Hierbei spielt die genetische Prädisposition zur Sensibilisierung gegenüber Allergenen, wie auch zur bronchialen Hyperreaktivität eine massgebliche Rolle. Wird ein entsprechend veranlagtes Individuum bestimmten Umweltbedingungen ausgesetzt, speziell in einem Umfeld, das als «westlicher Lebensstil» bezeichnet wird, kommt es zur Sensibilisierung gegenüber Umweltantigenen, wie z.B. Pollen, Hausstaubmilben, Haus- und Nutztiere. Die kontinuierliche oder periodische Exposition gegenüber solchen Allergenen führt zu einer Immunantwort/Entzündung im Bereich der Atemwege.
Bei Kindern insbesondere im Vorschulalter ist das Vorliegen exogen-allergischer Trigger weniger häufig. Meist werden obstruktive Episoden beim Säugling und Kleinkind durch virale Infekte ausgelöst. So ist es bei Kleinkindern schwierig, Episoden einer obstruktiven Bronchitis vom beginnenden frühkindlichen Asthma bronchiale zu unterscheiden. Zudem kann bei Säuglingen und Kleinkindern die Trias mit Husten, Atemnot und Atemgeräusche auch Ausdruck einer oberen Atemwegserkrankung sein.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Bronchialasthmas ist sehr heterogen und nur teilweise bekannt. Es wird heute angenommen, dass einerseits genetische Prädisposition, andererseits Umweltfaktoren für die Asthmaentstehung verantwortlich sind. Die deutliche Zunahme der Asthmahäufigkeit der letzten Jahrzehnte dürfte durch Änderungen von Umweltfaktoren bedingt sein und unterstreicht deren Wichtigkeit.

Atopische Diathese

Die genetische Prädisposition beinhaltet vorab die Veranlagung zu Allergien – atopische Diathese. Die atopische Diathese gilt als stärkster prädisponierender Faktor für die Entstehung eines Bronchialasthmas – sowohl beim Kind, als auch beim Erwachsenen. Gemäss eigenen Untersuchungen [2] haben Erwachsene mit positivem Nachweis von spezifischen IgEs für saisonale/perenniale Antigene ein zirka 9- bis 13fach erhöhtes Risiko an Anstrengungsasthma zu leiden. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Situation wesentlich anders [3]. So haben etwa ⅓ aller Kleinkinder obstruktive Episoden vor dem 3. Lebensjahr. Jedoch nur ein Teil dieser Kleinkinder, eher diejenigen welche eine Mutter mit Asthma und ein erhöhtes Immunglobulin E haben, leiden über das Schulalter hinaus an Asthma. Der grössere Teil dieser Kinder leidet an transienten obstruktiven Atemwegsproblemen bei Viruserkrankungen im Säuglingsalter und ist später im Schulalter weitgehend beschwerdefrei.
Aufgrund der exogen-allergischen Genese der Entzündung spricht man von einem **extrinsischen Asthma**. Im Gegensatz dazu kann bei einer Minderheit der erwachsenen Patienten keine Allergie gefunden werden – man spricht von **intrinsischem Asthma**.

Störungen der Atemwegsentwicklung

Die Lungenentwicklung ist bei der Geburt nicht abgeschlossen. Die Bildung der Alveolen dauert bis ins 2. Lebensjahr und das Wachstum der Lungenstrukturen bis ins Adoleszentenalter. Speziell im Kindesalter kommt der Geometrie der Atemwege eine besondere Bedeutung zu. Bekannte Faktoren, welche die Lungenfunktion bei Geburt einschränken und vermehrt zu obstruktiven Bronchitiden führen, sind mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Früh- oder Mangelgeburtlichkeit. Diese Faktoren stören die Atemwegsentwicklung und machen die Kleinkinder vor allem in den ersten drei Jahren anfälliger für obstruktive Atemwegserkrankungen. Jedoch bestehen Hinweise, dass eine bronchiale Hyperreaktivität bei Geburt für spätere obstruktive Atemwegserkrankungen prädisponiert. Eine Störung der Atemwegsmechanik kann auch im Rahmen von Broncho- oder Tracheomalazien auftreten. Auch das Adipositas-assoziierte «Wheezing» beim Kind («happy wheezers») ist in hohem Masse durch die Atemwegsgeometrie verursacht und muss vom frühkindlichen Bronchialasthma unterschieden werden.

Infektionen

Ob virale Infektionen zu Asthma führen, wird derzeit kontrovers diskutiert. Bei Exazerbatio-

[a] Pneumologie, Basel
[b] Pädiatrische Pneumologie, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Martin H. Brutsche
Pneumologie
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

nen spielen allerdings Infektionen eine wichtige Rolle. Im Kindesalter werden viral-bedingte obstruktive Bronchitiden gelegentlich mit Asthma verwechselt. Bei den meisten dieser Säuglinge werden vor allem bei viralen Infektionen nur kurzzeitige transiente obstruktive Episoden ausgelöst. Bei diesen Formen normalisiert sich die Symptomatik vollständig zwischen den obstruktiven Episoden. Einige Säuglinge sind jedoch zwischen solchen Episoden nie beschwerdefrei. Sie leiden an rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden mit interkurrenten Symptomen auch unabhängig von viralen Infekten. Sie können bis ins Schulalter persistieren und erfüllen die Kriterien eines Asthma bronchiale. Beim Erwachsenen und insbesondere beim Kleinkind (RSV = respiratory syncytial virus) kann eine virale Bronchitis zu einer über Monate persistierenden postinfektiösen bronchialen Hyperreaktivität mit Asthmasymptomatik, häufig Husten, führen.

Ernährung/Darmflora

Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit bei anthroposophisch ernährten Kindern, welche weniger an Asthma leiden, illustriert auch die Bedeutung der Ernährung und des Lebensstils für die Allergie und Asthmaentwicklung. Auch haben verschiedene Studien gezeigt, dass das Stillen einen gewissen Schutz vor Allergien vermittelt. Der Zustand der Darmflora spielt dabei wahrscheinlich eine entscheidende Rolle. Das Immunsystem wird durch die Darmbakterien trainiert und lernt Toleranz zu entwickeln. Störungen der Darmflora werden auch durch Antibiotika verursacht – ein Faktor, welcher auch die Zunahme der allergischen Erkrankungen teilweise erklären könnte. Verschiedene epidemiologische Studien untersuchen gegenwärtig diese Thematik.

Immunopathogenese

Die Entwicklung der allergischen Immunlage beginnt schon pränatal und wird im Sinne einer mangelnden Toleranzentwicklung in der frühen Kindheit angesehen. T-Helferzellen können sich in zwei Phänotypen, einem TH_1-Typ und einem TH_2-Typ, differenzieren. TH_1-Lymphozyten sind für die Keimabwehr und die Induktion von Toleranz verantwortlich. Demgegenüber sind TH_2-Lymphozyten für die Abwehr von Wurmerkrankungen und Entstehung von Allergien verantwortlich. Im Normalzustand gibt es ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen TH_1- und TH_2-Lymphozyten. In welche Richtung sich dieses Gleichgewicht polarisiert, hängt von genetischen und Umgebungsfaktoren ab. Bei Patienten mit Asthma findet sich eine Prädominanz von TH_2-Lymphozyten. Diese Prädominanz geht mit Freisetzung von Interleukin-4 und Interleukin-5 einher, was die B-Lymphozyten zur Produktion von Immunglobulin-E anregt und in der Lunge zu der typischen eosinophilen Entzündung führt. Dies trifft für Patienten mit extrinsischem, wie auch intrinsischem Asthma zu. Diese TH_2-Prädominanz kommt wahrscheinlich nicht durch eine überschiessende TH_2-Reaktion, sondern durch eine mangelhafte TH_1-Entwicklung zustande. Die Progression von dieser Immundeviation zum klinisch manifesten Asthma bronchiale ist seinerseits wieder sehr komplex.

Eosinophile Entzündung und «Remodelling»

Die inhalative Exposition gegenüber Allergenen führt bei sensibilisierten Individuen zu einer allergischen Hypersensitivitätsreaktion vom IgE-vermittelten Sofort-Typ, wie auch zur zellvermittelten Typ-IV(«delayed type»)-Hypersensitivitätsreaktion. Klinisch findet sich deshalb nach Allergeninhalation typischerweise eine biphasische, sowohl akute (innerhalb Minuten), wie auch verzögerte (innerhalb 6–24 Stunden) bronchiale Obstruktion. Bei andauernder Inhalation von Allergenen, wie z.B. von Hausstaubmilben-Allergen, führt dies bei sensibilisierten Individuen schliesslich zur Rekrutierung von Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und anderen Entzündungszellen in die Lunge. Zudem findet sich eine ödematös-verdickte Bronchialschleimhaut, eine Verdickung der Lamina muscularis und der Basalmembram und eine Hyperplasie der schleimproduzierenden Becherzellen. Alle diese Umbauprozesse führen zu einer signifikanten Verkleinerung des Bronchialdurchmessers. In diesem Sinne kommt es je nach Asthmaschweregrad bei langjährigem Bronchialasthma zu einer auf Beta-2-Mimetika nicht mehr voll reversiblen bronchialen Obstruktion. Man spricht von einer Fixierung des Asthmas oder von «Remodelling». Neuere Studien haben gezeigt, dass solche Umbauprozesse bereits viel früher beginnen und mit dem Asthmaschweregrad korrelieren (Abb. 1). Ob und inwiefern diese Asthma-spezifischen strukturellen Veränderungen durch Medikamente beeinflusst werden können, ist nicht geklärt. Kortikosteroide können allerdings nachweislich die Architektur der Bronchialwände günstig beeinflussen und die Proliferation von Fibroblasten Dosis-abhängig hemmen.

Diagnostik

Die korrekte Diagnose ist Vorbedingung einer adäquaten Therapie. **Die Diagnose wird hauptsächlich gestellt durch Anamnese, klinische Untersuchung und Lungenfunktion. Eine allergologische Abklärung** ist in der Initialdiagnostik hilfreich, speziell wenn sich die Frage einer Allergenprophylaxe und der

Tabelle 1. Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Erwachsenen.

Diagnose	Kommentar
Häufig	
Chronisch-obstruktive Pneumopathie COPD	Wichtigste Differentialdiagnose
Postinfektiöse bronchiale Hyperreaktivität	Anamnese mit Husten
Chronische Rhinosinusitis, «postnasal drip»	Behinderung der Nasenatmung
Linksherzinsuffizienz, sogenanntes «Herzasthma»	Häufig beim älteren Menschen
Gastroösophagealer Reflux	Häufig gepaart mit chronischem Husten
Gelegentlich	
Eosinophile Bronchitis	Husten bei negativem Methacholintest
Fremdkörperaspiration	Beim Kind und älteren Menschen
Anaphylaktische Reaktion	Anamnese
Glottisdysfunktion	Mit inspiratorischem Stridor
Selten	
Trachealstenose unterschiedlicher Ätiologie	Typische Fluss-Volumen-Kurve
Bronchialtumoren unterschiedlicher Dignität	Notwendigkeit einer Bronchoskopie
Allergische broncho-pulmonale Aspergillose	Hartnäckiges Asthma
Churg-Strauss-Syndrom	Eosinophilie, Nasensymptome und Asthma
Zystische Fibrose	Rezidivierende Infekte
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	Basal-betontes Lungenemphysem

Desensibilisierung im späteren Schulalter und Erwachsenenalter stellt. Im Erwachsenenalter ist die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) die wichtigste Differentialdiagnose (Tab. 1). Auch Bronchialtumoren bei Erwachsenen können im Initialstadium mit Brochialasthma verwechselt werden. Gelegentlich sind auch seltenere Ursachen wie Bronchiektasen, Bronchiolitis obliterans oder zystische Fibrose zu beachten.

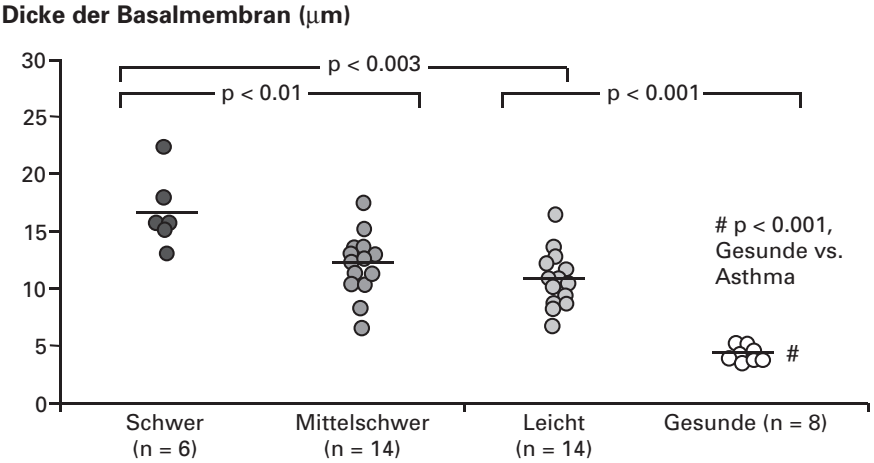

Abbildung 1.
Langjähriges Bronchialasthma kann zu ausgeprägten Umbauprozessen der Bronchien führen, welche eine chronische Obstruktion mit sich bringen. Man spricht von «remodelling». Die Dicke der Basalmembran, ein Marker für das Ausmass des «remodelling», ist bei Asthmatikern entsprechend dem Schweregrad verdickt (Chetta et al. Chest 1997).

Die Differentialdiagnose des Säuglings- und Kleinkinderasthmas ist stark altersabhängig (Tab. 2). Sie unterteilen sich in obere (Nase, Pharyngealraum) und untere (intrathorakale) Atemwegserkrankungen, sowie in Atemwegserkrankungen, die ihre Ursache in den oberen Atemwegen haben jedoch Symptome der unteren Atemwege zeigen. Obstruktive Atemwegserkrankungen vor dem ersten Lebensmonat sind selten Virus-assoziert und gehen meist mit einer vorgeburtlichen Störung der Atemwegsentwicklung, gastroösophagelalem Reflux oder einer perinatalen Atemwegsproblematik einher. Transiente obstruktive Virus-assoziierte Episoden sind häufig zwischen dem 2. und 12. Lebensmonat (Bronchiolitis) und verschwinden meist nach dem dritten Lebensjahr. Je älter das Kind, desto häufiger muss man bei rezidivierenden obstruktiven Atemwegserkrankungen speziell mit interkurrenten Symptomen an ein exogen-allergisches Asthma bronchiale denken.

Erhebung der Anamnese

Gefragt wird nach dem Charakter der Atembeschwerden und nach Faktoren, welche diese auslösen. Die Asthmasymptome sind von Person zu Person unterschiedlich in Art, Häufigkeit, Dauer und Intensität. Die multizentrisch angelegte «Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease» (SAPALDIA)-Studie, welche 9651 erwachsene SchweizerInnen untersucht hat, konnte die Bedeutung des Erfragens von Asthmasymptomen bestätigen [4]. So hat ein

Tabelle 2. Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Kind nach Ätiologie und Lokalisation.

Einteilung nach Ätiologie
Infektion (inkl. Tuberkulose)
Gastroösophagealer Reflux
Zystische Fibrose
«Chronic lung disease of prematurity»
Fremdkörper-Aspiration
Immunmangelerkrankungen
Angeborene Fehlbildungen (Tracheomalazien, vaskuläre Ringe, tracheo-ösophageale Fistel)
Ziliendysfunktion
Adipositas-assoziiertes pfeifendes Atemgeräusch («happy wheezers»)
Einteilung nach Lokalisation
Obere Atemwege
Akut infektioser Croup, «spasmotic» Croup
Epiglottitis
Bakterielle Laryngotracheitis
Retropharyngeale/paratonsilläre Abszesse
Fremdkörper, Papillome
Echter Croup (Diphtherie)
Untere Atemwege
Obstruktive Bronchitis, Bronchiolitis
Effekt oberer Atemwegsinfektionen auf untere Atemwege: rhino-bronchiales Syndrom
«post-nasal drip»

Patient, welcher auf Befragung ein pfeifendes Atemgeräusch in Kombination mit einem nächtlichen Asthmasymptom (nächtliche Atemnot, nächtlicher Husten oder nächtliches Engegefühl des Thorax) angibt, mit relativ grosser Wahrscheinlichkeit Asthma (Sensitivität 80%, Spezifität 86%). Die typischen Symptome und deren Häufigkeit sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Zum Asthma gehören typischerweise ein pfeifendes Atemgeräusch, wiederkehrende Episoden von Husten, Atemnot oder Engegefühl. Gelegentlich äussert sich ein Asthma bronchiale nur durch das Vorhandensein eines chronischen Hustens («cough-variant asthma»). Um den **Schweregrad des Asthmas** beurteilen zu können, muss nach der Häufigkeit der Asthmasymptome während des Tages/während der Nacht, wie auch nach Notfallkonsultationen und Hospitalisationen gefragt werden. **Asthmaanfälle** werden häufig durch bestimmte, individuell unterschiedliche Umstände, sogenannte **«Trigger»**, ausgelöst. Häufig wird eine Verschlimmerung der Symptome bei Kälte, körperlicher Anstrengung, Arbeiten in staubiger Atmosphäre, in Kontakt mit chemischen Stoffen oder bei starken Emotionen angegeben. Auch starke Gerüche und Tabakrauch werden als unangenehm angegeben. Es handelt sich um Beispiele einer **unspezifischen Reizung der Bronchien**, welche unabhängig von einer Atopie auftreten. Auch im Gefolge eines **Infektes der oberen und/oder unteren Luftwege** kann sich das Asthma während bis zu 3 Monaten verschlechtern. Besonders zu erwähnen sind etwa RSV- und Chlamydien-Infekte. Als Hinweis auf eine allergische Komponente wird eine saisonale Verschlimmerung oder Auftreten von Symptomen am Arbeitsplatz oder anderen spezifischen Situationen angegeben. Ferner richtet sich die Anamnese bei Erwachsenen auch auf eventuell vorliegende **Komorbiditäten, welche ein «Asthma-ähnliches» Bild vortäuschen**, wie z.B. die Linksherzinsuffizienz («Herzasthma»). Da Asthmatiker häufig sensibilisiert sind, muss die **Exposition auf verschiedene Allergene** exploriert werden. Die häufigsten eingeatmeten Allergene sind diverse Pollen (Blüten, Gräser, Weizen, Bäume), Hausstaubmilben, Tierhaare (v.a. Katzen, Hamster, Pferde) und Schimmelpilze. Auch der **Medikamentenanamnese** kommt Bedeutung zu. So können Allergien oder Überempfindlichkeiten auf Medikamente Ursache eines Asthmaanfalles sein. Bei den Medikamenten sind hier vor allem Aspirin®, Schmerz-/Rheumamittel wie auch Betablocker zu berücksichtigen. Bei Kindern sind Medikamenten-assoziierte Asthmaanfälle sehr selten. Auch die **Konsequenzen des Asthmas auf das tägliche Leben** müssen exploriert werden. Gefragt wird speziell nach Schul- bzw. Arbeitsausfällen wegen Beschwerden sowie Einschränkung der körperlichen und sozialen Aktivitäten. Bei Kindern werden Arbeitsausfälle der Eltern immer wieder unterschätzt. Die **Erfassung der atopischen Diathese in der Familie** (Eltern, Geschwister) ist ein wesentlicher Bestandteil der Anamnese. Man fragt deshalb nach der allergischen Rhinokonjunktivitis, dem allergischen Ekzem sowie dem allergischen Asthma in der Familie.

Beim pädiatrischen Patient sind die **Risikofaktoren für obstruktive Atemwegserkrankungen** zu erfragen (Tab. 4). Die Anamnese beinhaltet zudem die **Schwangerschaftsanamnese** (Rauchen, Drogen, Wachstumsretardation, Infektionen), die neonatale Anamnese mit Erfassen von Frühgeburtlichkeit («Chronic lung disease»), Atemnotsyndromen, Stridor, Aspirationen oder neonatale Sepsis. Die **Ernährungsanamnese** mit Fragen nach Erbrechen, Gedeihen und Stuhlgang sind ein wichtiger Bestandteil. Speziell bei Kindern ist zu beachten, dass schwere respiratorische Probleme zu Trinkschwäche oder gar Gedeihstörungen führen. **Impfanamnese** (z.B. Pertussis, Hämophilus) und begleitende häufige obere Atemwegsinfektionen (Otididen) sind wichtig. In die **Umge-**

bungsanamnese gehört das Erfassen von Infektrisiko durch Geschwister oder Krippenbesuch und die Tabakrauchexposition. Kinder mit vor allem **nächtlichen Symptomen** zeigen oft Schlafstörungen, gelegentlich Enuresis, erschwerte Weckbarkeit am Morgen, Tagschlaf und Konzentrationsstörungen in der Schule. Vorwiegend nächtliche Symptome findet man beim gastroösophagealen Reflux und beim allergischen Asthma mit Allergenen im Schlafzimmer (z.B. Hausstaubmilben).

Körperliche Untersuchung

Hilfreich sind die detaillierte Untersuchung von Mund-/Nasen-/Rachenraum («postnasal drip»), die Palpation der Schilddrüse, die Herz- und Lungenauskultation sowie der Lymphknotenstatus. **Bei einem typischen erwachsenen Asthmatiker findet sich kein pathologischer Befund, abgesehen von einer eventuell vorhandenen obstruktiven Lungenauskultation**. Gelegentlich können beim Hustenstoss musikalische Atemgeräusche demaskiert werden. Falls der Patient symptomatisch ist, sollten ein verlängertes Exspirium sowie musikalische Atemgeräusche (Giemen, Brummen) über allen Lungenfeldern vorhanden sein. Beim symptomatischen Patienten gehört selbstverständlich auch die Atemfrequenz, das Beachten des Gebrauches der Atemhilfsmuskulatur, der Lippenbremse sowie das Vorhandensein von Zyanose zur Routineuntersuchung. Inspiratorischer Stridor gehört nicht zum Bronchialasthma und lässt an eine Glottisdysfunktion denken.

Bei Säuglingen treten bei Atemnot neben Tachypnoe, Zyanose und Atemgeräuschen auch Einziehungen und Nasenflügeln auf. Säuglinge und Kinder mit sehr starker Überblähung können oft wenig Atemgeräusche und kein «Wheezing» zeigen. Die Obstruktion wird bei diesen Kindern oft unterschätzt. Gelegentlich zeigen diese Säuglinge oft nur Husten als Symptom. Bei stark unruhigen Kindern muss man differentialdiagnostisch nicht nur an Beta-2-Mimetika-Nebenwirkungen, sondern auch an eine Hypoxämie denken. In unklaren Fällen ist eine transkutane Messung der Sauerstoffsättigung empfohlen.

Lungenfunktionsprüfung

Der Lungenfunktion kommt aus zwei Gründen eine wichtige Bedeutung zu. Erstens ist die Lungenfunktionsprüfung ein **wichtiges diagnostisches Hilfsmittel**, welches die Abgrenzung z.B. zu restriktiven Lungenfunktionsstörungen, zur COPD (beim Erwachsenen), trachealen oder bronchialen Einengungen oder Glottis- und Stimmband-Dysfunktion erleich-

Tabelle 4. Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Atopische Diathese
Eingeschränkte Lungenfunktion bei Geburt
Erhöhte bronchiale Hyperreaktivität bei Geburt
Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft
Nikotinbelastung nach der Geburt, Schadstoffbelastung
Frühgeburtlichkeit, Mangelgeburtlichkeit
Perinatale Atemwegsprobleme
Viruserkrankungen (und andere Atemwegsinfektionen)

Tabelle 3. Häufigkeit von adulten Asthmasymptomen, sowie deren diagnostische Wertigkeit (nach [4]).

Symptom	P%	S%	Sp%	PPV%	NPV%	Y
Pfeifendes Atemgeräusch	94,4	74,7	87,3	12,4	99,3	0,62
Pfeifendes Atemgeräusch mit Atemnot	87,6	65,2	95,1	23,9	99,1	0,60
Pfeifendes Atemgeräusch ohne Erkältung	79,8	59,8	93,6	18,2	99,0	0,53
Nächtliches Engegefühl im Thoraxbereich	67,4	49,3	86,4	8,0	98,6	0,36
Atemnot in Ruhe	71,9	47,1	94,9	18,0	98,7	0,42
Anstrengungsatemnot	82,0	69,3	75,7	6,4	99,0	0,45
Nächtliche Atemnot	68,5	46,2	96,0	21,5	98,7	0,42
Nächtlicher Husten	68,5	49,3	72,3	4,1	98,4	0,22
Chronischer Husten	42,7	21,5	95,2	9,6	98,1	0,17
Chronischer Auswurf	43,8	22,7	93,3	7,5	98,1	0,16
Chronische Bronchitis	24,7	12,5	98,2	14,0	97,9	0,11

P% = Prävalenz bei Patienten mit vom Arzt bestätigtem Asthma bronchiale; S% = Sensitivität; SP% = Spezifität; PPV% = positiver prädiktiver Wert; NPV% = negativer prädiktiver Wert; Y = Youden-Index als globaler Wertigkeitsindex.

tert. Zweitens erlaubt die Lungenfunktionsprüfung zusammen mit Anamnese und Klinik eine **Schweregradeinteilung**. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Wahrnehmung von Patient und Arzt nur schlecht mit der objektiven Messung der Lungenfunktion korreliert. Bei der Lungenfunktionsprüfung unterscheidet man die Durchführung einer Spirometrie zur Erhebung der Flussvolumenkurve, die Plethysmographie zur Bestimmung der statischen Lungenvolumina und des Atemwegswiderstandes sowie die Peakflow-Messung, welche speziell für die rasche Orientierung über den Grad der Obstruktion Auskunft gibt. Bei der Initialdiagnostik wird beim Erwachsenen und Schulkind empfohlen, alle diese verschiedenen Methoden als Standortbestimmung durchzuführen. Mit einer normalen Fluss-Volumenkurve kann eine obstruktive Pneumopathie verpasst werden. Speziell bei Kindern kann eine pulmonale Überblähung einziger Ausdruck einer obstruktiven Pneumopathie sein.

Für die Verlaufskontrolle genügen meist eine Spirometrie mit Flussvolumenkurve oder die Peakflow-Messung beim Erwachsen. Beim Kind ist die Peakflow-Messung oft ungenügend, da sie stark von der Kooperation abhängt. Der maximale expiratorische Fluss bei 50% der Vitalkapazität (MEF_{50}) ist hingegen meist ein zuverlässiger Parameter. Im Zweifelsfalle bewährt sich jedoch eine plethysmographische Beurteilung.

Im Vorschulalter können mit neueren Methoden (partielle Fluss-Volumenkurve, Interruptionstechnik, Gasauswaschtechnik, Impedanzmessung) an spezialisierten Zentren Lungenfunktionsmessungen durchgeführt werden. Im Säuglingsalter werden in einigen Zentren für spezielle Indikationen beim sedierten Kind die Plethysmographie und forcierte Fluss-Volumenkurven durchgeführt («rapid chest compression technique»). Neuere nicht invasive Techniken (Gasauswaschtechnik, Impedanzmessung, Interruptionstechnik) können auch im natürlichen Schlaf beim unsedierten Kind durchgeführt werden.

Messung der bronchialen Übererregbarkeit: bronchiale Hyperreaktivität und bronchiale Reversibilität

Die **bronchiale Hyperreaktivität** ist eine wichtige Komponente des Asthmas. Jedoch beweist das Vorliegen einer bronchialen Hyperreaktivität allein das Asthma bronchiale nicht. Beim Erwachsenen sprechen ein negativer Methacholin-Test mit >95prozentiger Wahrscheinlichkeit gegen ein Asthma. Selbst Patienten mit saisonalem Bronchialasthma, z.B. bei Pollenallergie, haben auch noch Monate nach der Pollensaison eine bleibende bronchiale Hyperreaktivität. Deshalb ist deren Testung **als diagnostisches Hilfsmittel bei Patienten mit unsicherem Asthma von Bedeutung**. Beim Kind ist die Situation wesentlich anders. Im Schulalter gibt es eine starke Überlappung zwischen einer gesunden Population und einer Asthmapopulation, was zu einer ungenügenden Sensitivität und Spezifität führt. Die Testung der bronchialen Hyperaktivität im Säuglings- und Vorschulalter ist möglich, jedoch im klinischen Alltag nicht indiziert. Provokationstests im Vorschulalter sollten unserer Meinung nach nur in spezialisierten Zentren mit dem nötigen intensivmedizinischen Hintergrund durchgeführt werden.

Die **Reversibilitätstestung** der bronchialen Obstruktion kann einfach durchgeführt werden. Dazu werden dem Patienten 1–2 Hübe eines kurzwirksamen Beta-2-Mimetikums (Salbutamol, Terbutalin) verabreicht und die Spirometrie nach 15 Minuten wiederholt. Normalisiert sich die Lungenfunktion, liegt eine vollständig reversible obstruktive Ventilationsstörung vor. Bei Erwachsenen kann bei Normalisierung eine Abgrenzung zur COPD und bei Säuglingen und Kleinkindern zu angeborenen Störungen der Atemwegsmechanik erreicht werden. Bei unvollständiger Reversibilität muss an eine ungenügende Kontrolle der Atemwegsentzündung oder an ein «Remodelling» der Atemwege gedacht werden. Obstruktion und pulmonale Überblähung sind bei adäquater und langdauernder Therapie in fast allen Fällen vollständig reversibel.

Der **Belastungstest** hat bei der Diagnosestellung eines Anstrengungsasthmas eine gewisse Bedeutung. Bei bewiesener bronchialer Hyperreaktivität oder Reversibilität genügt zur Diagnose eines Anstrengungsasthmas beim Erwachsenen die Anamnese. Vor allem bei Spitzensportlern ist eine Ergospirometrie wichtig, dann aber vor allem zur Therapieüberwachung. Bei Kindern ist die Situation oft schwieriger, da die Definition einer normalen Leistungsfähigkeit altersabhängig ist. Kinder können leistungseingeschränkt sein, weil sie ein echtes Anstrengungsasthma haben oder weil sie bei schlecht eingestelltem allergischem Asthma eine funktionelle Einschränkung haben, die erst unter einer gewissen Leistung klinisch manifest wird. In diesem Zusammenhang kann eine Ergooxymetrie oder ein «free running test» mit vorgängiger und nachfolgender Lungenfunktion klärend sein (etwa ab Schulalter möglich).

Allergologische Untersuchung

Als günstiger, sensitiver und spezifischer Test bietet sich die Hauttestung an. Hier kommt vor allem die **Epikutan-Testung sowie der Skin-Prick-Test** zur Anwendung [5]. Hautteste können das Vorhandensein oder Fehlen von Sensibilisierungen belegen. Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva und Protonenpumpenblocker können zu falsch negativen

Testresultaten führen und müssen eine Woche vor der Testung abgesetzt werden. Auch sollte die Hauttestung beim exazerbierten Asthma und bei Patienten mit systemischen Steroiddosen von mehr als 20 mg Prednison nicht durchgeführt bzw. verschoben werden. Ein positiver Hauttest muss aber unbedingt in anamnestischem Zusammenhang mit den Symptomen gesetzt werden. **Ein positiver Test, ohne dass der Patient Symptome hat nach Exposition mit dem getesteten Allergen, darf nicht überbewertet werden.**

Erst im Zweifelsfall und als zusätzliche und gezielte Abklärung empfiehlt sich die Bestimmung von **spezifischen IgEs mittels RAST oder RIA**. Bei der Durchführung eines Phadiatop®-Tests oder ähnlichen Screeningtests soll Zurückhaltung geübt werden. Verschiedene internationale Richtlinien empfehlen, der Durchführung von spezifischen IgE-Immunoessays der Hauttestung nur in folgenden Situationen den Vorrang zu geben:

1. bei Patienten mit schwerem Dermatographismus, Ichthyosis, generalisiertem Exzem,
2. wenn es nicht möglich ist, interferierende Medikamente abzusetzen,
3. beim hochgradig unkooperativen oder debilen Patienten,
4. zur Testung der Kreuzreaktivität bei Verdacht auf Hymenopterenallergie,
5. bei Verdacht auf allergische bronchopulmonale Aspergillose und
6. bei schwerer Anaphylaxie in der Vorgeschichte.

Die initiale allergologische Untersuchung ist hilfreich bei der Planung von sekundärer Prävention wie Hausstaubmilbensanierung oder Verzicht auf Haustiere, und bei der Indikationsfindung zur Immuntherapie (Desensibilisierung), die bis *dato* einzige (allerdings nicht durchschlagende) wirklich immunmodulatorische Therapie im engeren Sinne bei Asthma.

Bei Kindern ist die allergologische Abklärung erst etwa ab dem 5. Lebensjahr aussagekräftig. Je jünger das Kind im Vorschul- und Säuglingsalter, desto schlechter die Sensitivität der Allergietestung. Falsch-negative Resultate im Vorschulalter sind häufig. Die Klinik steht immer im Vordergrund. Desensibilisierungen kommen bei Kindern erst ab dem späteren Schulalter und vor allem bei Pollen-Monoallergien, gelegentlich Hausstaubmilbenallergien in Frage. Bei kleinen Kindern sind die Resultate der Desensibilisierungen nicht sehr überzeugend.

Blutuntersuchung

Initial empfiehlt sich die Durchführung eines Differential-Blutbildes, der Glukose, der Nieren- und Leberwerte. Beim unbehandelten Asthmatiker findet sich gelegentlich eine leichte periphere Eosinophilie. Nimmt diese wiederholt hohe Werte an, muss an ein Hypereosinophilie-Syndrom, evtl. ein Churg-Strauss-Syndrom gedacht werden. Auch gewisse Wurminfektionen können mit Eosinophilie und Atembeschwerden einhergehen. Dennoch ist **beim nicht infekt-exazerbierten Bronchialasthma die Blutuntersuchung häufig wenig hilfreich**. Je nach differentialdiagnostischem Verdachtsmoment ist spezifisch z.B. an die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), der Schilddrüsenwerte (TSH, fT4), des Kreatinins oder des Blutbildes zu denken. Asthma *per se* führt zu keiner Erhöhung des CRP. Das CRP eignet sich deshalb je nach klinischer Situation als Hilfe bei der Infektdiagnostik. Die Bestimmung des totalen Immunglobulin E ist beim Asthma nicht sehr hilfreich. Hohe Werte sind unspezifisch und können auf eine Atopie, eine allergische bronchopulmonale Aspergillose oder andere seltenere Zustände hinweisen.

Röntgenuntersuchung des Thorax

Bei differentialdiagnostischer Unsicherheit empfiehlt sich die Durchführung einer Röntgenuntersuchung des Thorax. Sie hilft, Anhaltspunkte für eine intrathorakale Struma, ein Infiltrat, einen Pneumothorax oder allenfalls eine Hiatushernie auszuschliessen und die Herzgrösse, sowie das Lungenparenchym zu beurteilen. Eine regelmässige radiologische Nachuntersuchung ist nicht indiziert. Bei unklarer Zunahme der Beschwerden kann eine Röntgenuntersuchung des Thorax **zum Ausschluss von Komplikationen eines Asthmas,** wie z.B. Pneumothorax mit oder ohne mediastinalem Emphysem, notwendig werden.

Bei Kindern im Vorschulalter ist eine Röntgenuntersuchung des Thorax bei der Erstabklärung einer seit Jahren bestehenden obstruktiven Pneumopathie wichtig. Sie hilft zum Ausschluss von rezidivierenden Aspirationen bei gastroösophagealem Reflux, oder zum Nachweis einer pulmonalen Überblähung, von angeborenen Atemwegs- und Gefässmissbildungen («vascular rings» beim Arcus aortae dexter) bei der Unterscheidung von oberen und unteren Atemwegserkrankungen.

Bronchoskopie

Eine bronchoskopische Untersuchung ist bei therapieresistentem Asthma bronchiale indiziert. Insbesondere wenn differentialdiagnostisch andere obstruierende Ursachen ausgeschlossen (Erwachsenenalter: z.B. Tumoren; Kindesalter: z.B. Tracheobronchomalazien) oder wenn chronische Erreger-Kolonisationen gesucht werden müssen, die im Sputum nicht konstant nachweisbar sind.

Sputumuntersuchung/NO in der Ausatmungsluft

Die Sputumuntersuchung und die Bestimmung von NO/Atemkondensaten in der Ausatmungsluft gehören nicht routinemässig zur Asthmadiagnostik. Die Konzentration des NO korreliert mit dem Ausmass des durch die induzierbare NO-Synthetase (iNOS) produzierten Stickoxides und ist als semiquantitative Messung der Entzündung Gegenstand der aktuellen Asthmaforschung.

In ausgewählten Fällen mit klinischem Verdachtsmoment kann einerseits eine bakteriologisch-mykologische Untersuchung im Sputum (z.B. bei Verdacht auf allergische broncho-pulmonale Aspergillose) sowie eine Zytologie durchgeführt werden.

Verlaufsbeurteilung

Bei der Verlaufsbeurteilung muss spezifisch nach Symptomen der Krankheit, aber auch die Effektivität der Inhalationstherapie sowie deren Nebenwirkungen gesucht werden. Fester Bestandteil der Verlaufsbeurteilung ist das Erheben der Lungenfunktion. Bei der modernen Asthmabehandlung übernimmt der Patient, beziehungsweise beim Kleinkind die Eltern einen entscheidenden Teil der Verantwortung für die Verlaufsbeurteilung und kann auch einen Teil der Therapie-Entscheidungen nach einem vorgegebenen Schema selbständig treffen.

Die Selbstkontrolle des erwachsenen Patienten ist von äusserster Wichtigkeit. **Der Patient muss lernen, seine Symptome rechtzeitig zu erkennen, einzuschätzen und muss wissen, wie er handeln soll**. Zur Selbstkontrolle wird der Patient angehalten, Asthma-relevante Ereignisse, die Medikation und die Symptome nach ihrem Schweregrad sowie eine Peakflow-Messung in ein **Asthma-Tagebuch** einzutragen. Jeder adulte Asthma-Patient sollte deshalb über ein eigenes **Peakflow-Messgerät** verfügen. Das Führen eines Asthma-Tagebuches und Peakflow-Messungen müssen allerdings in ein angepasstes Therapiekonzept eingebettet sein.

Bei Kindern ist die Peakflow-Messung zu hause nicht sehr sinnvoll, da sie sehr schlecht mit dem klinisch relevanten Prozess korreliert. Ein Hauptgrund für ein Therapieversagen, besonders beim Kind, ist die **fehlerhafte Inhalationstechnik** und die «Steroidängste» der Eltern. Eine gute Instruktion der Eltern und des Patienten ist deshalb sehr wichtig. Für Eltern von Kindern unter 3 Jahren mit obstruktiven Atemwegserkrankungen bieten wir aus diesem Grund eine beliebte Informationsschrift an [6].

Asthma-Diagnostik: Ausblick in die Zukunft

Asthma ist ein klinisches Syndrom, ein Zusammenkommen von Entzündung (unterschiedlicher Ursache) und bronchialer Hyperreaktivität und stellt hohe diagnostische Ansprüche. Bis heute gibt es keine zuverlässige Untersuchung für die Diagnose und Verlaufskontrolle. Man erhofft sich, mit neuen Genmarkern, d.h. die Bestimmung von Genpolymorphismen und Genexpression, diese Lücke zu schliessen. Bereits heute gibt es bekannte **Genpolymorphismen**, welche bei Trägern dieser Merkmale die Entstehung von Asthma begünstigen (z.B. Polymorphismen von protein-phosphatase(PPP)-Genfamilie, Interleukin-1, Tumor necrosis factor, Glutathione-S-Transferase). Daneben werden Polymorphismen beschrieben, welche das unterschiedliche Ansprechen von Patienten auf eine bestimmte Therapie erklären beziehungsweise vorhersagen können. Dies gilt bisher vor allem für die Therapie mit Beta-2-Mimetika und Leukotrienantagonisten.

Ein erfolgsversprechender Ansatz ist die Analyse der Genexpression mittels Gen-Chips, welche derzeit über 25 000 Gene und Genprodukte in einem Experiment messen können. So ist es beispielsweise gelungen, einen **diagnostischen Gen-Score** zu definieren, welcher eine Atopie mit einer Sensitivität und Spezifität von um die 95% feststellen kann [7]. Auch konnte in einer präliminären Studie gezeigt werden, dass mittels inhalativer Kortikosteroide die Aberration der Genexpression teilweise korrigiert werden konnte. Es ist denkbar, dass man spezifische Scores für z.B. den Grad der Entzündung, den Grad der Deregulation von Steroid-abhängigen Genen, den Asthmaschweregrad, das «Remodelling» entwickeln wird.

Quintessenz

- Die Entstehung von Asthma wird mit genetischen Faktoren (Prädisposition zur Sensibilisierung gegenüber Allergenen und zur bronchialen Hyperreaktivität), Umweltfaktoren (speziell im Zusammenhang mit einem «westlichen Lebensstil») und Störungen der Atemwegsentwicklung in Zusammenhang gebracht.
- Die kontinuierliche oder periodische Exposition gegenüber solchen Allergenen führt zu einer Immunantwort/Entzündung im Bereich der Atemwege.
- Man unterscheidet das extrinsische vom selteneren intrinsischen Bronchialasthma. Bei Letzterem kann keine exogen-allergische Genese identifiziert werden.
- Die Diagnosestellung erfolgt hauptsächlich aufgrund von Anamnese, klinischer Untersuchung und Lungenfunktion. Typischerweise besteht eine Trias von Husten, Atemnot und Atemgeräuschen. In unklaren Fällen empfiehlt sich bei Erwachsenen die Durchführung eines Methacholintests.
- Bei Kleinkindern ist es oft schwierig, Episoden einer obstruktiven Bronchitis vom beginnenden frühkindlichen Asthma bronchiale zu unterscheiden.

Literatur

1 Global initiative for asthma. World Health Organisation/National Heart, Lung and Blood Institute 1995, revised 1998.
2 Brutsche M, Britschgi D, Dayer E, Tschopp JM. Exercise-induced bronchospasm (EIB) in relation to seasonal and perennial specific IgE in young adults. Allergy 1995;50:905–9.
3 Frey U. Ätiologie und Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen des Säuglings- und Vorschulalters. Schweiz Med Wochenschr 1998;128: 1355–66.
4 Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, Leuenberger P and SAPALDIA team. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Eur Respir J 2001;17:214–9.
5 Practice parameters for allergy diagnostic testing. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology/Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75: 543–625.
6 Frey U. Husten, husten, husten. Atemwegserkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern unter drei Jahren. SEAAK-Publikation (Schweizerische Elternvereinigung asthma- und allergiekranker Kinder); 1998.
7 Brutsche MH, Joos L, Carlen Brutsche IEA, Custovic A, Woodcock A. Array-based diagnostic gene expression score for atopy and asthma. Eur Respir J 2001;17 Suppl 2:S126.