

Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf
S. Wirth, Wuppertal

C. Lex¹ · A. Zacharasiewicz² · J. Schulze³ · M. Dahlheim⁴ · J. Riedler⁵ ·
A. Möller⁶ · M. Barker⁷ · Arbeitsgruppe Lungenfunktion in der Gesellschaft
für Pädiatrische Pneumologie

¹ Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin mit Kinderpneumologie/-allergologie,
Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

² Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wilhelminenspital, Wien

³ Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose, Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

⁴ Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie, Mannheim

⁵ Kinder- und Jugendspital, Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus, Schwarzach

⁶ Fachbereich Pneumologie, Universitätskinderkliniken Zürich

⁷ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

Bronchiale Provokation im Kindes- und Jugendalter

Konsensus-Statement der Arbeitsgruppe Lungenfunktion in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Bronchiale Provokationstests spielen eine wichtige Rolle in Funktionsdiagnostik und Therapie-Monitoring von obstruktiven Lungenerkrankungen. Sie dienen dem Nachweis der für das Asthma bronchiale charakteristischen bronchialen Hyperreagibilität (BHR), die aber auch bei anderen Atemwegserkrankungen und bei Gesunden auftreten kann. Nachdem in den letzten Jahren Untersuchungstechniken evaluiert, verändert bzw. neu entwickelt worden sind, legt die Arbeitsgruppe Lungenfunktion in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) hiermit aktualisierte Empfehlungen zu Auswahl, Durchführung und Interpretation der wichtigsten Verfahren zur bronchialen Provokation im Kindes- und Jugendalter vor.

Vorbereitung, Indikationen und Kontraindikationen

Durch Provokation kann eine BHR objektiviert und ggf. quantifiziert werden,

zur Asthmdiagnose ist allerdings zusätzlich eine typische Anamnese erforderlich. Häufige Indikationen zur Provokationstestung sind u. a. belastungsassoziierte Symptome, chronischer Husten oder rezidivierende Atemnotanfälle. Seltener kommt sie in der Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie, bei gutachterlichen, epidemiologischen und wissenschaftlichen Fragestellungen zur Anwendung.

Vor der Provokation müssen Patient und Sorgeberechtigte befragt sowie über Testablauf und mögliche Komplikationen (z. B. Auslösung eines Asthmaanfalls, Sturz bei Laufbelastung) aufgeklärt werden. Körperliche Anstrengung kann zu einer verminderten Reagibilität führen und sollte vor dem Test vermieden werden.

Nach Gespräch, Einverständniserklärung und klinischer Untersuchung wird eine Lungenfunktionsprüfung als Ausgangswert durchgeführt. Eine Provokation ist kontraindiziert, wenn Anhaltspunkte für eine instabile Situation von

Atmung (schwere Bronchialobstruktion, Hämoptysse oder Pneumothorax in den vergangenen 4 Wochen), Kreislauf (Karditis, unkontrollierte arterielle oder pulmonale Hypertonie, relevante linksventrikuläre Ausflussbahnobstruktion bzw. Herzrhythmusstörung) oder Stoffwechsel (entgleister Diabetes, Fieber) bestehen. Als Voraussetzung gelten weiterhin eine reproduzierbare Spirometrie, altersentsprechende Kooperationsfähigkeit (in der Regel ab 5 bis 6 Jahren gegeben), die Verfügbarkeit von Personal (ein Arzt und eine medizinische Fachkraft) sowie Maßnahmen zu Überwachung (Pulsoxymeter) und Notfallversorgung (Sauerstoff, Bronchodilatator, Beatmungsbeutel und -maske; [5, 13, 18]). Die Umgebungsbedingungen sollten notiert werden; bei einer Luftfeuchtigkeit >50% (bezogen auf 23°C-Umgebungstemperatur) sinkt die Sensitivität des Belastungstests. Dieser wird daher idealerweise in einem klimatisierten Raum durchgeführt.

Bestimmte Medikamente müssen vor einer bronchialen Provokation pausiert

Tab. 1 Karenzfristen vor bronchialer Provokation		
Medikament	Beispiel	Karenzzeit
Inhalative kurz wirksame β_2 -Sympathikomimetika (SABA)	Salbutamol	8 h
β -Rezeptoren-Blocker	Propranolol, Bisoprolol	12 h
Inhalative Parasympathikolytika	Ipratropiumbromid	24 h
Inhalative lang wirksame β_2 -Sympathikomimetika (LABA)	Formoterol, Salmeterol	24 h
Leukotrienantagonisten (LTRA)	Montelukast	24 h
Antihistaminika	Diphenhydramin Loratadin, Cetirizin	24–48 h
Inhalative Glukokortikoide	Budesonid, Fluticason	14 Tage

Tab. 2 Bronchiale Provokationsverfahren mit Angaben zur Machbarkeit für die verschiedenen Altersgruppen			
Provokationsverfahren	Altersgruppe (Zulassung bzw. Verfügbarkeit erster Daten)	Geräteausstattung, zusätzlich zur Lungenfunktion	Pharmaka
Unspezifisch			
<i>Direkt</i>			
Methacholinprovokation	Für Kinder >6 Jahre zugelassen	Dosimeter z. B. APS® (Fa. Care Fusion), Provojet® (Fa. Ganshorn) Düsenvernebler Aerosolreservoir	0,33%ige Methacholinlösung (z. B. Provokit®, Fa. Aristo, oder Zubereitung aus eigener Apotheke)
<i>Indirekt</i>			
Laufbelastung	Keine Altersbeschränkung	Z. B. Laufband zur Standardisierung	Keine
Kaltluftprovokation	Keine Angaben	Kaltluftgerät, z. B. RHES® (Fa. Care Fusion), nicht mehr verfügbar	Keine
Eukapnische Hyperventilation	Keine Angaben	Z. B. EucapsSys® (Fa. SMETEC S.A., Schweiz)	Keine
Hypertone Kochsalzlösung	Keine Altersbeschränkung	Ultraschallvernebler Laborwaage	4,5%ige NaCl-Lösung (eigene Herstellung)
Mannitol	Ab 18 Jahren zugelassen Erste Studien für Kinder >6 Jahre verfügbar	Kein Gerät nötig	Mannitol (z. B. Aridol®, Fa. Pharmaxis)
AMP	Nicht zugelassen Erste Studien für Kinder >6 Jahre verfügbar	Düsenvernebler Laborwaage	AMP (z. B. Fa. Sigma-Aldrich)
Spezifisch			
Allergene	Keine Angaben	Dosimeter z. B. APS® (Fa. Care Fusion)	Wässrige Allergenextraktlösung (Lyophilisat + 0,9%ige NaCl-Lösung)

AMP Adenosinmonophosphat.

werden, wenn die Testung nicht bewusst dem Therapie-Monitoring dient (empfohlene Karenzzeiten: **Tab. 1**).

Eine Übersicht der derzeit zur Verfügung stehenden bronchialen Provokationsverfahren mit Angaben zur Machbarkeit für die verschiedenen Altersgruppen stellt **Tab. 2** dar. Zusätzlich sind dort zusammenfassend die für die jeweilige Methode notwendigen Geräte und Inhalationslösungen aufgeführt. Im Folgenden werden die Methoden im Detail bewertet.

Unspezifische Provokationsverfahren

Bei den unspezifischen Provokationen unterscheidet man *direkte* und *indirekte* Verfahren: Histamin, Methacholin und Carbachol verursachen eine Bronchialverengung über die direkte Stimulation der Atemwegsmuskelzellenrezeptoren, während Belastung, Kälte oder Osmolaritätsänderung der periziliären Flüssigkeit indirekt eine Mediatorausschüttung mit dadurch vermittelter Bronchialobstruktion bewirken.

Generell gilt, dass direkte Provokationsverfahren besser zum Ausschluss einer BHR geeignet sind (z. B. bei chro-

nischem Husten), während sich indirekte Tests besser zur Sicherung einer BHR eignen (z. B. Verdacht auf Belastungsasthma).

Methacholinprovokation

In den letzten Jahren hat die Methacholinprovokation die Provokation mit Histamin weitgehend ersetzt, da sie weniger Nebenwirkungen verursacht. Die Methacholinprovokation hat eine *hohe Sensitivität* und einen *hohen negativen Vorhersagewert*, d. h., ein negatives Ergebnis macht eine BHR sehr unwahrscheinlich. Es existieren unterschiedliche Protokolle zur Durchführung, die sich sowohl in den

Geräten zur Inhalation (Düsenvernebler, Aerosolreservoir, Dosimeter) als auch in den Konzentrationen der Provokationslösung unterscheiden.

Bei dem klassischen *Mehrkonzentrationsverfahren* wird Methacholin in steigender Konzentration und gleichbleibender Inhalationsdauer inhaliert (gemäß Empfehlung der American Thoracic Society, [15]). Dieses Verfahren hat den Vorteil, mit definierten Protokollen in Studien ausreichend evaluiert worden zu sein, geht aber mit den Nachteilen der aufwendigen Durchführung und der Fehlergefahr durch Verwechslung der Inhalationslösungskonzentration einher. Im diagnostischen Praxis- oder Ambulanzalltag ist es deshalb wenig geeignet.

Beim *Einkonzentrationsverfahren* wird Methacholin in gleichbleibender Konzentration und steigender Inhalationsdauer (Kumulationseffekt) zur Inhalation verwendet. Vorteile dieses Verfahrens sind die einfache Durchführung und die kürzere Messzeit, die zur Erfassung der kumulativen Medikamentenwirkung benötigt wird.

Anzustreben sind einheitliche bzw. standardisierbare Verneblersysteme und Inhalationsdosen, um die Vergleichbarkeit der Protokolle zu gewährleisten. Mit den Dosimetersystemen wird pro Atemzug eine definierte Aerosolmenge freigesetzt und damit eine bessere Reproduzierbarkeit der Testresultate erreicht.

Die Arbeitsgruppe Lungenfunktion der GPP empfiehlt das Protokoll für ein Einkonzentrationsverfahren nach Schulze et al. ([23]; **Tab. 3**), das im wissenschaftlichen Vergleich zu einem Mehrkonzentrationsverfahren zuverlässige Ergebnisse lieferte. Ein ähnliches dosimetrisches Protokoll wurde von Hagmolen of ten Have et al. [11] als reproduzierbar evaluiert.

Das Ergebnis wird als Dosis-Wirkungs-Beziehung analysiert. Als PC_{20} wird die Methacholinkonzentration bezeichnet, die einen Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1) um 20% bewirkt. Da es bei einer positiven Reaktion zu einem individuellen und oft höheren FEV_1 -Abfall kommt, wird die PC_{20} mithilfe logarithmischer Interpolation bestimmt. Im Einkonzentrationsverfahren wird die für einen 20%igen FEV_1 -Abfall nötige kumu-

Monatsschr Kinderheilkd 2015 · 163:826–832 DOI 10.1007/s00112-015-3337-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Lex · A. Zacharasiewicz · J. Schulze · M. Dahlheim · J. Riedler · A. Möller · M. Barker ·
Arbeitsgruppe Lungenfunktion in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
**Bronchiale Provokation im Kindes- und Jugendalter.
Konsensus-Statement der Arbeitsgruppe Lungenfunktion
in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie**

Zusammenfassung

Hintergrund. Bronchiale Provokationstests spielen eine wichtige Rolle in Diagnostik und Therapie-Monitoring bei Kindern und Jugendlichen mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. Entsprechende Empfehlungen wurden von der Arbeitsgruppe Lungenfunktion der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie 1999 in dieser Zeitschrift publiziert.

Ziel der Arbeit. Überarbeitung des oben genannten Dokuments im Hinblick auf die Weiterentwicklung von Methoden und Evidenz in den letzten Jahren.

Material und Methode. Literaturrecherche, Expertenkonsens.

Ergebnisse. Für die Indikationsstellung, praktische Durchführung und Beurteilung der wichtigsten Provokationsmethoden (Methacholin, Laufbelastung, hypertone Kochsalzlösung, Mannitol und Allergen-

extrakte) können aktualisierte Empfehlungen und Referenzwerte angegeben werden. Bei der Auswahl des Verfahrens und der Interpretation der Ergebnisse müssen unbedingt die Anamnese und die klinische Fragestellung berücksichtigt werden.

Schlussfolgerung. Die standardisierte bronchiale Provokation mit den beschriebenen direkten oder indirekten Tests ermöglicht auch im Kindes- und Jugendalter eine valide Funktionsdiagnostik und gehört ins diagnostische Repertoire jeder Kinderpneumologiepraxis oder -klinikambulanz.

Schlüsselwörter

Bronchiale Hyperreagibilität · Asthma · Bronchiale Provokationstests · Bronchokonstriktionsagenzien · Einsekundenkapazität

Bronchial provocation in childhood and adolescence. Consensus statement of the working group on lung function of the Society of Pediatric Pneumology

Abstract

Background. Bronchial provocation tests play an important role in the diagnostics and therapy monitoring of children and adolescents with obstructive airway diseases. Corresponding recommendations were published by the working group on lung function of the Society of Pediatric Pneumology in this journal in 1999.

Aim. The recommendations have been revised with respect to the further developments in methods and evidence in recent years.

Material and methods. A literature search was carried out and an expert consensus statement was formulated.

Results. Revised recommendations and reference values are given for the indications, practical execution and assessment of the most important provocation tests (i.e. metha-

choline, exercise challenge, hypertonic saline, mannitol and allergen extracts). It is absolutely necessary that the patient history and the clinical symptoms are taken into consideration for the selection of procedures and interpretation of the results.

Conclusion. Standardized bronchial provocation with the direct and indirect tests described here allow valid functional diagnostics even in childhood and adolescence and belong to the diagnostic repertoire of every pediatric pneumological practice and outpatient clinic.

Keywords

Bronchial hyperreactivity · Asthma · Bronchial provocation tests · Bronchoconstrictor agents · Forced expiratory volume

Tab. 3 Beispiel für ein 4-stufiges Einkonzentrationsverfahren mit dem APS-Vernebler MedicAid			
Stufe	MC-Konzentration	Einzel-dosis	Kumulative Dosis
1	16 mg/ml	0,01 mg	0,01 mg
2	16 mg/ml	0,1 mg	0,11 mg
3	16 mg/ml	0,4 mg	0,51 mg
4	16 mg/ml	0,8 mg	1,31 mg
5	Bronchodilatation (Salbutamol DA)	2 bis 4 Hübe	200–400 µg

APS Aerosolprovokationssystem, DA Dosieraerosol, MC Methacholin.

Tab. 4 Einteilung der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) nach der kumulativen Methacholindosis mithilfe dosimetrischer Provokation	
Bewertung	Inhalierter Gesamtdosis bzw. PD ₂₀ (mg)
Normal	>1,0
Leichte BHR	0,3–1,0
Mittlere BHR	0,1–0,3
Schwere BHR	<0,1

PD₂₀ Provokationsdosis, die einen Abfall der Einsekundenkapazität (FEV₁) um 20% bewirkt.

lative Methacholindosis als PD₂₀ angegeben. Hieraus lässt sich der Schweregrad einer BHR als leicht, mittel oder schwer abschätzen. Nach Schulze et al. [23] wird die Reagibilität ab 1,0 mg kumulativer Gesamtdosis als normal erachtet; dies entspricht dem international gebräuchlichen Grenzwert von 8 mg/ml Methacholin im Mehrkonzentrationstest (■ Tab. 4).

Vielfach werden auch weitere Lungenfunktionsparameter gemessen wie z. B. MEF₅₀, sRaw, sGaw, R₅ oder X₅. Für die meisten existieren jedoch bislang keine validierten Grenzwerte; sie sollten nur als Beobachtungsparameter betrachtet werden. Für den R₅ hat ein Anstieg von 45–50% die beste Übereinstimmung mit dem Abfall der FEV₁ um 15–20% gezeigt [24, 26].

Nach der Provokationstestung muss immer eine Bronchodilatation (z. B. mit Salbutamol) erfolgen. Körperliche Belastungen sind im direkten Anschluss an die Untersuchung zu vermeiden; eine verzögerte Spätreaktion tritt nach Methacholin-inhalation nicht auf.

Indirekte Provokationsverfahren

Laufbandbelastung

Belastungstests auf dem Laufband stellen eine realitätsnahe indirekte Methode zur Bestimmung der BHR dar. Darüber hinaus eignen sie sich zu einer Aussage über die körperliche Leistungsfähigkeit, zu Re-

produzierung und Differenzialdiagnose anamnestisch angegebener Belastungsbeschwerden sowie zur Überprüfung von Therapieeffekten bei wiederholter Untersuchung [2].

In einer 2-minütigen Aufwärmphase bei 6%iger Steigung und 3- bis 5-km/h-Gehtempo wird der Patient mit dem Ablauf vertraut gemacht. Es folgt die eigentliche Belastungsphase mit Laufen bei 6- bis 10-km/h-Bandgeschwindigkeit und Neigungsgraden von 10–20% je nach individueller Fitness und Kooperation. Die Belastungsintensität wird meist schrittweise gesteigert und der Proband pulsoxymetrisch überwacht. Entscheidendes Kriterium für einen adäquaten Stimulus ist ein Herzfrequenzanstieg unter Belastung auf >80% der vorhergesagten Maximalfrequenz [220 Schläge/min minus Alter (Jahre)] für die Dauer von mindestens 4 und maximal 6 min. Die Testdauer beträgt somit etwa 7–10 min; zum Anfangs- und Endzeitpunkt sollten Herzfrequenz, Sauerstoff(O₂)-Sättigung, Symptome und Auskultationsbefund notiert werden.

In der Praxis werden auch nichtstandardisierte Laufbelastungen durchgeführt, wie etwa Treppensteigen oder Rennen auf ebener Strecke. Diese können durchaus klinische Symptome wie Luftnot, Husten, Giemen oder Stridor und Lungenfunktionsveränderungen sichtbar machen. Da die Belastungsintensität aber hierbei nicht objektivierbar ist und stark

von der Patientenkooperation (Lauftempo, Pausen) abhängt, ist die Aussagekraft eines negativen Befunds stark begrenzt.

Es wird empfohlen, Lungenfunktionsuntersuchungen 5, 10, 15 und 20 min nach Testende durchzuführen [5, 13]. Bei jeder klinisch und/oder spirometrisch relevanten obstruktiven Reaktion sollten ein Bronchodilatationstest mit Inhalation von 200–400 µg Salbutamol und eine Verlaufs-messung nach weiteren 10 min abgeschlossen werden.

Als Zielparameter wird die größte Veränderung der FEV₁ (und ggf. des Atemwiderstands) in Prozent des Ausgangswerts angegeben. Zur Beurteilung können keine etablierten Referenzwerte herangezogen werden, sondern lediglich Expertenempfehlungen und einzelne Studienergebnisse [10]. In den Empfehlungen der European Respiratory Society und der deutschen „Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma“ wird ein FEV₁-Abfall >10% als Kriterium einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion angegeben [13, 17], dies geht jedoch bei Reihenuntersuchungen von Kindern und Jugendlichen mit einer niedrigen Spezifität einher (häufig falsch-positiv). Die „Global Initiative for Asthma“ (GINA 2014, [9]) empfiehlt einen FEV₁-Abfall von 12% als „Cut-off“-Wert, die deutsche Atemwegliga 15% [4]. Letzteres reduziert allerdings die Sensitivität des Tests (mehr falsch-negative Ergebnisse). Eine 1999 publizierte und um eigene Daten ergänzte Metaanalyse beschreibt die optimale Sensitivität (63%) und Spezifität (94%) bei einem FEV₁-Grenzwert von –13% [10]. Für klinische Fragestellungen empfehlen die Autoren *einen Cut-off-Wert von >13%igem FEV₁-Abfall und/oder einen 100%igen Widerstandsanstieg*. Die abschließende ärztliche Bewertung muss auch die *A-priori-Wahrscheinlichkeit* von Asthma nach Anamnese und Atopiastatus, evtl. belastungsinduzierte Symptome und die Kooperation bei der Lungenfunktion nach Belastung berücksichtigen (für die Spirometrie relevanter als für die Bodyplethysmographie).

Steroidnaive Patienten mit Asthma bronchiale und einem exhaliereten Stickstoffmonoxid(NO)-Messwert <25 ppb zeigten keine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion im Laufbandtest; dieser Parameter kann somit die differenzierte-

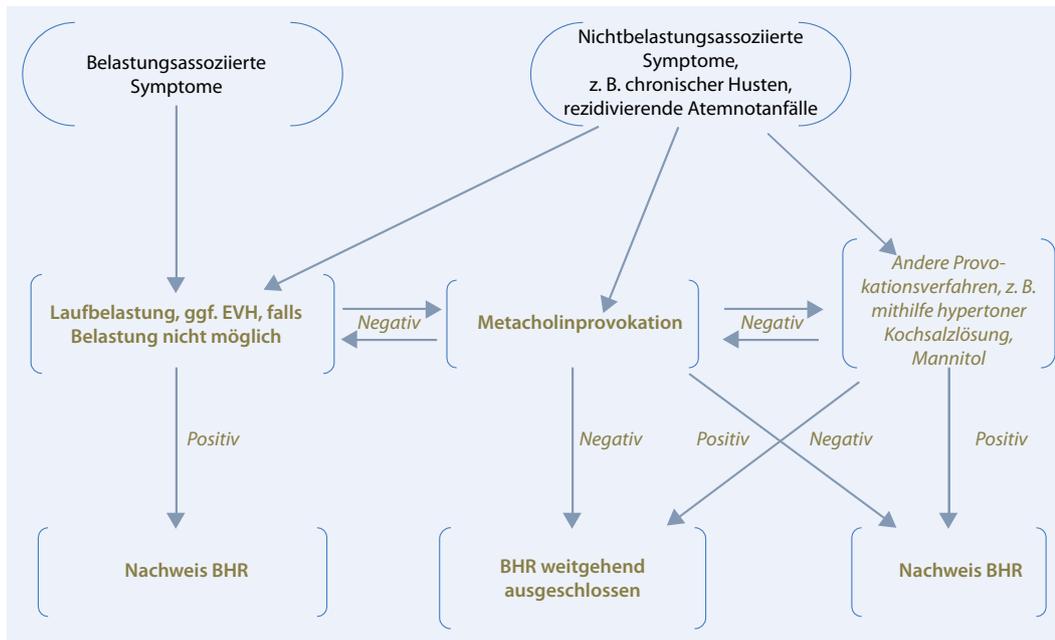


Abb. 1 ◀ Empfehlungen zur Auswahl der Provokationsmethode. BHR bronchiale Hyperreagibilität, EVH eukapnische Hyperventilation

re Indikationsstellung zur Belastungstestung unterstützen [14].

Zusammenfassend ist die bronchiale Provokation mithilfe der Laufbelastung ein wertvoller und sensitiver Test bei klinischem Verdacht auf Asthma bronchiale und unauffälliger Lungenfunktion in Ruhe sowie bei belastungsassoziierten Symptomen. Dazu sollten, wann immer möglich, ein standardisiertes Laufbandprotokoll verwendet sowie auf eine adäquate Belastungsdauer und -intensität geachtet werden.

Hyperventilation von trockener kalter Luft (Kaltluftprovokation)

Die Kaltluftprovokation ist eine ältere, ausreichend standardisierte, gut reproduzierbare Methode zur BHR-Messung. Da das in der spärlichen Literatur zur Methode verwendete Gerät RHES® der Fa. Jaeger nicht mehr verfügbar ist, wird die Methode hier nicht näher beschrieben. (Protokolle sind bei den Autoren des vorliegenden Beitrags erhältlich.)

Hypertone Kochsalzprovokation

Die Provokation mithilfe hypertoner Kochsalzlösung ist eine herkömmliche, gut standardisierte Methode, die sich als sehr sicher erwiesen hat [12]. Sie ist technisch nicht aufwendig und hat sich be-

sonders für epidemiologische Studien bewährt [20].

Zur Durchführung dieses Tests inhaliert der Patient 4,5%ige NaCl-Lösung mithilfe eines Ultraschallverneblers nach einem standardisierten Protokoll [19]. Im Anschluss an die FEV₁-Ausgangsmessung beginnt der Patient mit der ersten Inhalationsperiode (4,5%ige NaCl-Lösung über 30 s), aufrecht sitzend und mit einer Nasenklemme versehen. Jeder Inhalationsperiode folgt eine FEV₁-Messung; die darauffolgenden Inhalationsperioden betragen 1, 2, 4 und 8 min. Die Inhalation wird beendet, wenn die FEV₁ um mehr als 15% vom Ausgangswert abfällt oder eine kumulative Inhalationsdauer von 15,5 min erreicht wurde. Die Gesamtmenge des vernebelten Aerosols wird durch Abwiegen des Aerosolbehälters samt Verneblerschläuchen vor Beginn und nach der letzten Inhalationsstufe ermittelt. Diejenige Menge hypertoner Kochsalzlösung, die einen FEV₁-Abfall um 15% gegenüber dem Ausgangswert bewirkt (PD₁₅), wird durch lineare Interpolation der letzten beiden Inhalationsperioden errechnet. Kommt es nicht zum 15%igen FEV₁-Abfall, wird als Maß der BHR die Wirkung-Dosis-Ratio angegeben (maximaler FEV₁-Abfall in Prozent, vernebelte Gesamtmenge in Milliliter). Alternativ kann die unterschiedliche Inhalationsmenge je nach Größe und Al-

ter des Kindes über Berechnung und Angabe der PT₁₅ erfolgen als jener kumulativen Inhalationszeit, die bis zum 15%igen FEV₁-Abfall verstrichen ist.

Bei einzelnen Kindern kommt es während der Inhalation zu Husten, der jedoch meist nur von kurzer Dauer ist. Dies kann sogar hilfreich sein, da das abgehustete induzierte Sputum auf Entzündungszellen und Mediatoren untersucht werden kann [27].

Eukapnische Hyperventilation

Insbesondere bei Sportlern wird die eukapnische Hyperventilation (EVH) als Methode der Wahl zur Diagnose eines „exercise-induced asthma“ (EIA) empfohlen [1] und vom Olympischen Komitee anerkannt. Sensitivität und Spezifität der Methode sind als gleichwertig gegenüber einer Methacholinprovokation bei EIA beschrieben worden [7]. Die EVH mit trockener Luft ist eine den physiologischen Bedingungen sehr ähnliche Bronchoprovokationsmethode. Dabei wird über 6 min ein trockenes, mit 5%igem Kohlenstoffdioxid (CO₂) angereichertes Gasgemisch bei Raumtemperatur hyperventiliert, mit dem Ziel einer Minutenventilation von 30•FEV₁. Der Nutzen scheint hoch, klinische Studien stehen allerdings erst ab dem Jugendalter zur Verfügung.

Mannitol

Mannitol gehört zu den Alkoholzuckern und kann wie hypertone Kochsalzlösung aufgrund seiner osmotischen Aktivität zur indirekten Bronchoprovokation verwendet werden [6]. Die Sicherheit des Mannitolprovokationstests (MPT) wurde in einer großen Studie gezeigt: Häufigste Nebeneffekte sind Husten während der Testung sowie Kopf-, Halsschmerzen und Husten in den Stunden nach der Testung [3]. Die diagnostische Wertigkeit zum Nachweis einer BHR ist mit der eines Provokationstests mit 4,5%iger Kochsalzlösung vergleichbar.

Mannitol ist in Australien und einigen europäischen Ländern zur BHR-Testung zugelassen und wird als Aridol® durch die Fa. Pharmaxis vertrieben. Es wird in Hartkapseln zu 0, 5, 10, 20 oder 40 mg Mannitol mitsamt Inhalationsgerät geliefert; ein detailliertes Provokationsprotokoll ist in der Fachinformation enthalten. Der MPT ist positiv, wenn es entweder bei einer kumulativen Dosis von ≤ 635 mg Mannitol zu einem FEV₁-Abfall von 15% oder mehr bezogen auf den Ausgangswert (0 mg) oder zu einem FEV₁-Abfall von 10% zwischen einzelnen Dosisschritten kommt. Die BHR auf Mannitol wird als PD₁₅ (im Milligramm) ausgedrückt, die Reaktivität auch als „response dose ratio“ (finaler FEV₁-Abfall in Prozent geteilt in die totale kumulative Mannitoldosis, die zum FEV₁-Abfall geführt hat).

Zusammenfassend ist der MPT ein praktikabler indirekter Provokationstest, der eine gute klinische Wertigkeit in der Asthmadiagnostik hat.

Adenosin-5'-Monophosphat

Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) scheint über die Degranulation von Mastzellen zur Freisetzung von Histamin und Leukotrienen mit der Folge einer Bronchialobstruktion zu führen. Mehrere Studien zeigten eine Korrelation zwischen der AMP-Provokation-Dosis und dem exhalierten Stickstoffmonoxid [16].

Adenosin-5'-Monophosphat ist nicht offiziell für die inhalative Applikation zugelassen; daher ist seine klinische Verwendung limitiert. In verschiedenen Studien konnten jedoch gute Erfahrungen mit der

Sicherheit und Effektivität des Präparats im bronchialen Provokationstest gesammelt werden [16, 25].

Spezifische bronchiale Allergenprovokation

Bronchiale Allergenprovokationen sind in der Asthmaforschung gut etabliert und ermöglichen die Beurteilung von neuen antiallergischen und -asthmatischen Medikamenten an relativ kleinen Probandengruppen [8, 22]. Im klinischen Alltag können sie bei unklarer Zuordnung einer klinischen Symptomatik sinnvoll sein.

Die Allergenprovokation erfolgt ähnlich wie die Applikation von Pharmaka am einfachsten über ein Dosimetersystem [22]. Dabei werden lyophilisierte Allergene in 0,9%iger NaCl-Lösung in steigenden Konzentrationen vernebelt. Ein detailliertes Protokoll steht bei den Autoren zur Verfügung.

Bei bis zu 90% der Patienten ist eine asthmatische Spätreaktion zu erwarten [21]; daher sind nach der Provokation engmaschige Verlaufsmessungen notwendig. Bei Provokationen mit Schimmelpilzen wird die stationäre Überwachung empfohlen; bei Milbenprovokation kann die Nachbeobachtung zu Hause erfolgen, wenn ein detaillierter Notfallplan vorliegt.

In geübten Händen ist die bronchiale Allergenprovokation sicher, allerdings ist ihre Anwendung im Kindesalter wenigen speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Empfehlungen zur Auswahl der Provokationsmethode

Die Eignung eines Provokationsverfahrens richtet sich primär nach der klinischen Symptomatik (■ Abb. 1). Bei belastungsassoziierten respiratorischen Symptomen und normaler Lungenfunktion sollte die Abklärung möglichst mithilfe einer Laufbandbelastung erfolgen. Dabei sollten ein standardisiertes Laufbandprotokoll verwendet sowie auf adäquate Belastungsdauer und -intensität geachtet werden. Die bronchiale Provokation mithilfe der Laufbelastung eignet sich zur Bestätigung einer BHR allerdings besser als zu ihrem Ausschluss. Daher ist im Fall eines negativen Testergebnisses und einer weiterhin unklaren Diagnose die

Durchführung eines weiteren Provokationsverfahrens an einem neuen Termin sinnvoll (z. B. Provokation mit hypertoner Kochsalzlösung oder Methacholin). Die eukapnische Hyperventilation bietet eine gute Alternative zur Laufbandbelastung und kann insbesondere bei Patienten gewählt werden, für die neuromuskuläre oder orthopädische Kontraindikationen zur Laufbandbelastung vorliegen.

Dominiert eine andere Symptomatik als z. B. chronischer Husten und liegen primär keine belastungsassoziierten respiratorischen Symptome vor, kann je nach Verfügbarkeit in der Klinik/Praxis eine Laufbandbelastung, eine Methacholinprovokation oder ein alternatives indirektes Provokationsverfahren gewählt werden. Bei der Methacholinprovokation empfehlen die Autoren das Einkonzentrationsverfahren. Die altbewährte hypertone Kochsalzinhalation und der „neue“ Mannitolprovokationstest sind Alternativen zur Untersuchung einer BHR. Bei negativem Ergebnis einer Laufbandbelastung sollte auf jeden Fall eines der weiteren Provokationsverfahren angewendet werden. Bei unauffälliger Methacholinprovokation ist eine BHR zwar unwahrscheinlich, aber je nach klinischer Symptomatik sollte ebenfalls ein anderes Provokationsverfahren zusätzlich gewählt werden.

Fazit für die Praxis

Entscheidend für die Auswahl des Provokationsverfahrens ist das anamnestische und klinische Beschwerdebild des Patienten. Bei der Interpretation der Testresultate müssen neben den genannten Grenzwerten auch die klinischen Symptome berücksichtigt werden, um eine Über- und Unterdiagnose von BHR zu vermeiden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C. Lex
Klinik für Pädiatrische Kardiologie
und Intensivmedizin mit
Kinderpneumologie/-allergologie
Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
christiane.lex@med.uni-goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Lex, A. Zacharasiewicz, J. Schulze, M. Dahlheim, J. Riedler, A. Möller und M. Barker geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H et al (2001) Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 35:344–347
- Barker M, Gappa M, Hebestreit H (2004) Belastungstestung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Atemwegserkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 152:44–53
- Brannan JD, Anderson SD, Perry CP et al (2005) The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res* 6:144
- Buhl R, Berdel D, Criée C et al (2006) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 60:139–183
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al (2000) Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161:309–329
- Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1987) A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 135:1043–1048
- Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR et al (1992) Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 102:347–355
- Gauvreau GM, Watson RM, Rerich TJ et al (1999) Repeatability of allergen-induced airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 104:66–71
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. <http://www.ginasthma.org>
- Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E et al (1999) Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 14:659–668
- Hagmolen de Ten Have W, van den Berg NJ, van der Palen J et al (2005) Validation of a single concentration methacholine inhalation provocation test (SCIPT) in children. *J Asthma* 42:419–423
- Jones PD, Hankin R, Simpson J et al (2001) The tolerability, safety, and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1146–1149
- Joos GF, O'Connor B, Anderson SD et al (2003) Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 21:1050–1068
- Lex C, Dymek S, Heying R et al (2007) Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 42:225–230
- Merget R, Jorres RA, Heinze E et al (2009) Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respir Med* 103:607–613
- Moeller A, Lehmann A, Knauer N et al (2008) Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 43:179–186
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013) Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma – Langfassung, 2. Aufl., Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de>. DOI: 10.6101/AZQ/000163
- Paridon SM, Alpert BS, Boas SR et al (2006) Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation* 113:1905–1920
- Riedler J (2013) Kapitel 11.2: Bronchiale Reagibilität. In: Von Mutius G, Eber E, Frey U (Hrsg) *Pädiatrische Pneumologie*, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 167–176
- Riedler J, Reade T, Dalton M et al (1994) Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1632–1639
- Schulze J, Reinmuller W, Herrmann E et al (2013) Bronchial allergen challenges in children – safety and predictors. *Pediatr Allergy Immunol* 24:19–27
- Schulze J, Rosewich M, Dressler M et al (2012) Bronchial allergen challenge using the Medicaid dosimeter. *Int Arch Allergy Immunol* 157:89–97
- Schulze J, Rosewich M, Riemer C et al (2009) Methacholine challenge – comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med* 103:1898–1903
- Schulze J, Smith HJ, Fuchs J et al (2012) Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry. *Respir Med* 106:627–634
- Suh DI, Lee JK, Kim CK et al (2011) Methacholine and adenosine 5'-monophosphate (AMP) responsiveness, and the presence and degree of atopy in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 22:e101–e106
- Vink GR, Arets HG, Van Der Laag J et al (2003) Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 35:214–219
- Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C et al (2005) Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1077–1082

Ambulantes Gesundheitsprogramm für adipöse Jugendliche „MOBY by TUM“ startet in München

Der Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie der Technischen Universität (TUM) bietet in Zusammenarbeit mit dem Moby Dick Netzwerk eine ambulante Adipositas-schulung speziell für übergewichtige und adipöse Jugendliche an.

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter ist alarmierend und steigt im Jugendalter nochmals weiter an. Bereits im Kindes- und Jugendalter liegen vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. arterieller Hypertonie vor. Gängige multimodale Schulungsprogramme zeigen jedoch für die jugendliche Altersgruppe schlechtere Erfolge als bei jüngeren Teilnehmern. MOBY by TUM ist ein speziell entwickeltes Therapieprogramm für Jugendliche im Alter von 13 (12) bis 17 Jahren. Es berücksichtigt die veränderte Lebenswelt, Freizeitgestaltung und die neuen Kommunikationswege dieser Altersgruppe. Ziel ist eine Gewichtsreduktion und langfristige Gewichtsstabilisierung durch Steigerung der Alltagsaktivität und ein bewusstes Ernährungsverhalten. Zudem die Verbesserung von Selbstwertgefühl und Lebensqualität.

Die Teilnehmer treffen sich über ein Jahr einmal wöchentlich zum Bewegungstraining und an einem Samstag im Monat zum Verhaltens- und Ernährungstraining. Die erste Gruppe startet im Herbst 2015 in München.

Anmeldung unter info@mobytum.de oder Tel. 089/59043694

Medizinische Leitung:
Dr. Norbert Salih
Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie
der Technischen Universität München

Quelle: MOBY by TUM,
Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie (TUM)/
Moby Dick Netzwerk