

Aus der Klinik für Pulmologie
Direktor: Prof. Dr. med. Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Untersuchung von Wheezing bei unspezifischer bronchialer Provokation

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Imina Margarethe Stark
aus Hamburg

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Genehmigung des Fachbereichs, Marburg am 28.Mai.2010

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. U. Koehler

Correferent: PD Dr. M. Zemlin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Grundlagen der Akustik	3
2.2	Vorstellung der Atem- und Nebengeräusche	3
2.2.1	Die Atem- und Nebengeräusche	3
2.2.2	Atemgeräusche	4
2.2.3	Nebengeräusche	7
2.3	Asthma bronchiale	12
2.4	Bedeutung der bronchialen Provokationstests	16
3	Fragestellung	19
4	Material und Methoden	20
4.1	Das Patientenkollektiv	20
4.2	Provokationstestung	20
4.3	Das akustische Aufnahmesystem	21
4.3.1	Sensoren	21
4.3.2	Verstärker und Filtereinheit	22
4.3.3	Der Messrechner und der A/D-Wandler	23
4.4	Der Messablauf	23
4.4.1	Ablauf der Provokationsmessungen	23
4.4.2	Ablauf der Messung der Lungengeräusche	23
4.5	Auswertung der Daten	24
5	Ergebnisse	26
5.1	Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs	26
5.2	Messergebnisse der Methacholinprovokation	26

5.3	Auswertung der Messergebnisse	29
6	Diskussion	31
6.1	Hintergrund der Studie	31
6.2	Grundlegende Merkmale der untersuchten Patienten	32
6.3	Der spezifische Atemwegswiderstand und Wheezing unter Provokation	32
6.4	Ausblick	33
7	Zusammenfassung	35
8	Englische Zusammenfassung	37
	Literaturverzeichnis	39
A	Anhang	45
A.1	Das Patientenkollektiv	45
A.2	Ergebnisse der Methacholinprovokation	46
	Verzeichniss der akademischen Lehrer	63
	Danksagung	64

1 Einleitung

1819 erfand der französische Arzt Laennec das Stethoskop und begründete damit eine Form der akustischen Diagnosefindung von Herz- und Lungenkrankheiten. Stenosen und Insuffizienzen der Herzklappen können mittels Auskultation diagnostiziert werden, Lungenkrankheiten lassen sich anhand ihrer z.T. pathognomonischen Geräusche erkennen. Die Auskultation der Lunge mittels Stethoskop hat deshalb in der Medizin einen hohen Stellenwert und gilt neben dem Lungenfunktionstest und der Röntgenaufnahme des Thorax als Standardmethode zur Erkennung und Überwachung von Lungenerkrankungen. Es gibt allerdings Grenzen in der Anwendung des Stethoskops: so hängt die Aussagekraft immer von der Erfahrung und von dem Können des Untersuchers ab, der die unterschiedlichen Geräusche erkennen und differenzieren muss. Nur der Erfahrene kann durch die Verarbeitung des Gehörten zu einer Diagnose kommen. Ein weiterer Nachteil von herkömmlichen Stethoskopen ist, dass ein Aufnehmen der Geräusche nicht möglich ist, insbesondere Langzeitaufnahmen sind nicht realisierbar. Aus diesem Grund wird in Untersuchungen investiert, deren Ziel es ist, Lungengeräusche aufzunehmen und zu digitalisieren und mittels Computern zu analysieren. Veränderungen der Lungengeräusche können so quantifiziert werden, das Gehörte kann in zunehmend automatisierter und standardisierter Form graphisch dargestellt werden. Ein Interessenschwerpunkt liegt in der Etablierung von Langzeitaufnahmen, da es eine von der Mitarbeit des Patienten unabhängige und eine in allen Altersstufen durchführbare Diagnostik bezüglich Lungenerkrankungen darstellt. Veränderungen des normalen Atemgeräusches deuten immer auf pathophysiologische Prozesse des Bronchialsystems hin²⁵.

Eine besondere Bedeutung hat die Lungengeräusch-Analyse in der Diagnostik des Asthma bronchiale. Mehrere Studien sind bislang veröffentlicht worden, die vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich eines direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von bronchialer Obstruktion und Lungengeräuschen in

Form von Wheezing zeigen. Spence et al. konnten bei 5 von 8 Asthmatikern während Atemwegsverengung unter Methacholinprovokation Wheezing nachweisen⁵⁴, Sanchez et al. berichten in ihrer Studie bei asthmatischen Kindern während einer Provokation mit Methacholin über eine signifikante Veränderung im Frequenzspektrum der Lungengeräusche⁴⁵. Auch Purohit et al. führten bei Kindern eine Methacholin-induzierte Provokation durch⁴⁴. Die 54 Kinder in seiner Studie wurden während der Provokation von zwei unabhängigen Untersuchern mittels spezieller Stethoskope auskultiert und hinsichtlich des Auftretens von Wheezing oder der Minderung der Atemgeräusch-Intensität beurteilt. Gekoppelt an die Spirometrie wird das Auftreten von Wheezing bzw. die Minderung der BSI (Breath sound intensitiy) als ein dem FEV1-Wert (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) gleichzusetzender Parameter zur Beurteilung der bronchialen Hyperreagibilität gesehen.

2 Grundlagen

2.1 Grundlagen der Akustik

Schall in Luft wird verursacht durch die Schwingungen der Luftmoleküle, welche von der Schallquelle ausgehen und sich wellenförmig ausbreiten. Das Dezibel (dB) ist ein indirektes Maß zur Quantifizierung des Schalldruckes, der sich um eine Schallquelle aufbaut. Die maximale Auslenkung der Schwingungskurve einer Schallwelle wird mit dem Begriff Amplitude beschrieben. Die Schwingungsfrequenz des schwingenden Körpers bestimmt die Frequenz der Schallwelle, die in Hertz (Hz = Schwingungen pro Sekunde) angegeben wird. Ein Ton enthält definitionsgemäß nur eine einzige Frequenz. Ein Geräusch dagegen enthält viele regellos zusammengesetzte Frequenzanteile. Die Hörbarkeit eines Geräusches hängt vom Schalldruckpegel und von der Frequenz ab. Der normale Hörbereich eines Erwachsenen liegt zwischen 20Hz und etwa 16kHz, die größte Hörempfindlichkeit liegt bei 2 – 5kHz. Bei niedrigeren und höheren Frequenzen benötigt man einen höheren Schalldruckpegel (dB) um Hörempfindungen auszulösen. Sehr tiefe Frequenzen (Infraschall) und sehr hohe Frequenzen (Ultraschall) sind für den Menschen - im Gegensatz zu einigen Tieren - unhörbar.

2.2 Vorstellung der Atem- und Nebengeräusche

2.2.1 Die Atem- und Nebengeräusche

Der französische Arzt und Pionier der Auskultation Laennec nutzte verwandtklingende Geräusche, um die Charakteristika der Lungengeräusche zu verdeutlichen. Seine Einteilung der Lungengeräusche in verschiedene Kategorien hat bis in unsere Zeit ihren Stellenwert behalten. 1976 traf sich die International Lung Sound Association (ILSA), um eine einheitliche Nomenklatur vorzuschlagen. Im Jahr 2000 erschien eine Empfehlung mehrerer europäischer Arbeitsge-

meinschaften zur Standardisierung von Bezeichnungen und Techniken in der digitalisierten Analysierung von Atemgeräuschen¹². Nach der neuen Nomenklatur werden grundlegend Atemgeräusche und Nebengeräusche unterschieden. Eine tabellarische Übersicht der Atem- und Nebengeräusche ist in Tab. 2.2.1 gezeigt. Zu den Atemgeräuschen gehört die Normal-, Tracheal- und Bronchialatmung. Die Nebengeräusche werden weiter unterteilt in kontinuierliche und diskontinuierliche. Zu den kontinuierlichen zählen die Nebengeräusche, die länger als 100ms andauern: Wheezing (Giemen), Rhonchi (Brummen) und Stridor. Zu den diskontinuierlichen Nebengeräuschen werden die fine Crackles (feinblasiges Rasseln) und die coarse Crackles (grobblasiges Rasseln) gerechnet, die weniger als 100ms andauern.

2.2.2 Atemgeräusche

Normales Atemgeräusch

Das Geräusch, welches über dem Thorax einer gesunden Person gehört wird, wird als "normales Atemgeräusch" bezeichnet. Es wird in den großen Luftwegen erzeugt und durch die Lunge zur Thoraxwand übertragen, welche wie ein Tief-Pass-Filter wirkt. Das resultierende Geräusch hat ein Frequenzspektrum in einem Bereich zwischen 100 – 1000Hz, mit einem Hauptanteil zwischen 100 – 200Hz⁴². Dabei sind die pulmonalen Geräusche im Bereich unterhalb 100Hz mit muskulären und kardialen Geräuschen gemischt und zum Teil nur schwer von ihnen zu unterscheiden⁴¹. Kraman et al. fanden heraus, dass unterhalb von 50Hz keine eindeutige Differenzierung der Atemgeräusche mehr möglich ist²⁶. Laennec beschrieb das normale Atemgeräusch als "ein deutliches Murmeln, entsprechend dem Atemfluß aus und in die Zellen". Lange Zeit dachte man, das Geräusch entstünde in den Alveolen, bzw. Vesiceln. Daraus leitete sich der früher verwendete Begriff des "vesiculären Atemgeräusches" ab. Durch neu entwickelte Methoden der Geräuschanalyse konnten die Mechanismen der Geräuschenstehung genauer erforscht werden. Heute wird allgemein angenommen, dass der inspiratorische Anteil des Geräusches in den Lobär- und Segmentbronchien seinen Ursprung hat, während das expiratorisch zu hörende Geräusch in den oberen Atemwegen entsteht¹⁴. Als Voraussetzung für eine Geräuschenstehung werden Luftströmungen und daraus resultierende Turbulenzen angesehen. Diese werden entweder durch eine plötzliche Richtungsänderung des Luftstroms, durch Oberflächenunebenheiten oder eine

Atemgeräusche	Mechanismen	Ursprung	Akustische Merkmale	Relevanz
Normale Geräusche				
<ul style="list-style-type: none"> • Normales Lungengeräusch 	Turbulenter Atemflußwirbel, unbekannte Mechanismen	Zentrale Atemwege (expiratorisch), Lobär- u. Segmentbronchien (inspiratorisch)	< 0.1 ... 1 kHz	Regionale Ventilation, Bronchusdurchschnitt
<ul style="list-style-type: none"> • Normales tracheales Geräusch 	Turbulenter Atemfluß, prallt an die Atemwegswände	Pharynx, Larynx, Trachea, große Bronchien	< 0.1 ... 3 kHz	Beschaffenheit der Oberen Atemwege
Nebengeräusche				
<ul style="list-style-type: none"> • Wheeze 	Flattern der Bronchialwände, Verwirbelungen	Zentrale und tiefere Bronchien	< 0.1 ... 1 kHz Dauer: > 100 ms	Bronchokonstriktion, Atemfluß-Beschränkung
<ul style="list-style-type: none"> • Rhonchus 	Ruptur flüssiger Membranen, Vibrationen der Bronchialwand	Größere Bronchien	< 0.3 kHz Dauer: > 100 ms	Sekretionen, patholog. Zusammenfall der Bronchialwände
<ul style="list-style-type: none"> • Crackle 	Relaxation der Bronchialwand	Zentrale und tiefere Bronchien	Dauer: > 20 ms	Atemwegsverengung, Sekretionen

Tabelle 2.1: Einteilung respiratorischer Geräusche⁴¹.

Einengung des Bronchialsystems bei starkem Atemfluss hervorgerufen¹⁵. Der Begriff des “vesiculären Atemgeräusches“ sollte heutzutage nach Meinung der International Lung Sound Association nicht mehr verwendet werden, da in den Alveolen (“Vesiceln“) keine Luftströmung existiert, in diesen Bereichen also kein Geräusch mehr erzeugt werden kann. Um die Schallweiterleitung im Lungengewebe besser zu verstehen wurde das Filterverhalten des Lungengewebes untersucht. Böhme et al. untersuchten das Durchlassverhalten des Lungengewebes auf niederfrequenten Schall⁴⁻⁸. Sie fanden eine Tiefpassfilterfunktion der Lunge mit einer Grenzfrequenz von ungefähr 400Hz. Dies bedeutet, dass Frequenzen oberhalb dieser Grenzfrequenz (cut-off-Frequenz) aus dem Spektrum gefiltert werden. Sie fanden auch eine Abhängigkeit der Cut-off-Frequenz vom Zustand des Lungengewebes. Bei vermehrter Luftansammlung und daraus folgender verminderter Dichte des Lungengewebes, z.B. beim Emphysem, kommt es zu einer eingeschränkten Schallweiterleitung und damit zu einem stärkeren Abfall der Amplituden. Dies entspricht einem Absinken der Cut-off-Frequenz. Kommt es hingegen zu einer Zunahme der Lungengewebisdichte, z.B. bei einem pneumonischen Infiltrat, so wird der Schall besser geleitet und es resultiert ein Amplitudenanstieg bei höheren Frequenzen.

Die Frequenzverteilung der Lungengeräusche variiert zwischen einzelnen Personen und dem Ort der Aufnahme, die Lautstärke variiert mit dem Atemfluss^{16,27,51}. Nairn und Turner-Warwick entdeckten, dass es eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Ventilation und der Amplitude der Lungengeräusche gibt und sie folgerten, dass eine verminderte Ventilation mit herabgesetzten Amplituden einhergeht³⁶. Das normale Atemgeräusch variiert mit dem Ort, an dem es gehört wird. O’Donnell und Kraman entwickelten für die Thoraxwand Orientierungskarten, die in 2 cm große Felder unterteilt sind, um die räumlichen Unterschiede des inspiratorischen Geräusches bestimmen zu können³⁸. Sie fanden einen deutlichen Anstieg der Geräuschamplitude von der Lungenspitze zu den basalen Lungenabschnitten hin und weiterhin Unterschiede zwischen rechter und linker Lunge. Auch die Körpergröße beeinflusst die Lungengeräusche. Kinder haben ein anderes Lungengeräusch als Erwachsene, was hauptsächlich durch die Schallübertragung durch kleinere Lungen und dünnere Brustwände bedingt ist. Laennec führte den Begriff des “puerilen Atemgeräusches“ ein, dies bezog sich in erster Linie auf die stärkere Intensität des Atemgeräusches¹¹. Akustische Messungen haben gezeigt, dass es bei

gesunden Säuglingen zu höheren Medianfrequenzen kommt als bei älteren Kindern und Erwachsenen^{22,23}.

Das tracheale Atemgeräusch

Das tracheale Atemgeräusch entsteht durch Luftturbulenzen in den oberen Atemwegen. Bedingt durch den fehlenden Tiefpass-Filter der Thoraxwand und des Lungengewebes sind über der Trachea Frequenzen von weniger als 100Hz bis weit über 1500Hz auskultierbar^{16,17}. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem trachealen Atemgeräusch und dem Atemfluss. Lessard und Wong fanden einen linearen Anstieg der Hauptfrequenzen trachealer Geräusche bis zu einem Atemfluss von 0,75L/s²⁹. Das Frequenzspektrum der Atemgeräusche variiert zwischen verschiedenen Personen, bei ein und derselben Person ist es aber reproduzierbar. Dies zeigt den Einfluss der individuellen anatomischen Verhältnisse der Atemwege auf die Geräusch-Entstehung⁴³.

Bronchialatmung

Das bronchiale Atemgeräusch ähnelt vom Frequenzmuster her dem trachealen Atemgeräusch³⁵. Im Unterschied zum trachealen Atemgeräusch, welches in den oberen Atemwegen, Larynx und Pharynx entsteht, hat das bronchiale Atemgeräusch jedoch in den Bronchien mit einem Durchmesser von mehr als 4 mm seinen Ursprung³⁰. Diese Geräusche sind physiologisch und können über den großen Atemwegen auskultiert werden. Bei einer Verdichtung des Lungenparenchyms und damit einem Verlust der oben erwähnten Tief-pass-Filter-Funktion³³ ist der charakteristische größere Anteil höherer Frequenzen in der Expiration auch in der Peripherie als pathologisches Geräusch hörbar¹⁴. Häufige Ursachen der Bronchialatmung sind die Pneumonie und ein Pleuraerguss. In seltenen Fällen können auch invasive Tumoren ein bronchiales Atemgeräusch verursachen. Auch das Atmen von Neugeborenen klingt wie ein Bronchialatmen, man spricht in diesem Fall auch von dem puerilen Atemgeräusch.

2.2.3 Nebengeräusche

Unabhängig von den Atemgeräuschen kommen die Nebengeräusche vor. Häufig sind sie hinweisend auf pathologische Prozesse innerhalb des Respirationstrak-

tes. Unterteilt werden sie nach der Nomenklatur der ILSA in kontinuierliche und diskontinuierliche Nebengeräusche.

Kontinuierliche Nebengeräusche

Die kontinuierlichen Nebengeräusche zeichnen sich durch ihre - im Vergleich zu den diskontinuierlichen Rasselgeräuschen - verlängerte Dauer aus. Sie sind typischerweise länger als 80-100 Millisekunden, liegen im Frequenzbereich von 100 bis weit über 1000Hz und besitzen musikalischen Charakter. Unterteilt werden sie in Wheezing (Giemen), Rhonchi (Brummen) und Stridor.

Wheezing und Rhonchi

Nach Definition der ERS (European Respiratory Society) ist das Wheezing-Geräusch länger als 100 ms⁵², die ATS (American Thoracic Society) gibt eine Mindestdauer von 250ms an. Es ist ein musikalisches Geräusch, die Frequenzen reichen von weniger als 100 Hz bis zu mehr als 1000 Hz. In der graphischen Darstellung von Abb. 2.1 werden diese unter Expiration durch hohe Amplituden bei niedrigen Frequenzen im Spektrum sichtbar.

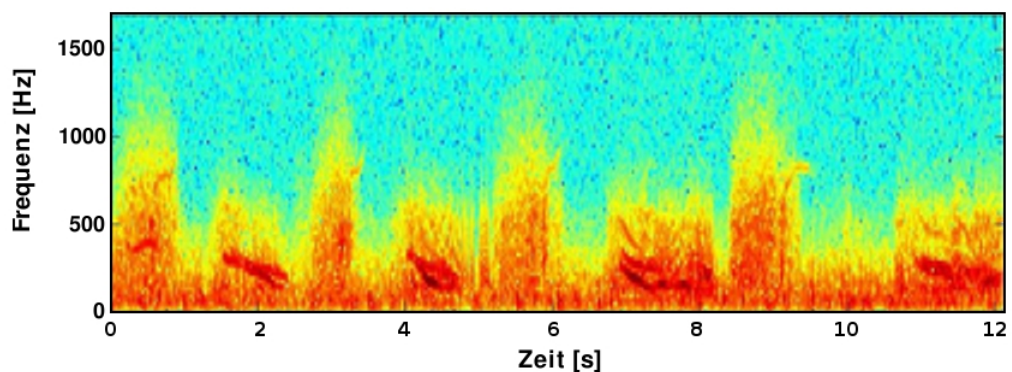


Abbildung 2.1: Zeitaufgelöstes Spektrum für 4 Atemzüge (rot: hohe Amplitude). Dunkelrot werden bei Expiration (z.B. $t = 1.5 - 2.3$ s) die Frequenzanteile des Wheezing sichtbar.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung von Wheezes führen, sind noch nicht eindeutig geklärt. Atemwegssekrete spielen eine Rolle, das Flattern der Atemwege scheint aber bedeutsamer zu sein. Grotberg und Gavriely entwickelten ein Modell, in dem die Geräusche durch das Flattern der Atemwege

entstehen: bei leicht kollabierbaren Wänden kommt es zu Oszillationen, wenn die Geschwindigkeit des Atemflusses einen kritischen Wert erreicht hat²⁰. Dieses Modell zeigt, dass Wheezes immer in Verbindung mit eingeschränktem Atemfluss auftreten, eingeschränkter Atemfluss aber nicht notwendigerweise mit Wheezes. Das Modell beinhaltet auch, dass Faktoren wie die Wanddicke, die Flexibilität und die Längsspannung der Bronchien die Frequenzen der Wheezes beeinflussen.

Schon lange wird versucht, einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wheezing und dem Schweregrade der Bronchialobstruktion zu ermitteln. Dabei versprechen ständige Fortschritte in der Computer-Technik und verbesserte Methoden zur Erkennung von Sound-Mustern weitere Erkenntnisse. Yong et al. verglichen in ihrer Studie die Aussagekraft von Wheezing gegenüber der Oximetrie als Messparameter während bronchialer Provokationen bei Vorschulkindern⁵⁵. Er kommt zu dem Ergebnis, dass bei kleinen Kindern die Kombination von trachealer/thorakaler Auskultation mit der Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung eine sensitive und eine relativ sichere Methode zur Beurteilung der bronchialen Reaktion bei Provokationen ist. Bei 39 Kindern unter 4 Jahren wurden insgesamt 72 Methacholin-induzierte Provokationen durchgeführt, dabei wurden die Kindern mittels Sensoren auskultiert und die Sauerstoffsättigung wurde gemessen. Abbruchkriterien für die bronchiale Provokation war das Auftreten von Wheezing oder ein Abfall der O₂-Sättigung unter 91%. 56 (75%) Provokationen wurden abgebrochen, da Wheezing auftrat, 7 (10%) wegen abfallender Sauerstoffsättigung, bei 9 (12%) traten beide Parameter auf. Ähnlich äußern sich Sanchez et al. in ihrer Studie und sehen in der Lungengeräuschanalyse ebenfalls eine Möglichkeit in der Beobachtung und der Erfassung der bronchialen Reaktion bei Kindern⁴⁵. Sie untersuchten 40 asthmatische und 40 gesunde Kinder mittels einer Methacholin-induzierten Provokation. Der Test wurde beendet, wenn die Höchstdosis von 8 mg Methacholin erreicht wurde oder es zu einem Abfall der transcutan gemessenen Sauerstoffsättigung von mehr als 20% kam. Die Lungengeräusche wurden auch in dieser Studie mit Sensoren aufgenommen. Die Autoren beobachteten eine Zunahme der tiefen Frequenzen (100 – 200 Hz) und eine Abnahme der höheren Frequenzen (400 – 4000 Hz) bei den Kindern, die mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung reagierten.

Auch Purohit et al. führten bei Kindern eine Methacholin-induzierte Provokation durch⁴⁴. Die 54 Kinder in seiner Studie wurden während der Provokation von zwei

unabhängigen Untersuchern mittels spezieller Stethoskope auskultiert. Von den 27 Kindern, die einen Abfall des FEV1-Wertes von mehr als 20% entwickelten, war bei 12 Kindern Wheezing auskultierbar, bei 11 Kindern konnte eine isolierte Verminderung der BSI (Breath sound intensity) festgestellt werden. Bei 20 Kindern war im Verlauf der Provokation entweder Wheezing oder eine BSI-Minderung hörbar. Nur bei 4 Kindern ergab die Auskultation einen normalen Befund. Gekoppelt an die Spirometrie wird das Auftreten von Wheezing bzw. die Minderung der BSI als ein dem FEV1-Wert gleichzusetzender Parameter zur Beurteilung der bronchialen Hyperreagibilität gesehen. Auch Pasterkamp et al. untersuchten die Korrelation zwischen objektiven Anzeichen der Obstruktion und der Intensität des Atemgeräusches (BSI)⁴¹. Atemgeräusche wurden gleichzeitig an 8 Stellen an der Brust und an der Trachea während Provokation aufgenommen. Eine Verengung der Atemwege war von Veränderungen der Atemgeräusche begleitet, mit einem verminderten Anteil der niedrigeren Frequenzen während der Inspiration und einem steigendem Anteil der höheren Frequenzen während der Expiration. Diese Veränderungen zeigten sich bereits bei einem Absinken des FEV1-Wertes um weniger als 10% vom Ausgangswert und waren voll reversibel nach Inhalation mit Salbutamol. Die trachealen Geräusche waren nicht konstant mitbetroffen, ähnlich wie Beobachtungen von Spence et al.⁵³.

In einer Untersuchung von Marini et al. bei Patienten mit COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) und Asthma bronchiale war hochfrequentes Wheezing während Normalatmung vorwiegend bei FEV1 – Werten $< 40\%$ zu finden³¹. Es gab jedoch auch Wheezing-Ereignisse bei nur leichtgradig erniedrigten FEV1-Werten. Andere Autoren konnten ebenfalls eine Variabilität des Obstruktionsschweregrades beim Auftreten von Wheezing feststellen. Allen Studien gemeinsam ist aber eine Zunahme der Häufigkeit und Ausprägung von Wheezing bei steigender bronchialer Obstruktion, trotz großer Variabilität der Wheezing-Schwellen. Spence et al. konnten bei 5 von 8 Asthmatikern unter Methacholinprovokation Wheezing nachweisen, die FEV1-Werte lagen zwischen 44,0% und 73,0%⁵⁴. In- und expiratorisches Wheezing wird vorwiegend bei schwergradiger, expiratorisches Wheezing ausschließlich bei leichter Atemwegsobstruktion gefunden. Lungenfunktionsanalytisch geht biphasisches Wheezing mit deutlich niedrigeren expiratorischen Spitzenflüssen (PEF) einher als ausschließlich expiratorisches Wheezing. Shims und Williams wiesen in ihrer Studie nach, dass bei 60 von 69 Patien-

ten mit Asthma bronchiale und PEF – Werten $< 30\%$ sowohl ex- als auch inspiratorisches Wheezing auftrat⁵⁰. Unter massiv forcierter Expiration ist bei den meisten Menschen Wheezing auslösbar². Spontanes Wheezing während der Inspiration findet sich häufig bei Patienten mit Asthma - bei gesunden Menschen tritt dies nicht auf, auch nicht während forcierter Manöver^{46,50}. Eine reversible Zunahme der expiratorischen Lungengeräusch-Intensität wurde von Schreuer et al. während allergen-induzierten, frühen und späten asthmatischen Antworten bei Erwachsenen beobachtet⁴⁹. Er fand veränderte Lungengeräusche bemerkenswerter Weise ebenfalls bei Asthma-Patienten mit normaler Lungenfunktion⁴⁷. Die Mechanismen der Veränderungen der normalen Atemgeräusche während Atemwegsverengungen sind unklar. Änderungen in regionalen Luftfluß-Mustern⁴⁸ und der Effekt weniger elastischerer Atemwege auf die Geräuschübertragung niedriger Frequenzen³⁹ wird als Erklärung für die beobachteten Veränderungen in den Geräuschspektren diskutiert. Wahrscheinlich induziert die allergische Entzündung in den Atemwegen bestimmte Veränderungen in der Mukosa und in der Submukosa, was wiederum die Dynamik des Atemflusses verändert.

Stridor

Stridor ergibt sich aus dynamischer Obstruktionen im Larynx oder Trachea. Das Geräusch ist meistens schon ohne Stethoskop am Patienten hörbar, erfahrene Untersucher können sogar den Ursprung des Geräusches erkennen: supraglottisch, glottisch, subglottisch oder tracheal⁹. Ausdrücke bekannter Geräusche wurden herangezogen, um die unterschiedlichen Eindrücke zu beschreiben: “Glucken eines Truthahns“, “Wispern einer Schlange“ oder “Nebelhorn“. Inspiratorischer Stridor tritt gewöhnlich auf, wenn er extrathorakal bedingt ist. Expiratorischer Stridor tritt auf, wenn die Ursachen intrathorakal liegen. In beiden Phasen kann er auftreten, wenn die Obstruktion fixiert ist. Supraglottischer Stridor entsteht, wenn die aryepiglottische Falte an dem Lumen der Atemwege während der Inspiration saugt. Glottischer Stridor ist hauptsächlich durch eine Lähmung der Stimmbänder bedingt. Häufig kommt es bei Säuglingen und Babies zu Stridor, da die anatomischen Verhältnisse im supraglottischen Bereich noch sehr klein sind. Meistens tritt Stridor begleitend mit Entzündungen (Laryngitis) auf. Stridor ist normalerweise durch eine prominente Spitze (Peak) bei etwa 1000 Hz im Frequenzspektrum gekennzeichnet, abhängig von der Krankheit, der Seite der Obstruktion,

dem Atemfluss und dem Atemvolumen. Der Pitch (die Tonlage) ist bei fixierten Obstruktionen konstant, bei dynamischen Obstruktionen (z.B. Laryngomalazie) kommt es dahingegen zu einer Modulation der Frequenz.

Diskontinuierliche Nebengeräusche

Die diskontinuierlichen Nebengeräusche sind durch ihre kurze Dauer unter 20ms charakterisiert. Zu ihnen werden die Rasselgeräusche gezählt.

Rasselgeräusche (Crackles)

Rasselgeräusche werden unterteilt in fein- und grobblasige Rasselgeräusche (coarse und fine crackles). Das Frequenzspektrum ist groß, mit Frequenzen von 100Hz bis über 2000Hz¹⁶. Das Geräusch wird als explosionsartig beschrieben. Bei vielen pathophysiologischen Veränderungen des Lungengewebes lassen sich Rasselgeräusche finden und können als diagnostisches Kriterium genutzt werden. So sind bei Lungenfibrose vornehmlich in der Inspiration feine Rasselgeräusche hörbar. Grobblasige treten bei Obstruktionen, bei Asbestose, Lungenödem, Bronchiektasien, Bronchiolitis und bei Pneumonien auf. Forgacs stellte die These auf, dass Crackles durch das plötzliche Öffnen verschlossener Atemwege entstehen¹³. Nath und Capel entdeckten bei sechs Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rasselgeräuschen, dem transpulmonalen Druck und dem eingeatmeten Volumen³⁷. Dies unterstützt die Behauptung, dass Rasselgeräusche durch das explosionsartige Öffnen kleiner Atemwege, besonders derer, die nahe der Oberfläche liegen, verursacht werden. Als Entstehungsursache der grobblasigen Rasselgeräusche werden Luftbläschen im Sekret verantwortlich gemacht⁴¹.

2.3 Asthma bronchiale

Nach internationaler Definition handelt es sich bei Asthma bronchiale um eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege. Charakteristisch ist eine anfallsweise auftretende Dyspnoe, häufig in Verbindung mit Allergien. Hustenattacken, eine reversible lungenfunktionelle Bronchokonstriktion, eine bronchiale Hyperreagibilität und eine definierte Entzündung mit pathologischen strukturellen

Umbauprozessen der Atemwege zeichnen das Krankheitsbild aus³. Die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität ist häufig schon im Frühstadium und auch im beschwerdefreien Intervall nachweisbar und ist somit ein wesentlicher Bestandteil in der Genese und in der Diagnostik des Asthma bronchiale. Definiert ist die bronchiale Hyperreagibilität durch eine pathologisch gesteigerte konstriktorische Reaktion der Atemwege auf chemische, physikalische und pharmakologische Reize, die normalerweise unterschwellig sind und keine signifikante Reaktion auslösen. Ein weltweiter Trend zur Zunahme der Prävalenz des Asthma bronchiale ist zu beobachten, 5% der Erwachsenen und 10% der Kindern sind betroffen. Die Geschlechterverteilung zeigt ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2 : 1. Die höchsten Prävalenzen liegen in Schottland und Neuseeland, niedrigere Prävalenzen zeigen sich in Osteuropa und Asien. Das allergische Asthma beginnt überwiegend im Kindesalter, das nichtallergische Asthma tritt erst im mittleren Alter auf (> 40 J.). Häufigkeitsverteilung der einzelnen Asthmaformen: Je 10% der erwachsenen Asthmatiker leiden an reinem extrinsischem bzw. intrinsischem Asthma, 80% an Mischformen aus beiden. Im Alter > 45 Jahre ist das Infektasthma am häufigsten, bei Kindern und im jugendlichen Alter überwiegt das rein allergische Asthma²¹.

Es wird zwischen dem allergischen (extrinsischen) und dem nicht-allergischen (intrinsischen) Asthma unterschieden. Letzteres kann durch respiratorische Infekte, bestimmte Analgetika (z.B. Aspirin), toxisch oder irritativ wirkende Stoffe, gastroösophagealen Reflux, Atmen kalter Luft oder durch Anstrengung ausgelöst werden. Auch genetische Faktoren sind maßgeblich beteiligt, die atopischen Krankheiten (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und atopisches Ekzem) sind durch eine polygen vererbte Anlage zur überschießenden IgE-Bildung charakterisiert.

Die genetische Anlage und exogene Auslöser (Allergene, Infekte) führen zur Entzündung der Bronchialschleimhaut, wobei Mastzellen, T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle spielen. Bei allen Asthmatikern findet sich am Beginn und im weiteren Verlauf der Erkrankung eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität. Bei 15% der erwachsenen Bevölkerung lässt sich im Methacholin-Provokationstest eine Überempfindlichkeit der Atemwege nachweisen, aber nur 5% leiden an manifestem Asthma. Die Limitierung des Atemflusses wird durch die akute Bronchokonstriktion, durch ein Ödem und Schwellung der Schleimhaut, die Verlegung der Atemwege durch hochvisköses Sekret und durch einen bindegewebigen Umbau der Atemwege verursacht³. Bei der Patho-

genese des allergischen Asthmas spielt die IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion (Typ I) die entscheidende Rolle. IgE löst in Wechselwirkung mit spezifischen Allergenen die Degranulation von Mastzellen aus mit Freisetzung von Mediatorstoffen wie Histamin, ECF-A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis), Leukotrienen und Bradykinin. Diese Mediatorstoffe bewirken eine endobronchiale Obstruktion. Asthmatische Beschwerden können auf bestimmte Jahreszeiten beschränkt, ohne Zuordnung zu bestimmten Jahreszeiten oder ganzjährig auftreten. Leitsymptom ist die anfallsweise auftretende Atemnot unter dem Bild des in- und expiratorischen Wheezings.

Der Patient sitzt im Anfall typischerweise aufrecht, unter Zuhilfenahme der Atemhilfsmuskulatur. Das Expirium ist deutlich verlängert. Quälender Hustenreiz ist ein Frühsymptom eines hyperreagiblen Bronchialsystems. Auskultatorisch imponieren kontinuierliche Nebengeräusche wie Wheezing (Giemen) und Brummen. Bei einer ausgeprägten Spastik mit folgender Lungenüberblähung oder einem Emphysem kann es allerdings auch zu dem Phänomen der "silent lung" kommen, hierbei sind keinerlei Atemgeräusche mehr auskultierbar. Laborchemisch läßt sich beim allergischen Asthma ein erhöhtes IgE nachweisen, eventuell auch eine Eosinophilie und ein erhöhtes ECP (eosinophilic cationic protein) im Blut und im Sputum. Beim nicht-allergischen Asthma findet man eventuell eine Leukozytose und ein erhöhtes CRP sowie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Die Lungenfunktion zeigt im Falle der Obstruktion einen verminderten FEV1-Wert (Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde), PEF-Wert (peak expiratory flow rate) und MEF50-Wert (maximaler expiratorischer Flow bei 50% der forcierten Vitalkapazität). Nach Inhalation eines β_2 -Agonisten kommt es zur Broncholyse mit einem Anstieg des FEV1 um mindestens 20%. Auch der Atemwiderstand erhöht sich, ab einem Widerstand von 0,45kPa/l/s verspürt der Patient Luftnot. Als Beurteilungskriterium für den pathologisch erhöhten Atemwegwiderstand gilt folgende Einteilung:

Normal	$< 0,35 \text{ kPa} \cdot \text{s/l}$
Leicht erhöht	$0,35 - 0,5 \text{ kPa} \cdot \text{s/l}$
Mittelgradig erhöht	$0,5 - 1,0 \text{ kPa} \cdot \text{s/l}$
Schwer erhöht	$1,0 \text{ kPa} \cdot \text{s/l}$

Tabelle 2.2: Schweregradeinteilung des Atemwegwiderstandes

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin teilt das chronische Asthma bronchiale in 4 Schweregrade ein:

Grad	Symptomatik	Lungenfunktion
1. Intermittierend	Intermittierende Symptome am Tag (< 1x/Woche); nächtliche Asthmasymptome (< 2x/Monat); kurze Exazerbationen	FEV1 > 80% PEF > 80% PEF-Tagesvariabilität < 20%
2. geringgradig persistierend	1x/Woche < Symptome am Tag < 1x/Tag; nächtliche Symptomatik > 2x/Monat; Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbation	FEV1 > 80% PEF > 80% PEF-Tagesvariabilität 20 – 30%
3. mittelgradig persistierend	Tägliche Symptome, nächtliche Asthmasymptome > 1x/Woche; Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbation; täglicher Bedarf an β 2-Sympathomimetika	FEV1 60 – 80% PEF 60 – 80% PEF-Tagesvariabilität > 30%
4. schwergradig persistierend	Anhaltende Symptomatik hoher Intensität und Variabilität; häufig nächtliche Asthmasymptome; Einschränkung der körperlichen Aktivität; häufig Exazerbation	FEV1 < 60% PEF < 60% PEF-Tagesvariabilität > 30%

Tabelle 2.3: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin³.

Beim schweren akuten Asthmaanfall beträgt die Herzfrequenz definitionsgemäß mehr als 120/*min*, die Atemfrequenz mehr als 25/*min*, der Patient hat Sprechdyspnoe²¹. Zu den Diagnosekriterien zählen der Nachweis einer Bronchialobstruktion (FEV1/Vitalkapazität > 70%), die Zunahme des FEV1 um > 15% nach Inhalation von bis zu vier Hüben eines kurzwirksamen β 2-Sympathomimetikums, die FEV1-Verschlechterung nach körperlicher Belastung und die FEV1-Verbesserung nach hochdosierter Gabe eines inhalativen Glucocorticosteroids über 4 Wochen. Bei asthmatypischer Anamnese aber normaler Lungenfunktion kann der Nachweis

einer bronchialen Hyperreagibilität mittels standardisierten Provokationstests z.B. mit Methacholin oder Carbachol erbracht werden.

Die Therapie des Asthma bronchiale richtet sich nach einer 4-Stufentherapie, entsprechend der Schweregradeinteilung: Bedarfsmedikation mit kurz wirksamen β 2-Mimetika (z.B. Salbutamol) und einer Dauertherapie mit inhalativen Kortikoiden, langwirksamen β 2-Mimetika und Theophyllin (AWMF. Nationale Versorgungsleitlinien. 2006). Im Rahmen der Basisdiagnostik und der Beurteilung des Krankheitsverlaufes von Asthma bronchiale bezieht die Spirometrie bzw. die Bodyplethysmographie die wichtigste Position. Die aussagekräftigsten Aussageparameter sind hierbei der Atemwegswiderstand (R_{tot} , bzw. sR_{tot} (spezielle Resistanze)), das Intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das Fluß-Volumen-Diagramm sowie die maximale Ausatemungsgeschwindigkeit in der ersten Sekunde (FEV1). Bronchiale Provokationstest mit Methacholin oder Histamin werden zur Diagnostik eines hyperreagiblen Bronchialsystems eingesetzt. Die bronchiale Reaktion hinsichtlich der Inhalation obstruktiv wirkender Agentien wird typischerweise mittels der Spirometrie dokumentiert. Die durchzuführenden Atemmanöver der Spirometrie erfordern allerdings das Verständnis und die aktive Mitarbeit der Patienten. So stößt diese Methode beispielsweise bei kleinen Kindern an ihre Grenzen.

2.4 Bedeutung der bronchialen Provokationstests

Die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität ist ein charakteristisches Anzeichen für Asthma Bronchiale, tritt aber auch in geringerem Umfang bei der chronisch-obstruktiven Bronchitis auf. Das hyperreagible Bronchialsystem ist durch akut einsetzende Obstruktionen der Atemwege nach der Reizung mit unspezifischen physikalischen (z.B. Kälte), irritativen (z.B. Zigarettenrauch) oder pharmakodynamischen Reizen (z.B. Histamin oder Methacholin) charakterisiert. Der Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität ist vor allem dann von Bedeutung, wenn die Lungenfunktion trotz typischer Vorgeschichte keinen Hinweis auf eine obstruktive Ventilationsstörung zeigt. Die Provokationstests können nur dann vorgenommen werden, wenn der Ausgangswert vom FEV1 mindestens 80% des Sollwertes erreicht und der Atemwegswiderstand niedriger als $5 \text{ cmH}_2\text{O/l/sek}$ beträgt³⁴.

Eine positive Reaktion bei Inhalation mit einer unspezifischen bronchokonstriktorisch wirkenden Substanz (z.B. Methacholin), also ein Anstieg des spezi-

fischen Atemwegswiderstandes oder ein Abfall des maximalen Forcierten Expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV1) beweisen eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems und sind oft ein Hinweis auf Asthma bronchiale. Diese kann aber auch bei Patienten mit anderen pulmonalen Erkrankungen und sogar bei lungengesunden Patienten auftreten. Eine negative Reaktion kann darauf hinweisen, dass es sich bei den "asthmatischen" Symptomen des Patienten um andere pulmonale Störungen, wie endobronchiale Erkrankungen (z.B. Tumor) handelt. Virale Infektionen, Impffolgen, berufsbedingte Expositionen oder Pollen können ebenfalls eine bronchiale Hyperreaktivität verursachen und somit eine positive Reaktion auf Methacholin auslösen.

Allergen-induzierte Bronchokonstriktion resultiert aus einer IgE-abhängigen Ausschüttung von Mediatoren wie Histamin, Tryptase, Leukotrienen und Prostaglandin aus Mastzellen³². Diese bewirken eine Konstriktion der glatten Muskulatur. Auch Aspirin, andere nicht-steroidale Antiphlogistika, kalte Luft, Anstrengung und Irritantien können diese Konstriktion bewirken.

Kontraindikationen für einen Provokationstest sind eine bestehende deutliche Bronchialobstruktion, ein FEV1 < 70% des Sollwertes und ein spezifischer Atemwegswiderstand (sR_{tot}) > 2,5kPa/s, da dann davon auszugehen ist, dass bereits eine Obstruktion vorliegt. In diesem Fall muss ein Brochospasmodysetest durchgeführt werden. Des Weiteren darf der Provokationstest nicht durchgeführt werden, wenn Anzeichen einer akuten bronchialen Entzündung vorliegen, Hypoxie und/oder Hyperkapnie vor Provokation bestehen, bei schweren Begleiterkrankungen, die eine adäquate Behandlung bei Zwischenfällen erschweren, bei Unverständnis der Untersuchungsprozedur und Risiken seitens des Patienten, bei bestehender Schwangerschaft, bei schwerer Hypertonie und bei einem behandlungsbedürftigen Krampfleidenden¹.

Vor der Durchführung eines Provokationstestes ist zu beachten, daß der Patient medikamentös nicht in solcher Weise behandelt wurde, dass eine Reaktion während der Provokation durch die Medikamentenwirkung unterdrückt werden kann. Atemwegsinfekte können, insbesondere während der Inkubationszeit, bei einem vorher normoreaktiven Patienten zu einer vorübergehenden Hyperreagibilität führen, deshalb sollte ein solcher Test während und bis zu vier Wochen nach dem Infekt nicht durchgeführt werden³⁴.

Indikationen und Kontraindikationen für eine Provokationstestung

Indikationen für die Testung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität ²⁴	
1	anamnestisch Anfälle von Atemnot ohne klinisches oder lungenfunktion-sanalytisches Korrelat
2	Husten unklarer Genese (nach Ausschluss anderer Ursachen)
3	“inadäquate“ Atemnot unter Belastung
4	gutachterliche Fragestellungen
5	arbeitsmedizinische Fragestellungen
6	wissenschaftliche Fragestellungen
7	epidemiologische Fragestellungen

Tabelle 2.4: Indikationen für Provokationstestung (Quelle: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie)

Kontraindikationen für die Testung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität ²⁴	
1	mittelschwere Atemwegsobstruktion
2	schwere kardiale Erkrankungen, insbesondere bradykarde Rhythmusstörungen, Gebrauch von Parasymphomimetika
3	spirometrieinduzierte Obstruktion (gilt nicht für ganzkörperplethysmographische Messung)
4	Exazerbation eines Asthma bronchiale
5	schwere arterielle Hypertonie
6	Schwangerschaft

Tabelle 2.5: Kontraindikationen für Provokationstestung (Quelle: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie)

3 Fragestellung

Die Diagnostik von Lungenkrankheiten stützt sich neben der radiologischen Bildgebung vornehmlich auf die lungenfunktionsanalytischen Messungen und die Auskultation. In klinischen Studien von obstruktiven Erkrankungen wird schon lange versucht einen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Bronchialobstruktion und dem Auftreten typischer auskultatorischer Ereignisse in Form kontinuierlicher Nebengeräusche (Wheezing, Rhonchi) herzustellen. Die bislang veröffentlichten Studien zu diesem Thema beziehen sich hinsichtlich des lungenfunktionsanalytischen Parameters für die Bronchialobstruktion auf den FEV1-Wert. In unserer Studie stützten wir uns auf den sR_{tot} -Wert als lungenfunktionsanalytische Bezugsgröße für die Bronchialobstruktion, da wir als herausragenden Vorteil gegenüber der FEV1-Messung die Unabhängigkeit von der aktiven Mitarbeit des Patienten sehen.

In der vorliegenden Studie wird das Auftreten von Wheezing unter Zunahme der Bronchialobstruktion, gemessen in Form des speziellen Atemwegswiderstand sR_{tot} als lungenfunktionsanalytischen Parameter, analysiert. Die Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragen:

1. Kann Wheezing durch Verabreichung von bronchokonstriktorisch wirkenden Agentien provoziert werden?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Wheezing und bronchialer Obstruktion?
3. Gibt es einen Schwellenwert des Atemwegswiderstandes für das Auftreten von Wheezing?
4. Tritt Wheezing auch noch nach Broncholyse auf?

4 Material und Methoden

4.1 Das Patientenkollektiv

Die Patienten, bei denen eine Messung der Lungengeräusche vorgenommen wurde, waren in die Poliklinik der Inneren Medizin des Universitätsklinikum Marburg zur Asthma-Abklärung einbestellt worden und bekamen im Rahmen dieser Fragestellung unter anderem eine Provokationsmessung mit Methacholin sofern keine Kontraindikationen vorlagen (Indikationen und Kontraindikationen: siehe Tab. 2.4 und Tab. 2.5). Die anthropometrischen Angaben der Patienten wurden erfasst, zusätzlich wurden sie nach Rauchgewohnheiten und nach atopischen Erkrankungen bei sich selbst und innerhalb ihrer Familie befragt. Die Angaben wurden auf dem Protokollblatt notiert.

4.2 Provokationstestung

Zunächst werden bei dem Patienten die Ausgangswerte der Lungenfunktion mittels Spirometrie oder Bodyplethysmographie erhoben. Es folgt die Inhalation der reizenden Substanzen in Standardkonzentrationen bzw. aufsteigenden Konzentrationen (22,5 µg, 45 µg, 90 µg, 180 µg, 360 µg, 720 µg, 1440 µg), und es wird geprüft, ob und bei welcher Konzentration ein Abfall des FEV1 um mindestens 20 Prozent bzw. eine Verdopplung des Atemwiderstandes sR_{tot} in den pathologischen Bereich hinein erfolgt. Nach jeder Provokationstestung wird ein bronchialerweiterndes Spray verabreicht, unabhängig davon, ob eine Bronchialobstruktion eingetreten ist.

4.3 Das akustische Aufnahmesystem

Zur Auswertung und Aufzeichnung von Lungengeräuschen existieren bereits seit mehreren Jahren Prototypen medizintechnischer Geräte, die allerdings darauf spezialisiert sind, bestimmte Atem- oder Nebengeräusche zu erfassen. Das heißt, von dem gesamten Spektrum werden nur charakteristische Teilbereiche betrachtet. Im Rahmen vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe Lung-Sound der Philipps-Universität Marburg wurde ein System zur Aufnahme vollständiger Spektren von Lungengeräuschen entwickelt. Bewährt hat sich eine Kombination aus drei funktionellen Einheiten: Erstens die Sensoren, welche die Daten am Patienten registrieren, in unserem Fall Mikrophone und ein Atemfluss-Sensor (Pneumotachograph). Zweitens ein Verstärker und Filter zur Optimierung der relativ schwachen akustischen Signale und drittens die rechnergesteuerte Datenerfassung und Bearbeitung.

4.3.1 Sensoren

Mikrophone und Mikrofonkoppler

Die Aufnahme der Lungengeräusche erfolgte mit fünf luftgekoppelten Elektret-Mikrofonen (Sony ECM 77-Elektret Mikrofon; Sony Inc., Tokyo, Japan). Diese werden auch von anderen Arbeitsgruppen verwendet⁴⁰. Um eine möglichst gute Übertragung des Schalls vom Patienten zum Mikrofon zu erreichen, wurden - basierend auf einer Arbeit von Kraman - Koppler benutzt, die einen kegelförmigen Schallaufnahmetrichter besitzen²⁸. Die Kopplergehäuse wurden mit doppelseitigen Kleberingen auf der Haut des Patienten befestigt. Als Material für die Koppler wurde Aluminium gewählt. Voruntersuchungen innerhalb der Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass die Schallreflexionseigenschaften von Aluminium bei der gewählten Gehäuseform kaum unter denen von schwereren Metallen liegen. Zuvor benutzte, baugleiche Modelle aus Messing erwiesen sich als zu schwer für einen längeren Einsatz; es kam zur Ablösung der Kleberinge. Die Koppler und Mikrophone wurden im Fachlaboratorium 1.41 der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Braunschweig auf ihre Vergleichbarkeit hin überprüft (Zertifikat Nr. 1385, PTB 1997). Im getesteten Frequenzbereich von 50 bis 2500 Hz waren nur äußerst geringe Unterschiede festzustellen. Deshalb können die Aufnahmen der 5 Mikrophone miteinander verglichen werden. Um jedoch auch durch diese

minimalen Abweichungen keinen systematischen Fehler zu begehen, wurde die Verteilung der Mikrophone auf die Auskultationsstellen zufällig gewählt.

Der Pneumotachograph

Zur Atemfluss-Registrierung wurde eine Kombination aus einem Pneumotachographen (Jaeger, Würzburg) und einem Signal-Verstärker benutzt. Die Werte wurden dann zeitgleich auf einem Monitor - für den Patienten sichtbar - angezeigt. Dadurch bot sich die Möglichkeit der Kontrolle des Atemflusses. Zum einen für den Patienten selbst, der angewiesen war mit den Maxima seiner Atem-Flusskurve möglichst genau zwischen den Markierungslinien zu halten, die bei $\pm 1,01/\text{sec}$ und $\pm 2,01/\text{sec}$ angezeigt wurden. Zum zweiten aber auch für den Untersucher, der so die Qualität der Messung des Luftflusses objektiv beurteilen konnte. Zu jeder Messung wurde eine Kalibrierungsmessung durchgeführt, bei der ein definiertes Volumen von 1 Liter zur Erzeugung eines Volumenflusses benutzt wurde. Diese Kalibrierung diente dazu, die Einflüsse von Temperatur und Luftdruck auf die Messeigenschaften des Pneumotachographen zu berücksichtigen. Das Flow-Signal wurde weiterhin zur Einteilung der Atemphasen in Inspiration und Expiration verwendet.

4.3.2 Verstärker und Filtereinheit

Sowohl die Mikrophone als auch der Pneumotachograph wurden an eine Filter-Verstärkereinheit angeschlossen, Es waren für jeden Mikrophonkanal jeweils eine Hochpass- (GEPAmbH HP- MF-01-48-B) sowie eine Tiefpass-Filterkarte (GEPAmbH TP-MF-01-48-B) so kombiniert, dass sie zusammen als Bandpassfilter fungierten. Die Grenzfrequenzen der Filter wurden so gewählt, dass das passierende Frequenzband zwischen 60Hz und 2100Hz liegt. Damit wird gewährleistet, daß die Atemgeräusche, die bei physiologischer Atmung durchschnittlich im Frequenzbereich zwischen 75Hz und 400Hz liegen¹⁷, aber auch die bronchialen Atemgeräusche, die durch Frequenzen bis zu 1800Hz charakterisiert sind¹⁰, erfasst werden. Die untere Grenze des Bandes wurde bei 60Hz gewählt, um möglichst viele Anteile der Herzgeräusche, die verstärkt unterhalb dieser Frequenz liegen sowie das Störsignal der 50Hz Stromversorgung herauszufiltern, dabei aber möglichst wenig Information zu verlieren. Die obere Grenze ergibt sich aus dem Abtasttheorem, welches besagt, dass die höchstmögliche darstellbare Frequenz bei der Digitalisierung von analogen Signalen nicht größer als die halbe Abtastrate sein kann. Die Abtastrate

beträgt in unserem Fall 5512 Hz. Werden höhere Frequenzen als die doppelte Abtastrate nicht heraus gefiltert, so kommt es zu sogenannten aliasing-Effekten.

4.3.3 Der Messrechner und der A/D-Wandler

Die gefilterten und verstärkten, analogen Ausgangssignale wurden von einer Analog-Digital-Wandlerkarte in binäre Daten gewandelt. (DAQ-Card National Instruments, USA, 16bit, 5512Hz). Eine Abtastrate über 5000Hz ist wichtig, da zur korrekten Digitalisierung eine Abtastrate benötigt wird, die mindestens doppelt so hoch ist wie die größte interessierende Frequenz (Nyquist Theorem). Die digitalisierten Daten aller fünf Kanäle wurden zur weiteren Bearbeitung auf der Festplatte des Messrechners abgespeichert.

4.4 Der Messablauf

4.4.1 Ablauf der Provokationsmessungen

Nach einer Ausgangs-Lungenfunktionsmessung ohne jegliche Medikation inhalierten die Patienten anfangs Natrium-Chlorid Lösung, anschließend steigende Konzentrationen des bronchokonstriktorisches Agens: 22,5 – 45 – 90 – 180 – 360 – 720 – 1440 μg Methacholin. Nach jeder Inhalation wurde nach 2 Minuten eine Spirometrie durchgeführt und der FEV₁-, der Peak-flow- (PEF) und der sR_{tot}-Wert ermittelt. Anhand des Parameters des Atemwegswiderstandes sR_{tot} und R_{tot} wurde der Grad der bronchialen Obstruktion beurteilt. Überstieg der sR_{tot} 200% des alters- und gewichtsspezifischen Normwertes wurde die Provokation abgebrochen. Um eine Broncholyse einzuleiten, bekam jeder Patient nach Abbruch der Provokation oder nach Erreichen der höchsten Konzentration von 1440 μg Methacholin 2 Hub eines β -Sympathomimetikums (Salbutamol oder Berodual), nach 10 Minuten wurde eine Abschlusslungenfunktionsmessung durchgeführt.

4.4.2 Ablauf der Messung der Lungengeräusche

Im direkten Anschluss an jede Lungenfunktionsmessung wurde der Patient aufgefordert, seinen Oberkörper zu entkleiden und sich vor den Messrechner zu setzen, der sich im gleichen Raum der Lungenfunktionsdiagnostik befand. In aufrechter

Sitzposition bekam er 5 Mikrophone mittels doppelseitigen Klebestreifen an folgenden Auskultationsstellen angebracht: 3. und 7. Intercostalraum sowohl rechts als auch links und eines paratracheal. Der sitzende Patient bekam eine Nasenklammer aufgesetzt, er hielt den Pneumotachographen in der Hand und wurde dazu angehalten, ruhig und gleichmäßig zu atmen. Der Patient sollte laut Anweisung versuchen seine eigene Fluss-Kurve in den auf dem Monitor gezeigten Volumen-Fluss-Grenzbereich zwischen 1,0l/sec und 2,0l/sec zu halten.

Leider war es aus technischen Gründen nicht möglich, die schallisolierte Kabine der Ganzkörperpletysmographie zu nutzen, wie es in der CORSA-Studie⁵² empfohlen wurde. Obwohl auf Ruhe geachtet wurde, war es in der Umgebung der Poliklinik nicht immer möglich, optimale Aufnahmebedingungen herzustellen und einige Nebengeräusche mussten in Kauf genommen werden.

4.5 Auswertung der Daten

In unsere Auswertung haben wir die Daten derjenigen Patienten aufgenommen, die positiv auf die Methacholin-Provokation reagiert haben. Die aufgenommenen Messungen wurden in einer Datenbank gespeichert und mit dem Programm Matlab weiter verarbeitet. Jeweils vier aufeinander folgende Atemzyklen wurden ausgewählt, die von drei voneinander unabhängigen Gutachtern hinsichtlich Qualität, Hintergrundgeräuschen, Atemgeräusch, kontinuierlichen und diskontinuierlichen Nebengeräuschen und dem Atemfluss bewertet wurden. Jeder akustische Kanal wurde hierbei einzeln angehört und die graphische Darstellung betrachtet. Trat Wheezing auf, wurde es nach einem Schema hinsichtlich Häufigkeiten der Wheezing- und/oder Rhonchus-Ereignisse und der klinischen Relevanz begutachtet. Die Auswertungen wurden miteinander verglichen und eine Endvalidierung durchgeführt. Hierbei mussten mindestens zwei der drei Gutachter übereinstimmen. Für die Ausprägung wurde eine Wheezingrate wie folgt eingeführt:

0 = kein Wheezing

1 = nur ein einzelnes Wheezing-Ereignis ($\lesssim 5\%$ in 4 Atemzügen)

2 = mehrere kurze Wheezing-Ereignisse ($\lesssim 10\%$ in 4 Atemzügen)

3 = Wheezing in mehreren Atemzügen ($\sim 10 - 20\%$ in 4 Atemzügen)

4 = Wheezing in (fast) allen Atemzügen ($\sim 20 - 30\%$ in 4 Atemzügen)

5 = Wheezing in allen Atemzügen ($\sim 30 - 40\%$ in 4 Atemzügen)

6 = Wheezing in allen Atemzügen ($\gtrsim 40\%$ in 4 Atemzügen)

Die spirometrischen Ergebnisse der Lungenfunktionen sind ebenfalls dokumentiert und in die Datenbank aufgenommen worden. So konnten sie direkt mit den Ergebnissen der Lungengeräusch-Aufzeichnungen verknüpft werden.

5 Ergebnisse

5.1 Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs

Nach den beschriebenen Methoden wurden bei Patienten der Poliklinik der Inneren Medizin während unspezifischer Provokation mit Methacholin mittels akustischer Messung die Lungengeräusche untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 25 Patienten, bei denen ein Asthma bronchiale bzw. ein hyperreagibles Bronchialsystem diagnostiziert wurde. Darunter befanden sich 7 Frauen und 18 Männer. Das Alter lag im Mittel bei $43,8 \pm 18,0$ Jahren. Die gemittelte Größe der Patienten lag bei $171,5 \pm 9,4$ cm und das mittlere Gewicht bei $82,7 \pm 20,9$ kg (siehe Tab. A.1 und Tab. A.2 im Anhang). Der Body Mass Index (BMI) lag im Mittelwert bei $27,8 \pm 5,05$ kg/m². Nach Definition des BMI liegt somit bei den Patienten im Mittel eine Präadipositas vor.

5.2 Messergebnisse der Methacholinprovokation

Die 25 Patienten zeigten in der Ausgangslungenfunktion einen durchschnittlichen Atemwegswiderstand von $0,8$ kPa/1/s ($\pm 0,2$ kPa/1/s). Es lässt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich später auftretendem Wheezing, Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index feststellen. Bei allen 25 Patienten stieg der spezielle Atemwegswiderstand sR_{tot} auf mehr als 150% des Ausgangswertes, typischerweise jedoch das Doppelte des Ausgangswertes. Dabei wurde ein maximaler $sR_{tot} = 4,46$ kPa/1/s (Patient 2091) erreicht. Bei allen Patienten konnte erwartungsgemäß ein deutlicher Abfall des sR_{tot} nach Broncholyse beobachtet werden. Bei 9 von 25 untersuchten Patienten wurde Wheezing beobachtet. Bei 5 Patienten (2012, 2051, 2052, 2077 und 2082) konnte bereits vor der Provokation Wheezing bei normaler Atmung auskultiert werden, der durchschnittliche Atemwegswiderstand lag jedoch

im Normalbereich (bis $sR_{\text{tot}} \leq 0,35 \text{ kPa/1/s}$). Möglicherweise sind für die Entstehung dieser Wheezingereignisse Bronchialsekrete verantwortlich, oder es liegt eine periphere Atemwegsobstruktion vor, die durch die Messung des Atemwegswiderstandes nicht erfasst wird.

Die Ergebnisse der lungenfunktionsanalytischen Messungen und das Auftreten von Wheezing werden im Folgenden exemplarisch für einen Patienten ohne Wheezing und einen Patienten mit Wheezing vorgestellt. Im Anhang sind die Ergebnisse aller Patienten abgebildet (Abb. A.1-A.25).

In den Diagrammen wird der spezielle Atemwegswiderstand sR_{tot} (blaue Quadrate) auf der linken y-Achse und das Auftreten von Wheezing (rote Punkte) auf der rechten y-Achse über den verschiedenen Konzentrationsstufen dargestellt. Dabei erfolgte die Einteilung der Wheezingereignisse nach der in Kapitel 4.5 eingeführten Wheezingrate. Für die Konzentrationsstufen wurde folgende Codierung verwendet:

Stufe 1: Ausgangsmessung

Stufe 2: nach Inhalation mit Natrium-Chlorid Lösung

Stufe 3: nach Inhalation mit $22,5 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 4: nach Inhalation mit $45 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 5: nach Inhalation mit $90 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 6: nach Inhalation mit $180 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 7: nach Inhalation mit $360 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 8: nach Inhalation mit $720 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 9: nach Inhalation mit $1440 \mu\text{g}$ Methacholin

Stufe 10: nach Broncholyse durch Inhalation mit $\beta 2$ -Sympathomimetikum

In Abb. 5.1 ist der sR_{tot} über den Provokationsstufen und das Auftreten von Wheezing für den Patienten 2076 dargestellt. Der Patient hat in der Ausgangsmessung ohne Inhalation eines bronchokonstriktorischen Agens einen sR_{tot} von $0,9 \text{ kPa/1/s}$. Im Verlauf der Provokation steigt der sR_{tot} auf $1,9 \text{ kPa/1/s}$. Der Patient weist verglichen mit den folgenden Patienten einen sehr geringen Anstieg des sR_{tot} auf. Nach Verabreichung des $\beta 2$ -Sympathomimetikums fällt der sR_{tot} in den Bereich des Ausgangswertes zurück. Wheezing wurde während der Provokationsmessung nicht beobachtet. In Abb. 5.2 ist der sR_{tot} über den Provokationsstufen und das Auftreten von Wheezing für den Patienten 2074 dargestellt. Der Patient weist in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8 \text{ kPa/1/s}$ auf. Der sR_{tot} steigt bereits bei niedrigen Konzentrationen von Methacholin stark an. In der 6.

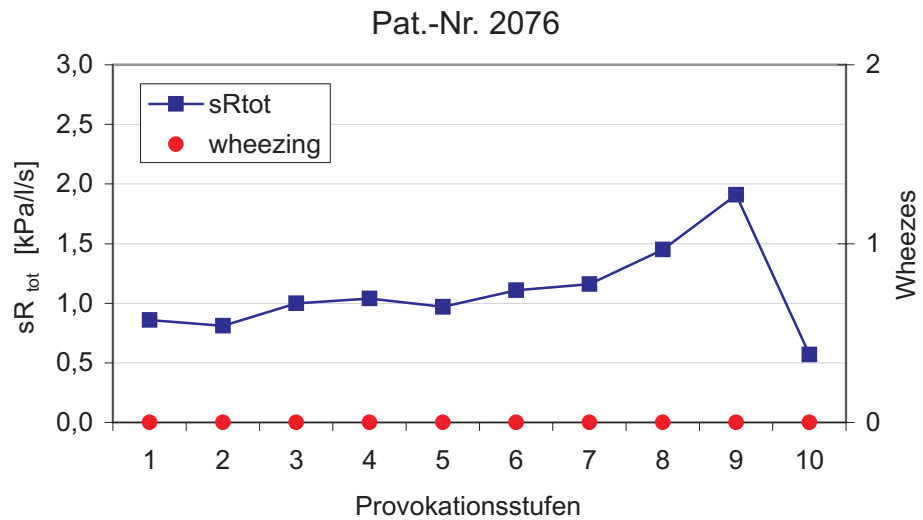


Abbildung 5.1: Verlauf der Provokationsmessung für Patient 2076. Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,9\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,9\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe. Wheezing wurde nicht beobachtet.

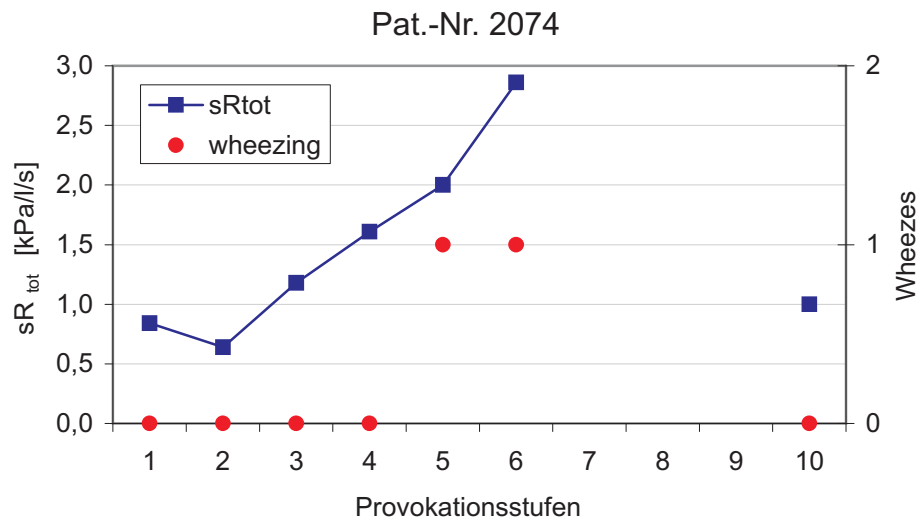


Abbildung 5.2: Verlauf der Provokationsmessung für Patient 2074. Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $2,8\text{kPa/l/s}$. Wheezing-Ereignisse treten in der 5. und 6. Provokationsstufe auf. Nach Broncholyse ist kein Wheezing mehr zu auskultieren.

Provokationsstufe wird ein sR_{tot} von 2,8kPa/1/s gemessen. Die Provokation wird daraufhin abgebrochen. In der 5. und 6. Provokationsstufe treten mehrere kurze Wheezing-Ereignisse auf. Nach Broncholyse ist der sR_{tot} wieder im Bereich der Ausgangsmessung und es ist kein Wheezing mehr auskultierbar.

5.3 Auswertung der Messergebnisse

Für Patienten, die kein Wheezing zeigten, lässt sich zusammenfassen, dass der gemittelte spezielle Atemwegswiderstand sR_{tot} bei $2,0(\pm 0,7)$ kPa/1/s liegt. Lediglich ein Patient (2091) stellt in dieser Hinsicht mit einem maximalen $sR_{\text{tot}} = 4,5$ kPa/1/s eine Ausnahme dar. In den Messdaten wird der sR_{tot} über den Provokationsklassen dargestellt, wobei ein quadratischer Zusammenhang offensichtlich wird. Da die Methacholindosierung in den einzelnen Provokationsklassen verdoppelt wird, besteht somit zwischen dem sR_{tot} und der Methacholinkonzentration ein linearer Zusammenhang. Dieser lineare Anstieg wurde mittels linearer Regression bestimmt. Für die Gruppe der Patienten, die kein Wheezing zeigten, wurde im Mittel ein Anstieg des sR_{tot} von $0,0018$ kPa/1/s/ μg Methacholin gefunden. Für die Patienten mit Wheezing zeigen diese beiden charakteristischen Werte, maximaler sR_{tot} und Anstieg des sR_{tot} , gegenüber den Patienten ohne Wheezing im Mittel deutlich höhere Werte: Der maximale sR_{tot} ist $2,8(\pm 0,8)$ kPa/1/s. Der mittlere Anstieg des sR_{tot} mit zunehmender Methacholinkonzentration liegt bei Patienten mit Wheezing bei $0,026$ kPa/1/s/ μg . Lediglich drei Patienten (2010, 2051 und 2052) befinden sich mit einem moderaten Anstieg um $0,002$ kPa/1/s/ μg in dem typischen Bereich der nicht-wheezenden Patienten. Der maximal beobachtete Anstieg ist $0,13$ kPa/1/s/ μg (Patient 2078).

Exemplarisch sind die gemessenen Werte des sR_{tot} über den Methacholinkonzentrationen für einen Patienten ohne Wheezing (2076) und mit Wheezing während Provokation (2074) in Abb. 5.3 dargestellt. Beide Patienten zeigen einen linearen Anstieg des sR_{tot} mit steigender Methacholinkonzentration.

Die Gruppe der wheezenden Patienten lässt sich weiter unterteilen in Patienten, die bereits in der Ausgangsmessung Wheezing zeigen und Patienten, bei denen Wheezing erst im Verlauf der Provokation mit Methacholin (Induziertes Wheezing) beobachtet wird. Dabei zeigt sich, dass alle Patienten, bei denen anfangs Wheezing beobachtet wurde (Patienten 2012, 2051, 2052, 2077 und 2082) auch unter Verabre-

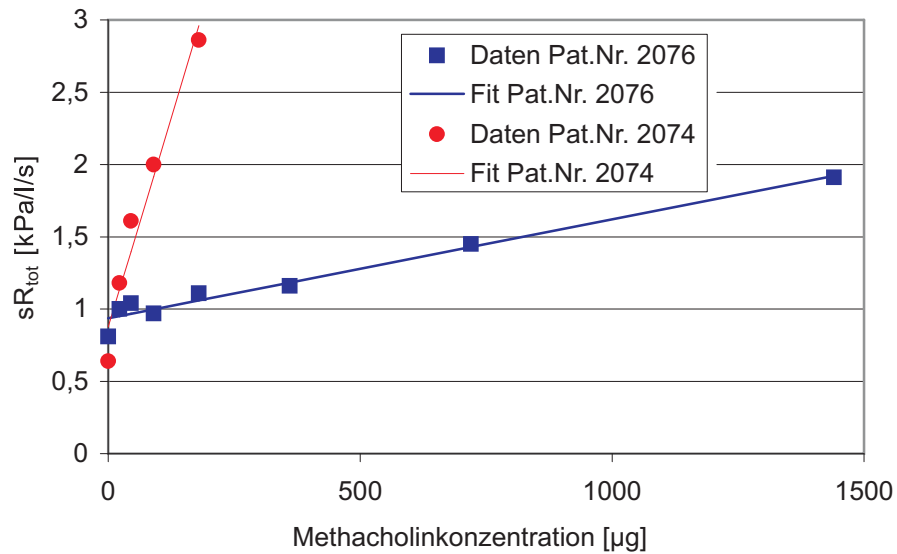


Abbildung 5.3: Exemplarische Darstellung des speziellen Atemwegwiderstandes in Abhängigkeit von der Methacholinkonzentration für zwei verschiedene Patienten (hier für Patient 2076, der kein Wheezing zeigte und Patient 2074, bei dem Wheezing beobachtet wurde)

ichung von Methacholin wheezen. Eine Ausnahme stellen hier Patient 2052 dar, bei dem Wheezing außer in der Ausgangsmessung nur bei Inhalation von NaCl-Lösung auftritt und Patient 2012, bei dem erst nach Inhalation von NaCl-Lösung Wheezing beobachtet wird. Ein Trend hinsichtlich Zu- oder Abnahme der Wheezingrate im Verlauf der Provokation ist nicht gegeben. Bei vier Patienten (2010, 2060, 2074 und 2078) wird Wheezing erst durch Inhalation von Methacholin induziert. Hier ist festzustellen, dass die Patienten ab einer individuell unterschiedlichen Dosis von Methacholin Wheezing entwickelten. Auffällig ist jedoch, dass Wheezing erst ab einem $sR_{tot} > 2,0 \text{ kPa/l/s}$ auskultierbar ist. Das heißt, alle vier Patienten mit induziertem Wheezing zeigen ein Schwellenwertverhalten, d.h. Überschreiten eines kritischen sR_{tot} , für das Auftreten von Wheezing. Ist diese Schwelle erreicht wird in den darauffolgenden Provokationsstufen bis zum Abbruch der Messung Wheezing mit gleichbleibender Wheezingrate beobachtet. In Bezug auf den maximalen sR_{tot} und den Anstieg des sR_{tot} unter Provokation lässt sich statistisch kein Unterschied zwischen Patienten mit Wheezing in der Ausgangsmessung und Patienten mit induziertem Wheezing belegen.

6 Diskussion

6.1 Hintergrund der Studie

Auf dem Gebiet der Diagnostik pulmonaler Erkrankungen ist die Analyse pathologischer Lungengeräusche seit langem Gegenstand der Forschung. Im speziellen interessierten bei bronchialer Obstruktion das Auftreten und die Ausprägung von Wheezing. Unter diesem versteht man ein charakteristisches Nebengeräusch, welches bei Auftreten einer Atemflusslimitierung und Obstruktion der Atemwege auskultierbar ist. Schon länger wird versucht Wheezing als aussagekräftigen Parameter für den Schweregrad einer Bronchialobstruktion zu identifizieren. Das Ziel ist dabei eine von lungenfunktionsanalytischen Methoden unabhängige Diagnostik zu etablieren. Bisherige Studien zeigen in dieser Hinsicht vielversprechende Ergebnisse. Als lungenfunktionsanalytischen Parameter beziehen sich die bislang veröffentlichten Studien auf den FEV1-Wert, das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde. Der FEV1 ist allerdings von der aktiven Mitarbeit des Patienten, dessen Größe, Alter und Geschlecht abhängig. Eine höhere Aussagekraft bietet die direkte Messung des Atemwegswiderstandes, welcher unter Normalatmung gemessen wird und damit von forcierten Atemmanövern des Patienten unbeeinflusst ist.

Die hier vorgestellte Studie richtet sich deshalb nach dem sR_{tot} -Wert als lungenfunktionsanalytische Bezugsgröße für die Bronchialobstruktion. Die Werte der Lungenfunktion und die Ergebnisse der Wheezing-Ereignisse unter bronchialer Obstruktion und unter Broncholyse stehen in direktem Vergleich miteinander. Damit konnten die Ergebnisse dieser Studie unabhängig von einer Kontrollgruppe erzielt werden. Durch die funktionsanalytische und die auskultatorische Messung der Patienten sowohl vor Beginn der unspezifischen Provokation, nach Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung, nach steigenden Konzentrationen von

Methacholin und nach Broncholyse mit Salbutamol wurde erreicht, dass das Patientenkollektiv die eigene Kontrollgruppe bildete.

6.2 Grundlegende Merkmale der untersuchten Patienten

In der vorgestellten Studie wurden bei Patienten der Poliklinik der Inneren Medizin im Rahmen der Asthmadiagnostik mittels unspezifischer Provokation die Lungengeräusche aufgenommen und untersucht. Dabei erfolgte die computerbasierte Datenaufnahme und Auswertung weitestgehend automatisiert. Aus dem Patientenkollektiv wurden nur Patienten mit hyperreagiblem Bronchialsystem bzw. Asthma bronchiale einer weiteren Betrachtung unterzogen und die aufgezeichneten Lungengeräusche hinsichtlich Auftreten und Ausprägung von Wheezing ausgewertet. Letztendlich bezieht sich die hier vorgestellte Studie auf ein Patientenkollektiv von 25 Personen. Die Fallzahl ist damit in der Größenordnung mit ähnlichen Studien vergleichbar. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass die statistische Signifikanz der beobachteten Ergebnisse in dem Kontext eines kleinen Patientenkollektivs zu bewerten ist. Die Gruppe der untersuchten Patienten setzt sich aus sieben Frauen und achtzehn Männern mit einer normalverteilten Altersstruktur und einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren zusammen. Größe und Gewicht der Patienten sind ebenfalls normalverteilt, auffällig ist jedoch der gemittelte Body-Mass-Index, der im Bereich der Präadipositas ($\text{BMI} = 28 \text{ kg/m}^2$) liegt.

6.3 Der spezifische Atemwegswiderstand und Wheezing unter Provokation

Unter Provokation mit Methacholin konnte erwartungsgemäß ein Anstieg des sR_{tot} beobachtet werden, wobei sich als funktionaler Zusammenhang eine lineare Abhängigkeit zwischen der Methacholinkonzentration und dem sR_{tot} ergab. Der lineare Zusammenhang ließ sich mittels linearer Regression quantifizieren und zwischen der Gruppe der nicht-wheezenden und wheezenden Patienten wurde ein signifikanter Unterschied im Anstieg des sR_{tot} festgestellt. Im statistischen Mittel ist

dieser Anstieg bei der Gruppe der spontan-wheezenen Patienten um einen Faktor zehn höher als bei der Gruppe der nicht-wheezenen Patienten. Dies deutet darauf hin, dass Patienten, die trotz normalem Atemwegswiderstand Wheezing zeigen, eine stärker ausgeprägte bronchiale Hyperreagibilität haben. Der Zusammenhang zwischen dem sR_{tot} und Wheezing fällt für die Gruppe der induziert wheezenen Patienten noch viel deutlicher auf. Der mittlere Anstieg des sR_{tot} unter Provokation ist um einen Faktor 2 noch stärker ausgeprägt als bei der Gruppe der spontan wheezenen Patienten. Besonders auffällig, auch vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl von 4 induziert wheezenen Patienten, ist, dass bei allen vier Patienten Wheezing erst ab einem $sR_{tot} > 2,0\text{kPa/l/s}$ induziert wird. Das heißt, die Patienten zeigen eindeutig ein Schwellenwertverhalten. Dabei war die Konzentration von Methacholin für das Erreichen der Schwelle individuell unterschiedlich. Ist diese Schwelle von $sR_{tot} = 2,0\text{kPa/l/s}$ überschritten, ist Wheezing auch in darauf folgenden Provokationsstufen auskultierbar. Dabei war entgegen der Erwartung kein Ansteigen der Wheezingrate zu verzeichnen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Schwellenwert gerade das Abbruchkriterium von ebenfalls $sR_{tot} = 2,0\text{kPa/l/s}$ bildete. Es ist anzunehmen, dass es zu einer Zunahme der Wheezingrate kommt, wenn über das Abbruchkriterium hinaus provoziert wird.

Als weiteres Merkmal wurde gefunden, dass der mittlere maximale sR_{tot} in der Gruppe der wheezenen Patienten deutlich erhöht ist gegenüber der Gruppe der nicht-wheezenen Patienten. Der Effekt ist statistisch signifikant allerdings nicht so stark ausgeprägt wie der Unterschied in dem Anstieg des sR_{tot} . Nach Broncholyse wird bei allen Patienten ein sR_{tot} im Bereich des Ausgangswertes gemessen, Wheezing tritt nicht mehr auf.

6.4 Ausblick

Das Auftreten von Wheezing ist ein Zeichen von bronchialer Obstruktion. Wie von Gross et al. gezeigt ist mindestens ein Lungenfunktionsparameter (MEF_{50} , R_{tot} , Tiffeneau, FEV1) pathologisch, wenn Wheezing auftritt¹⁹. Die lungenfunktionsanalytischen Messungen zur Einschätzung des Schweregrades der bronchialen Obstruktion können durch auskultatorische Untersuchungen derzeit allerdings noch nicht ersetzt werden. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen wird die relativ geringe Prävalenz dieser Studie dadurch erklärt, dass die Provokation bei Werten

von $sR_{\text{tot}} = 2,0 \text{ kPa}/1/\text{s}$ ($> 200\%$ des Ausgangswertes), bzw. mit Erreichen der maximalen Konzentration von $1440 \mu\text{g}$ Methacholin abgebrochen wurde. Dies ließ sich nicht vermeiden, da die Untersuchung nicht unter experimentellen Bedingungen durchgeführt werden konnte sondern auf ein Patientenkollektiv aus der Poliklinik der Inneren Medizin und auf Routineuntersuchungen unter Standardbedingungen angewiesen war (siehe Abbruchkriterien). Durch die Abhängigkeit an das Protokoll der funktionsanalytischen Methacholin-Provokation mussten Zeitintervalle von mehr als fünf Minuten zwischen Inhalation des bronchokonstriktorisch wirkenden Agens und Aufnahme der Lungengeräusche in Kauf genommen werden. Die Messungen konnten weder kontinuierlich während der Inhalation noch im direkten Anschluss nach Inhalation durchgeführt werden. In zukünftigen Studien sollten Messungen mit dem Ziel der kontinuierlichen Lungengeräuschaufnahme während bronchialer Provokation durchgeführt werden. Bisher veröffentlichte Studien bezüglich einem nächtlichen Lungengeräuschmonitoring beschreiben bereits vielversprechende Ergebnisse¹⁸.

7 Zusammenfassung

Einleitung

Wheezing (Giemen) stellt ein Auskultationsphänomen dar, welches bei Patienten mit bronchialer Obstruktion zu finden ist. Hinsichtlich der Erkrankungsentitäten ist vor allem das Asthma bronchiale von grösster Relevanz.

Fragestellung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, Wheezing in Abhängigkeit der Zunahme bronchialer Obstruktion zu objektivieren. Im Speziellen war die Fragestellung, ob es bei der unspezifischen Provokationstestung mit Methacholin in Abhängigkeit des Anstieges des Atemwegswiderstandes zum Auftreten von Wheezing kommt.

Material und Methoden

Bei 25 Patienten mit Asthma bronchiale bzw. hyperreagiblem Bronchialsystem, davon 7 Frauen und 18 Männer (Alter 43 ± 18 Jahre), wurde eine unspezifische Provokationstestung mit Methacholin nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie durchgeführt. Jeweils im Anschluss an die verschiedenen Titrationsstufen der Provokation wurden lungenfunktionsanalytische Messungen sowie Aufzeichnungen der Lungengeräusche durchgeführt. Die Geräusche wurden aufgezeichnet und anschliessend mit dem Lungenfunktionsstatus verglichen.

Ergebnisse

Bei 9 von 25 Patienten (36%) konnte Wheezing gefunden werden. Bei 5 Patienten war Giemen bereits in Ruhe nachzuweisen, bei 4 Patienten war diese erst unter Provokation der Fall. Nach Broncholyse war Wheezing bei keinem der 9 Patienten mehr objektivierbar. Der Schwellenwert des Atemwegswiderstandes, ab dem unter Provokation wheezing nachgewiesen werden konnte, betrug $sR_{\text{tot}} = 2,0 \text{ kPa/l/s}$. Bei den nicht wheezenden Patienten fand sich bei 8 von 16 Patienten ein Überschreiten des sR_{tot} von $2,0 \text{ kPa/l/s}$, ohne dass Wheezing auftrat. Auffällig war ein signifikant

steilerer Anstieg des Atemwegswiderstandes unter Provokation der Patienten mit Wheezing im Vergleich zu Patienten ohne Wheezing.

Diskussion

Wenngleich beidseitiges Wheezing immer als Zeichen einer bronchialen Obstruktion zu werten ist (eigene Untersuchungen), so belegt unsere Untersuchung, dass aus dem Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstandes nicht obligat auf das Auftreten von Wheezing geschlossen werden kann.

8 Summary

Introduction

Wheezing is a lung sound phenomenon observed during bronchial obstruction. Here, bronchial asthma is most relevant.

Issues

Aim of the present thesis was to detect wheezing during provoked bronchial obstruction. Further it was questioned if the occurrence of wheezing leads to higher specific airway resistance and, vice versa, if a increasing specific airway resistance leads to wheezing.

Materials and Methods

For 25 patients, 7 female and 18 male (age $43 \pm 18a$), with bronchial asthma or a hyper-responsive bronchial system methacholine provocation tests according to the guidelines of the German Society of allergology and clinical immunology were conducted. After each provocation level lung function parameters were measured. The lung sounds were recorded and subsequently the results were compared with measured lung function parameters.

Results

For 9 out of 25 patients wheezing was observed. Wheezing was found for 5 patients without provocation and for 4 patients after provocation. Non of the patients ever showed wheezing after broncholysis. The threshold of the specific airway resistance for the occurrence of wheezing is $sR_{tot} = 2.0kPa/1/s$. In the group of non-wheezing patients no wheezing was found for 8 out of 16 Patients even though the sR_{tot} did exceed $2.0kPa/1/s$. For patients with wheezing a significant steeper increase of the specific airway resistance in comparison with the group of non-wheezing patients is found.

Discussion

Although double-sided wheezing is always an indication for a bronchial obstruction (own investigations), the results presented here prove the specific airway resistance is not suited to predict the occurrence of wheezing.

Literaturverzeichnis

- [1] AWMF. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie: Durchführung bronchialer Provokationstest mit Allergenen. *Allergologie*, 25:388–397, 2002.
- [2] R. Beck and N. Gavriely. The reproducibility of forced expiratory wheezes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141:1418–1422, 1990.
- [3] R. Buhl, D. Berdel, C. Criée, A. Gillissen, P. Kardos, C. Kroegel, W. Leupold, H. Lindemann, H. Magnussen, D. Nowak, D. Pfeiffer-Kascha, K. Rabe, M. Rolke, G. Schultze-Werninghaus, H. Sitter, D. Ukena, C. Vogelmeier, T. Welte, R. Wettengel, and H. Worth. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie*, 60:139–183, 2006.
- [4] H. Böhme. Das Durchlaßverhalten des intrathorakalen Raumes für niederfrequenten Schall und dessen diagnostische Bedeutung, III. Mitteilung. *Z. Erkr. Atmungsorgane*, 132(3):315–323, 1970.
- [5] H. Böhme. Das Durchlaßverhalten des intrathorakalen Raumes für niederfrequenten Schall und dessen diagnostische Bedeutung, IV. Mitteilung. *Z. Erkr. Atmungsorgane*, 132(3):325–335, 1970.
- [6] H. Böhme and H. Böhme. Das passive Verhalten der Lunge auf niederfrequenten Schall beim Gesunden und Emphysematiker. *Z. ges. innere Med. u. Grenzgeb.*, 26(18):582–588, 1971.
- [7] H. Böhme and J. Löw. Das Durchlaßverhalten des intrathorakalen Raumes für niederfrequenten Schall und dessen diagnostische Bedeutung, I. Mitteilung. *Z. Erkr. Atmungsorgane*, 130(5/6):397–408, 1969.

- [8] H. Böhme and J. Löw. Das Durchlaßverhalten des intrathorakalen Raumes für niederfrequenten Schall und dessen diagnostische Bedeutung, II. Mitteilung. *Z. Erkr. Atmungsorgane*, 131(1/2):55–68, 1969.
- [9] R. Cotton and J. Reilly. *Bluestone CD: Pediatric Otolaryngology*, chapter Stridor and airway obstruction, pages 1190–1204. Saunders, Philadelphia PA, 1983.
- [10] F. Dalmay, M. Antonini, P. Marquet, and R. Menier. Acoustic properties of the normal chest. *Eur. Respir. J.*, 8:1761–1769, 1995.
- [11] J. Duffin. Puerile respiration. Laennec’s stethoscope and the physiology of breathing. *Trans. Stud. Coll. Physicians. Phila.*, 13:125–145, 1991.
- [12] J. Earis, A. Sovijärvi, and J. Vanderschoot. European Respiratory Society Task Force Report: Computerized Respiratory sounds analysis (CORSA):recommend standards for terms and techniques. *Eur. Respir. J.*, 10:585–649, 2000.
- [13] P. Forgacs. Crackles and Wheezes. *Lancet*, 2:203–205, 1967.
- [14] P. Forgacs. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest*, 73:399–405, 1978.
- [15] P. Forgacs, A. Nathoo, and H. Richardson. Breath sounds. *Thorax*, 26:288–295, 1971.
- [16] N. Gavriely, M. Nissan, A. Rubin, and D. Cugell. Spectral characteristics of chest wall breath sounds in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154:424–430, 1995.
- [17] N. Gavriely, Y. Palti, and G. Alroy. Spectral characteristics of normal breath Sounds. *J. Appl. Physiol.*, 50:307–314, 1981.
- [18] V. Gross, C. Reinke, F. Dette, R. Koch, D. Vasilescu, T. Penzel, and U. Koehler. Mobile nocturnal long-term monitoring of wheezing and cough. *Biomed. Tech.*, 52(1):73–6, 2007.
- [19] V. Gross, C. Reinke, F. Dette, and U. Koehler. Giemen bei Ruheatmung als Zeichen bronchialer Obstruktion. *Pneumologie*, 63(1):6–9, 2009.

- [20] J. Grotberg and N. Gavriely. Flutter in collapsible tubes: a theoretical model of wheezes. *J. Appl. Physiol.*, 66:2262–2273, 1989.
- [21] G. Herold. *Innere Medizin*. Herold, 2002.
- [22] H. Hidalgo, M. Wegmann, and W. Waring. Frequency spectra of normal breath sounds in childhood. *Chest*, 100:999–1002, 1991.
- [23] J. Kanga and S. Kraman. Comparison of the lung sound frequency spectra of infants and adults. *Pediatr. Pulmonol*, 2:292–295, 1986.
- [24] G. Klein. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie - Wissenschaftliche Arbeitsgruppe "Bronchiale Provokationstests": Empfehlungen zur Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Med. Klinik*, 92:458–463, 1997.
- [25] U. Koehler, V. Gross, S. Koch, C. Reinke, T. Penzel, H. Becker, and C. Vogelmeier. Nocturnal long-term recording of breath sounds in patients with bronchial asthma – a reasonable diagnostic option? *Pneumologie*, 59(12):872–8, 2005.
- [26] S. Kraman. Does the vesicular lung sound come only from the lungs? *American Review of Respiratory Disease*, 128:622–626, 1983.
- [27] S. Kraman and P. Wang. Airflow-generated sound in a hollow canine airway. *Chest*, 97:461–466, 1990.
- [28] S. Kraman, G. Wodicka, Y. Oh, and H. Pasterkamp. Measurement of respiratory acoustic signals. Effect of microphone air cavity width, shape, and venting. *Chest*, 108:1004–1008, 1995.
- [29] C. Lessard and W. Wong. Correlation of constant flow rate with frequency spectrum of respiratory sounds when measured at the trachea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 33:461–463, 1986.
- [30] R. Loudon and R. Murphy. Lung Sounds. *American Review of Respiratory Disease*, 130:663–673, 1984.
- [31] J. Marini, D. Pierson, L. Hudson, and S. Lakshminarayan. The significance of Wheezing in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 120(5):1069–1072, 1979.

- [32] J. Marshall and J. Bienenstock. The role of mast cells in inflammatory reactions of the airways, skin and intestine. *Curr. Opin. Immunol.*, 6(6), 1994.
- [33] P. Martini and H. Müller. Studien über das Bronchialatmen. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 143:159–172, 1923.
- [34] P. D. med. Karl-Christian Bergmann. IFAP. Erweiterte pneumologische Diagnostik. <http://www.ifap.de/>.
- [35] J. Mercer. The mechanism of bronchial breathing. *Chest*, 63:856, 1973.
- [36] J. Nairn and M. Turner-Warwick. Breath sounds in emphysema. *Br. J. Dis. Chest*, 63:28–37, 1969.
- [37] A. Nath and L. Capel. Inspiratory crackles and mechanical events of breathing. *Thorax*, 29:695–698, 1974.
- [38] D. O’Donnell and S. Kraman. Vesicular lung sound amplitude mapping by automated flow-gated phonopneumography. *J. Appl. Physiol.*, 53:603–664, 1982.
- [39] H. Pasterkamp, R. Consuniji-Araneta, Y. Oh, and J. . Holbrow. Chest surface mapping of lung sounds during methacholine challenge. *Pediat. Pulmonol.*, 2:21–30, 1997.
- [40] H. Pasterkamp, S. Kraman, P. DeFrain, and G. Wodicka. Measurement of respiratory acoustical signals. Comparison of sensors. *Chest*, 104:518–525, 1993.
- [41] H. Pasterkamp, S. Kraman, and G. Wodicka. Respiratory Sounds. Advances Beyond the Stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156:974–987, 1997.
- [42] H. Pasterkamp, R. Powell, and I. Sanchez. Characteristics of lung sounds at standardized air flow in normal infants, children and adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154:424–430, 1996.
- [43] H. Pasterkamp, J. Schäfer, and G. Wodicka. Posture dependent change of tracheal sound at standardized flows in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 110:1493–1498, 1996.

- [44] A. Purohit, A. Bohadana, M. Kopferschmitt-Kubler, L. Mahr, J. Linder, and G. Pauli. Lung auscultation in airway challenge testing. *Respir. Med.*, 91(3), 1997.
- [45] I. Sanchez, C. Alvarez, C. Claveria, and C. Lisboa. Computer analysis of respiratory sounds in bronchial obstruction evaluation in small children that do not collaborate with spirometry tests. *Rev. Med. Chil.*, 129(11), 2001.
- [46] I. Sanchez and H. Pasterkamp. Tracheal sound spectra depend on body height. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148:1083–1087, 1993.
- [47] H. Schreur, Z. Diamant, J. Vanderschoot, A. Zwinderman, J. Dijkman, and P. Sterk. Abnormal lung sounds in patient with asthma during episodes with normal lung function. *Chest*, 106:91–99, 1994.
- [48] H. Schreur, Z. Diamant, J. Vanderschoot, A. Zwinderman, J. Dijkman, and P. Sterk. Lung sounds during allergen-induced responses in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153:1474–1480, 1996.
- [49] H. Schreur, P. Sterk, J. Vanderschoot, H. van Klink, van Vollenhoven, and J. E., Dijkman. Lung sound intensity in patients with emphysema and in normal subjects at standardised airflows. *Thorax*, 47:674–679, 1992.
- [50] C. Shim and M. Williams. Relationship of Wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch. Intern. Med.*, 3:221–227, 1983.
- [51] B. Shykoff, Y. Ploysongsang, and H. Chang. Airflow and normal lung sounds. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137:872–876, 1988.
- [52] A. Sovijärvi, J. Vanderschoot, and J. Earis. Computerized Respiratory Sound Analysis (CORSA). ERS Task Force Report. *Eur. Respir. Rev.*, 10:Review Nr 77, 2000.
- [53] D. Spence, S. Bentley, D. Evans, and M. Morgan. Effect of methacholine induced bronchoconstriction on the spectral characteristics of breath sounds in asthma. *Thorax*, 47:680–683, 1992.
- [54] D. Spence, D. Graham, G. Jamieson, B. Cheetham, P. Calverley, and J. Earis. The Relationship between Wheezing and Lung Mechanics dur-

- ing Methacholine-induced Brochoconstriction in Asthamitic Subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154:290–294, 1996.
- [55] S. Yong, C. Smith, R. Wach, M. Kurian, and R. Primhak. Methacholine challenge in preschool children: methacholine-induced wheeze versus transcutaneous oximetry. *Eur. Respir. J.*, 14(5):1175–8, 1999.

A Anhang

A.1 Das Patientenkollektiv

Pat.-Nr.	Geschlecht [M/W]	Alter [a]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Body Mass Index [kg/m ²]
2010	M	47	177,0	88,0	28,1
2011	M	27	180,0	73,0	22,5
2012	M	30	164,0	68,5	25,5
2015	M	38	187,5	128	36,4
2048	M	64	180,5	97,9	30,0
2050	W	54	170,0	73,8	25,5
2051	M	69	171,0	110	37,6
2052	M	52	171,0	88,0	30,1
2053	M	52	180,0	88,4	27,3
2054	W	27	161,0	62,0	23,9
2057	M	82	179,0	80,0	25,0
2060	M	37	186,0	90,0	26,0
2063	W	20	164,0	73,5	27,3
2067	W	29	168,0	66,0	23,4
2071	W	67	164,0	74,2	27,6
2072	W	63	162,0	79,0	30,1
2074	M	25	160,0	66,0	25,8
2076	M	55	173,0	84,5	28,2
2077	M	13	148,0	36,8	16,8
2078	M	23	161,0	64,0	24,7
2082	M	24	176,0	88,2	28,5
2083	M	56	181,0	124,0	37,8
2086	M	52	180,0	118,6	36,6
2091	M	50	178,0	90,0	28,4
2092	W	39	165,0	56,0	20,6

Tabelle A.1: Anthropometrische Daten der Patienten.

	Patienten	Männer	Frauen
Fallzahl [n]	25	18	7
Alter [Jahre]	43,8 ± 18,0	44,2 ± 18,3	42,7 ± 17,3
Größe [cm]	169,3 ± 14,5	174,6 ± 9,8	164,9 ± 2,9
Gewicht [kg]	82,7 ± 20,9	88,0 ± 22,1	69,2 ± 7,5
Body Mass Index [kg/m^2]	27,8 ± 5,05	28,63 ± 5,41	25,49 ± 2,93

Tabelle A.2: Mittelwerte von Größe, Alter, Gewicht, BMI

A.2 Ergebnisse der Methacholinprovokation

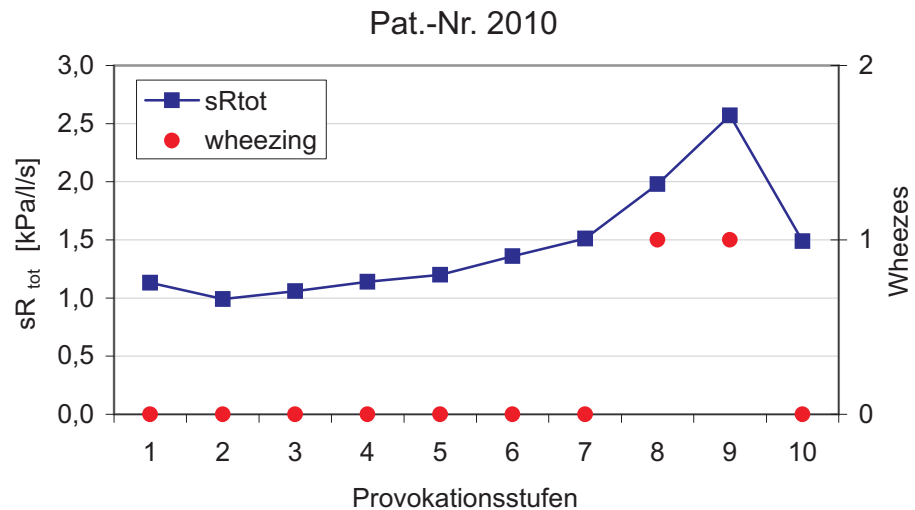


Abbildung A.1: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von 1,1 kPa/l/s und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf 2,6 kPa/l/s in der 9. Provokationsstufe und jeweils ein kurzes Wheezing-Ereignis in der 8. und 9. Provokationsstufe. Nach Broncholyse ist kein Wheezing zu auskultieren.

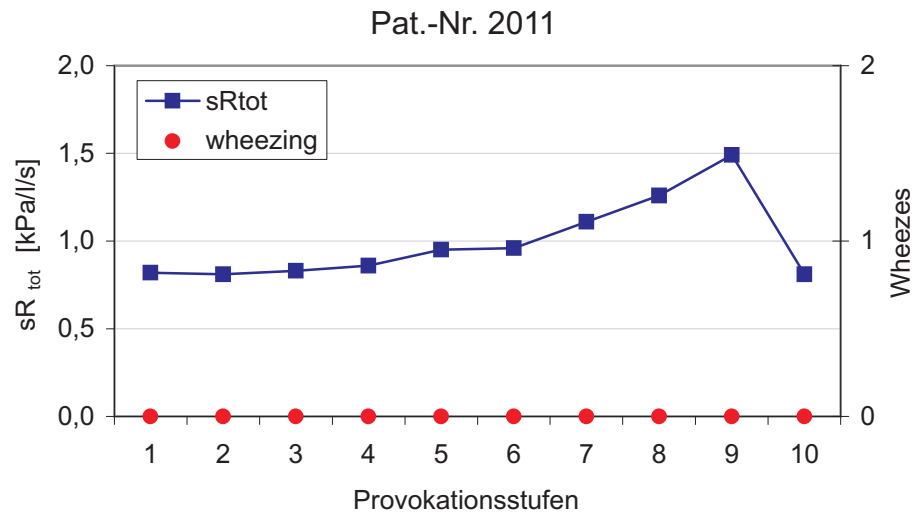


Abbildung A.2: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$. Der Anstieg des sR_{tot} mit Zunahme der Methacholinkonzentration auf $1,5\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe ist schwach ausgeprägt. Wheezing ist während der Provokation und nach Broncholyse nicht auskultierbar.

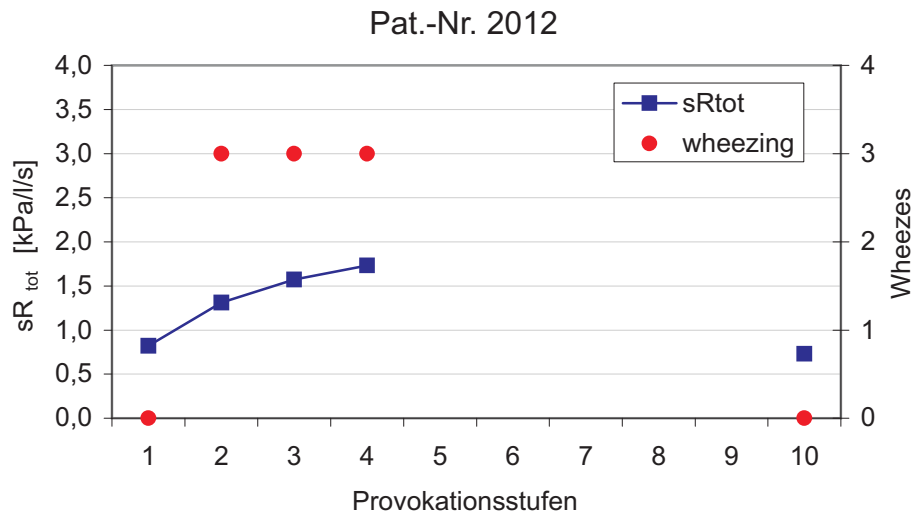


Abbildung A.3: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $1,7\text{kPa/l/s}$. In der 2., 3. und 4. Provokationsstufe war Wheezing in mehreren Atemzügen auskultierbar. Die Untersuchung musste vor Erreichen des Abbruchkriteriums wegen subjektiv empfundener Dyspnoe bereits nach der 4. Provokationsstufe abgebrochen werden.

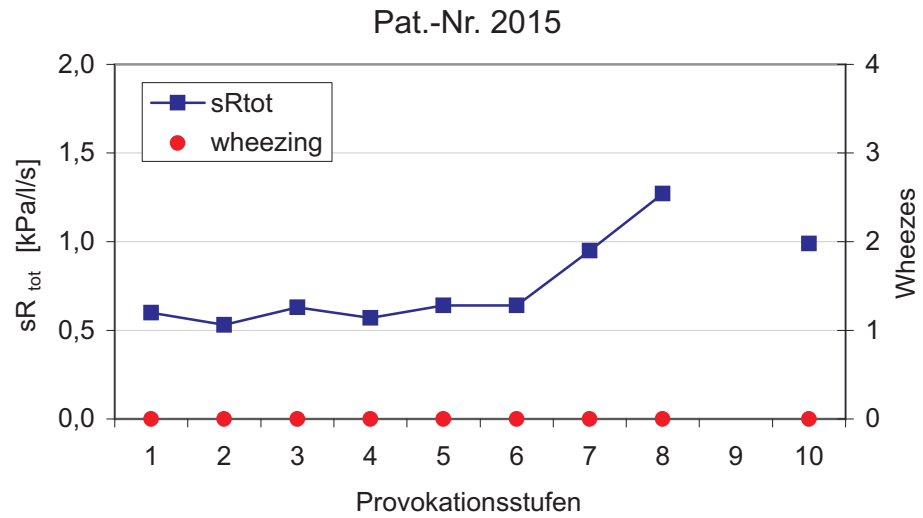


Abbildung A.4: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8 \text{ kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,3 \text{ kPa/l/s}$. Die Provokation musste nach der 8. Stufe vor Erreichen des Abbruchkriteriums ($sR_{tot} > 2 \text{ kPa/l/s}$) abgebrochen werden, da der Patient über körperliche Erschöpfung klagte. Der BMI des Patienten liegt bei 36 kg/m^2 .

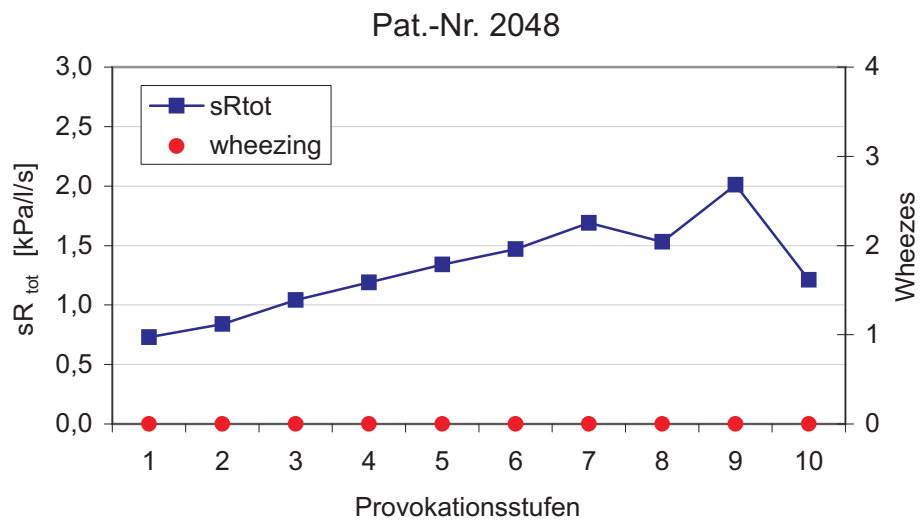


Abbildung A.5: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8 \text{ kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 2,0 \text{ kPa/l/s}$. Der sR_{tot} steigt damit im Verlauf der Provokation um über 100% an, der Anstieg ist bei starken Konzentrationen (Stufe 8. und 9.) schwach ausgeprägt.

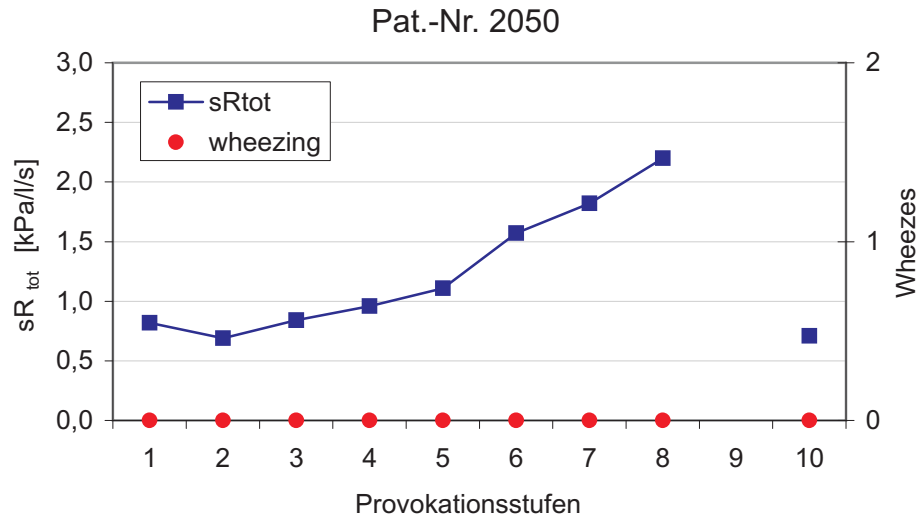


Abbildung A.6: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 2,2\text{kPa/l/s}$. Die Provokation wurde daraufhin nach der 8. Stufe abgebrochen (Erreichen des Abbruchkriteriums $sR_{tot} > 2\text{kPa/l/s}$).

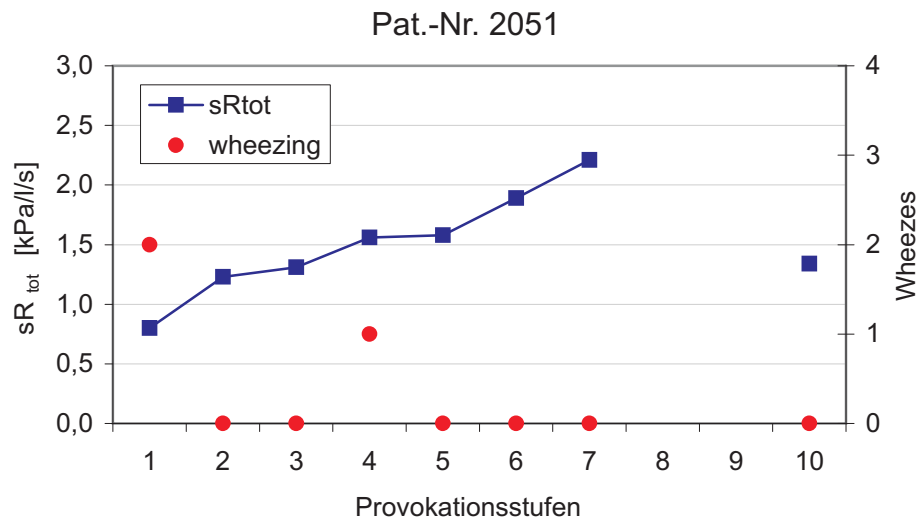


Abbildung A.7: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $2,1\text{kPa/l/s}$, die Provokation wird daraufhin in der 7. Provokationsstufe abgebrochen. In der Ausgangsmessung treten bereits mehrere kurze Wheezing-Ereignissen auf, in der 4. Provokationsstufe ist ein kurzes Wheezing-Ereignis zu auskultieren.

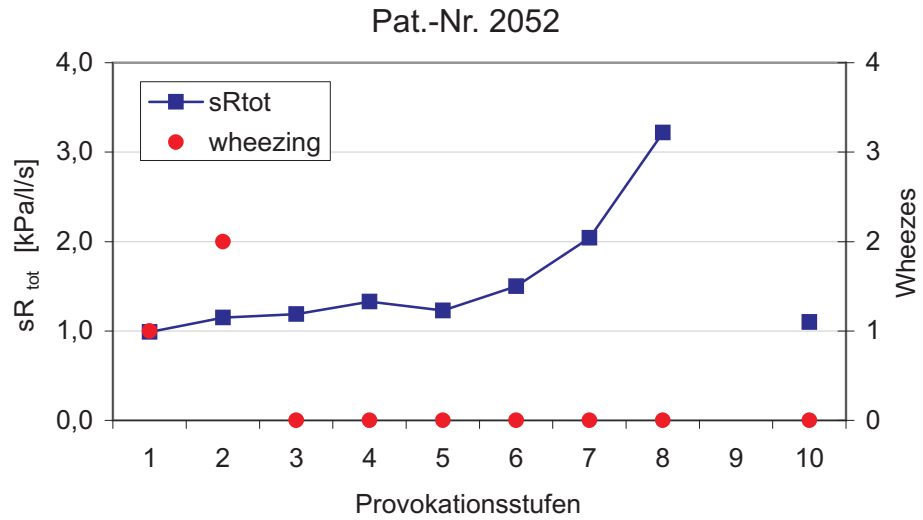


Abbildung A.8: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $1,0\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $3,2\text{kPa/l/s}$, die Provokation wird daraufhin nach der 8. Provokationsstufe abgebrochen. In der Ausgangsmessung ist ein kurzes Wheezing-Ereignis zu auskultieren, in der Messung nach Inhalation Natrium-Chlorid Lösung treten mehrere kurze Wheezes auf. Im Verlauf der Provokation mit Methacholin ist kein Wheezing mehr zu auskultieren.

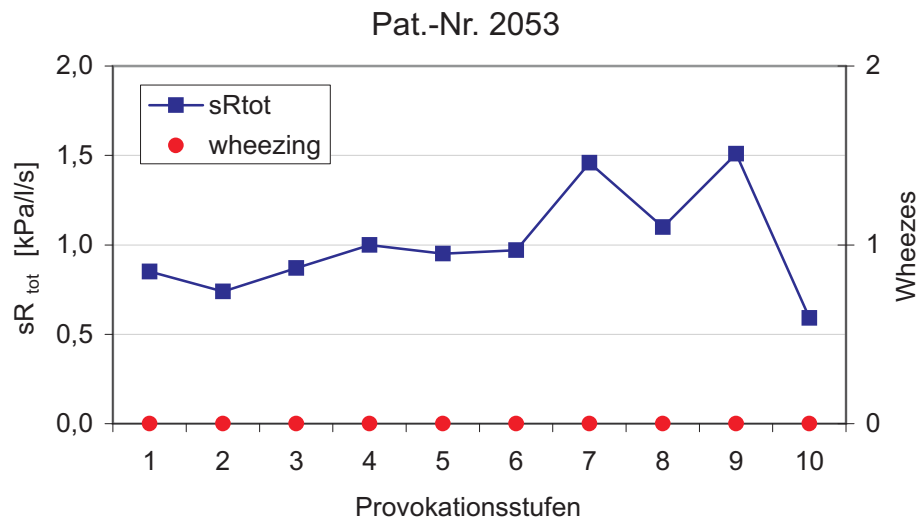


Abbildung A.9: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,5\text{kPa/l/s}$. Der Anstieg des sR_{tot} mit Zunahme der Methacholinkonzentration ist bei dem Patienten ist ebenfalls sehr schwach ausgeprägt (vgl. Patient 2011).

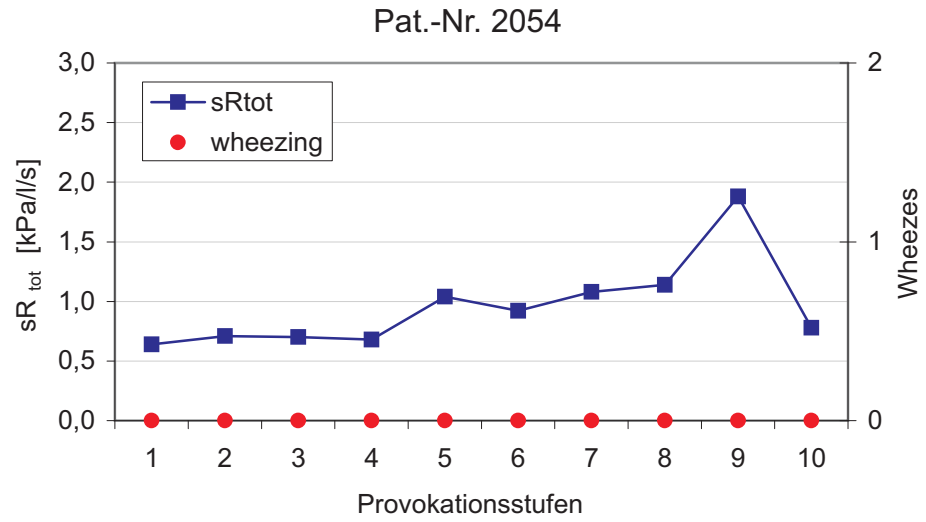


Abbildung A.10: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,6\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,8\text{kPa/l/s}$.

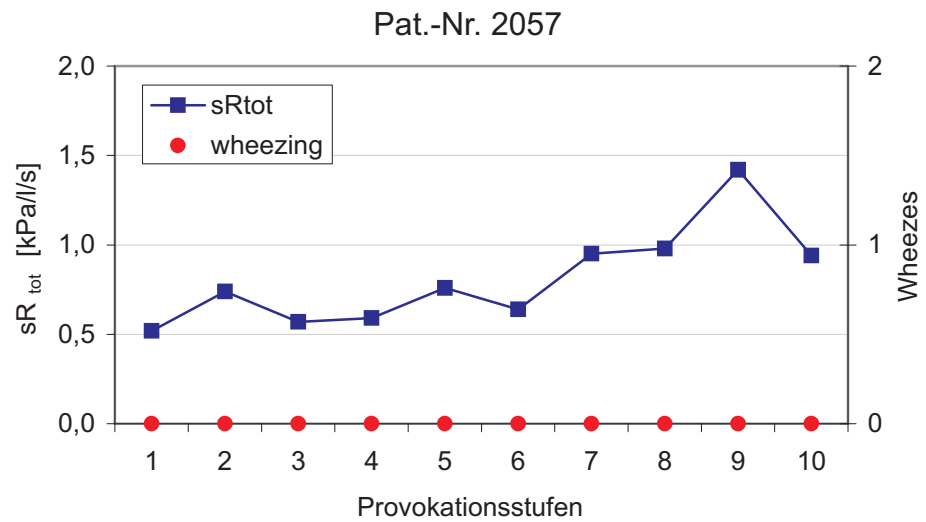


Abbildung A.11: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,5\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,4\text{kPa/l/s}$.

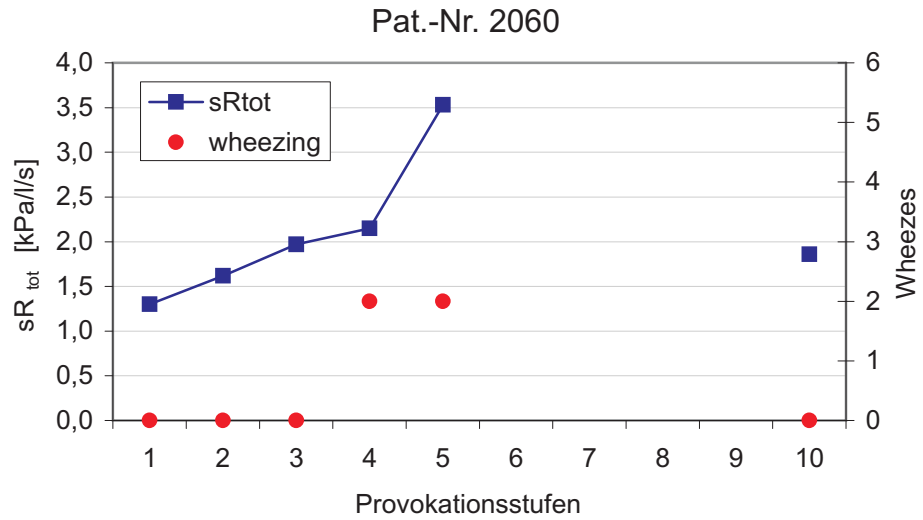


Abbildung A.12: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $1,3\text{kPa}/\text{s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $3,5\text{kPa}/\text{s}$, die Provokation wird daraufhin nach der 5. Provokationsstufe abgebrochen. Wheezing tritt erst nach Verabreichung von Methacholin in der 4. und 5. Provokationsstufe auf. Unter nachfolgender Broncholyse ist kein Wheezing mehr zu auskultieren.

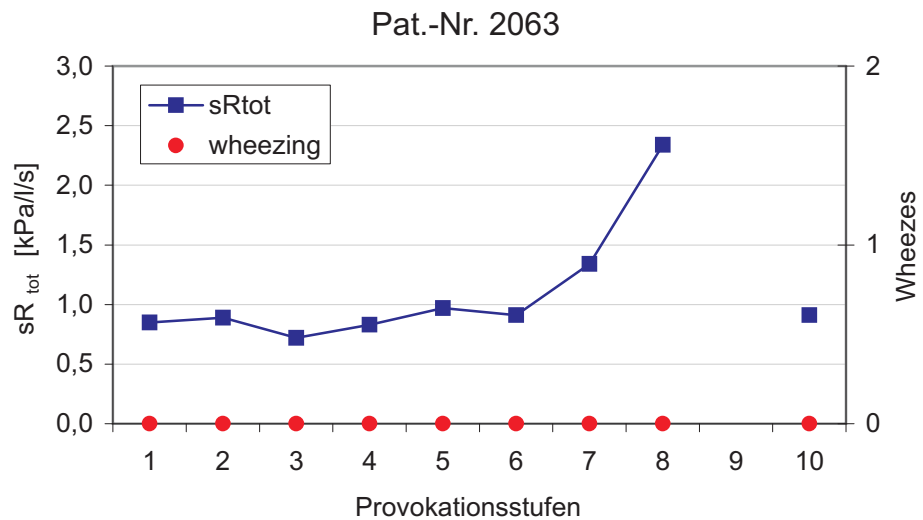


Abbildung A.13: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa}/\text{s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 2,3\text{kPa}/\text{s}$. Die Provokation wurde daraufhin nach der 8. Stufe abgebrochen.

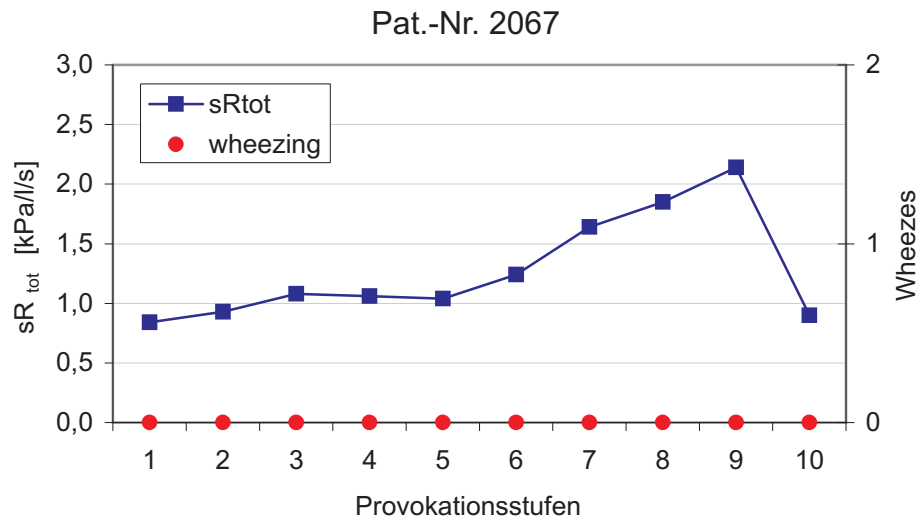


Abbildung A.14: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 2,1\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe.

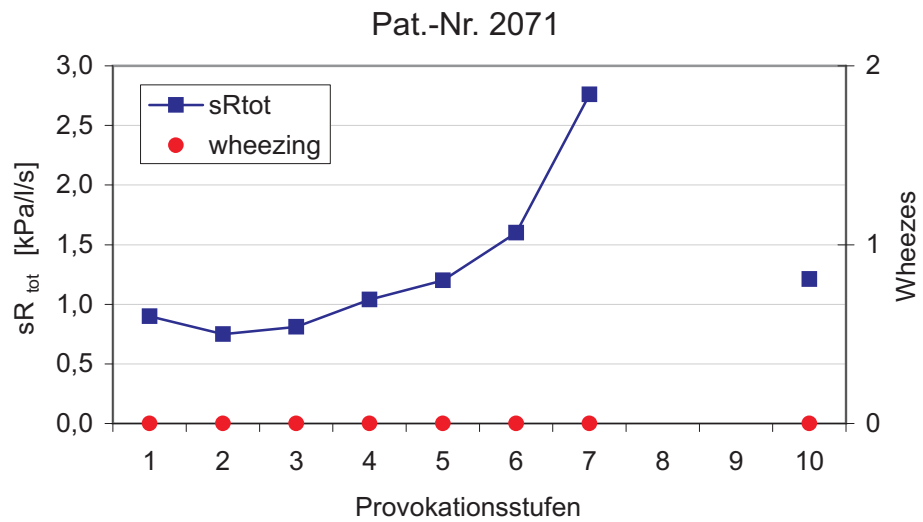


Abbildung A.15: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,9\text{kPa/l/s}$. Der sR_{tot} steigt schon bei Verabreichung kleiner Konzentrationen stark an, und erreicht bereits nach Verabreichung von $360\ \mu\text{g}$ Methacholin (7. Provokationsstufe) einen sR_{tot} von $2,8\text{kPa/l/s}$.

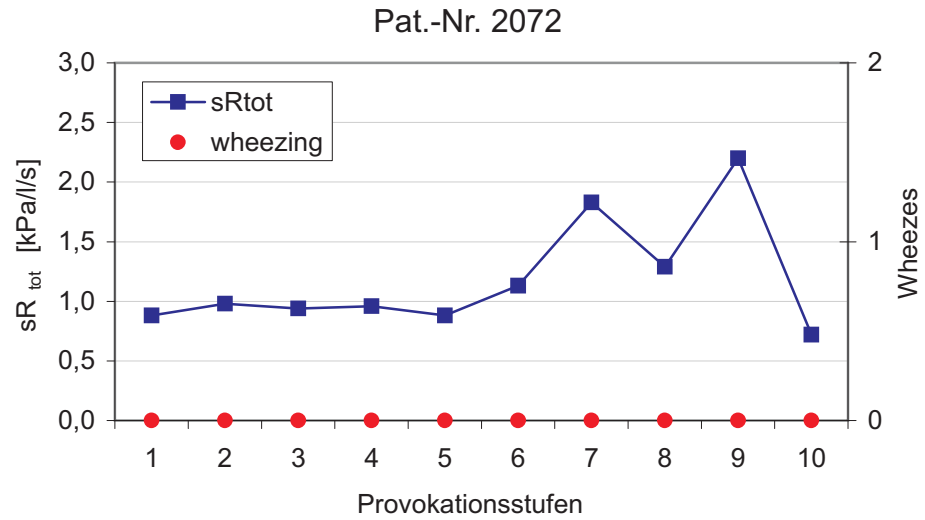


Abbildung A.16: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,9\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 2,2\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe.

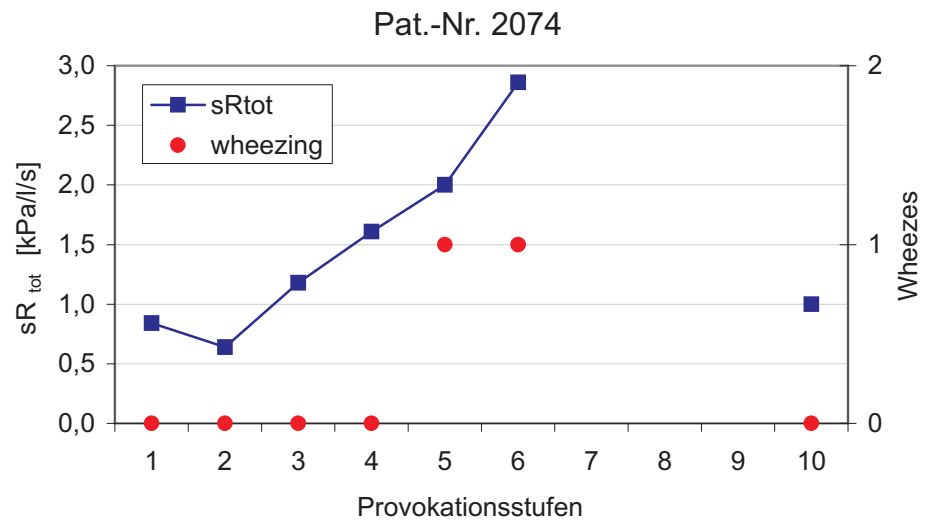


Abbildung A.17: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,8\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $2,8\text{kPa/l/s}$, woraufhin die Untersuchung nach der 6. Provokationsstufe abgebrochen wird. Erst in der 5. und 6. Provokationsstufe treten mehrere kurze Wheezing-Ereignisse auf. Nach Broncholyse ist kein Wheezing mehr zu auskultieren.

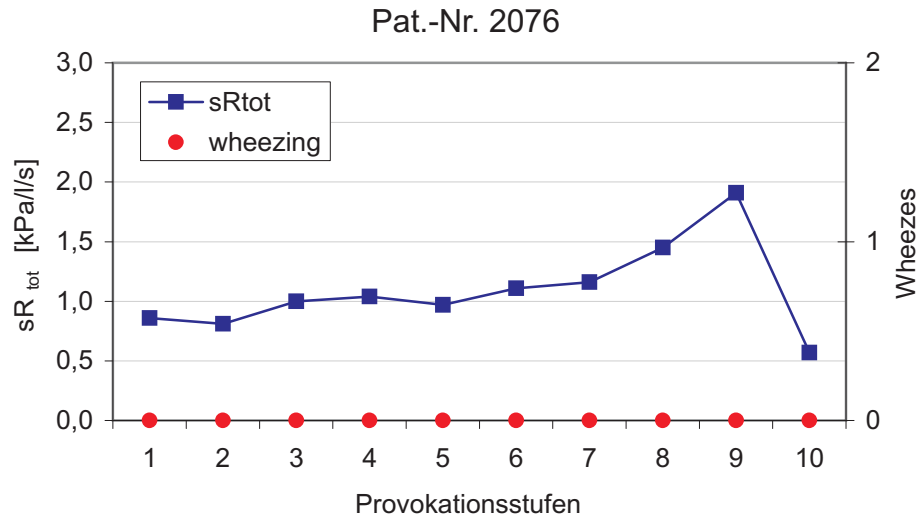


Abbildung A.18: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,9\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,9\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe.

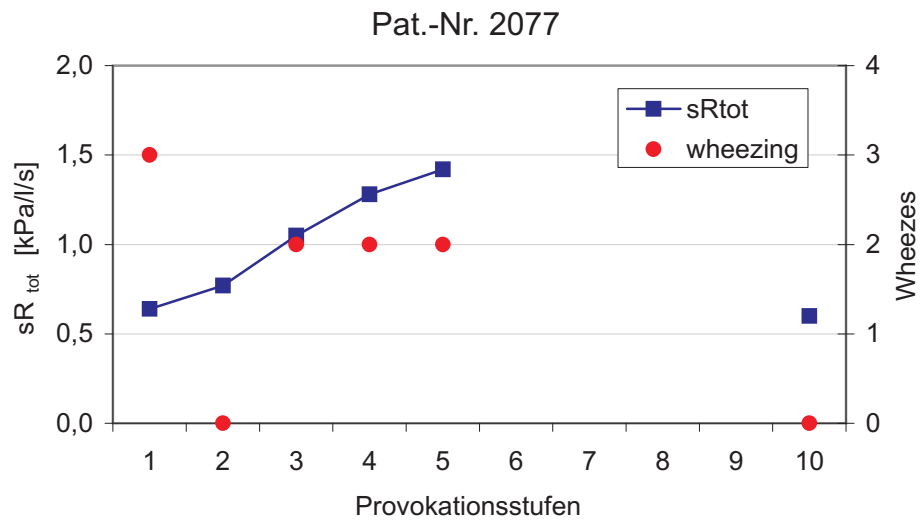


Abbildung A.19: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,6\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $1,4\text{kPa/l/s}$, die Untersuchung wird daraufhin nach der 5. Provokationsstufe abgebrochen. In der Ausgangsmessung war Wheezing in mehreren Atemzügen auskultierbar, in der 3., 4. und 5. Stufe treten lediglich mehrere kurze Wheezing-Ereignisse auf. Nach Broncholyse ist Wheezing nicht mehr auskultierbar.

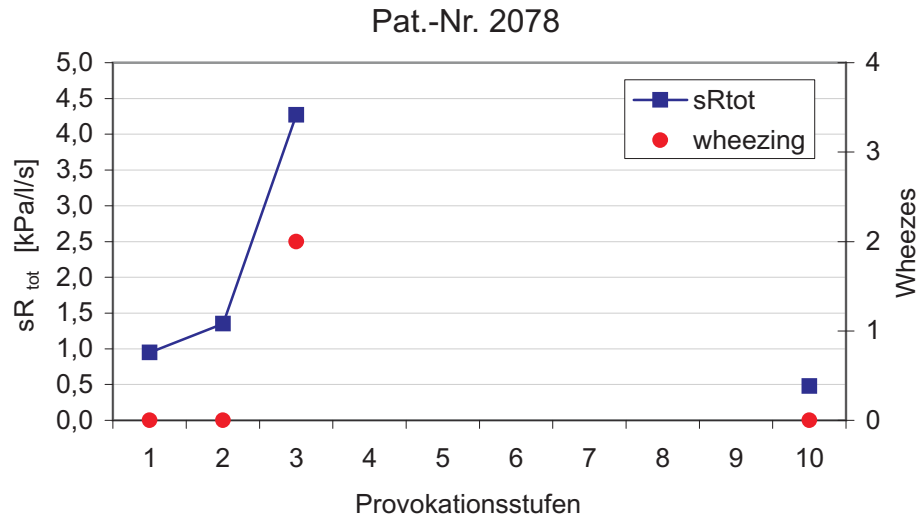


Abbildung A.20: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,9\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $4,3\text{kPa/l/s}$ bereits nach Verabreichung der geringsten Dosis Methacholin (3. Provokationsstufe). Der Anstieg des sR_{tot} ist damit der stärkste aller im Patientenkollektiv gemessenen. In der 3. Provokationsstufe treten mehrere kurze Wheezing-Ereignisse auf. Nach Broncholyse ist kein Wheezing zu auskultieren.

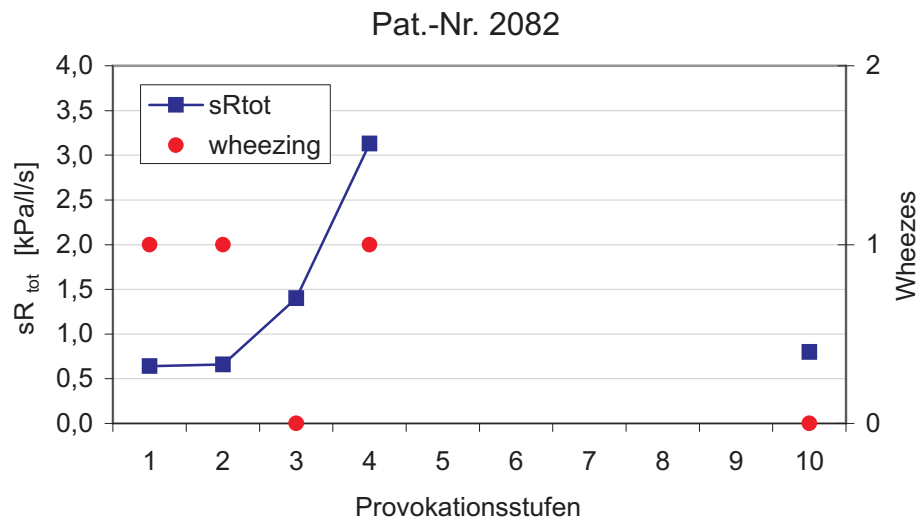


Abbildung A.21: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,6\text{kPa/l/s}$ und zeigt einen Anstieg des sR_{tot} auf $3,1\text{kPa/l/s}$ in der 4. Provokationsstufe. Einzelne Wheezing-Ereignisse sind bereits in der Ausgangsmessung sowie nach Inhalation mit Natrium-Chlorid-Lösung auskultierbar. Auch in der 4. Provokationsstufe tritt Wheezing auf. Nach Broncholyse ist kein Wheezing mehr zu auskultieren

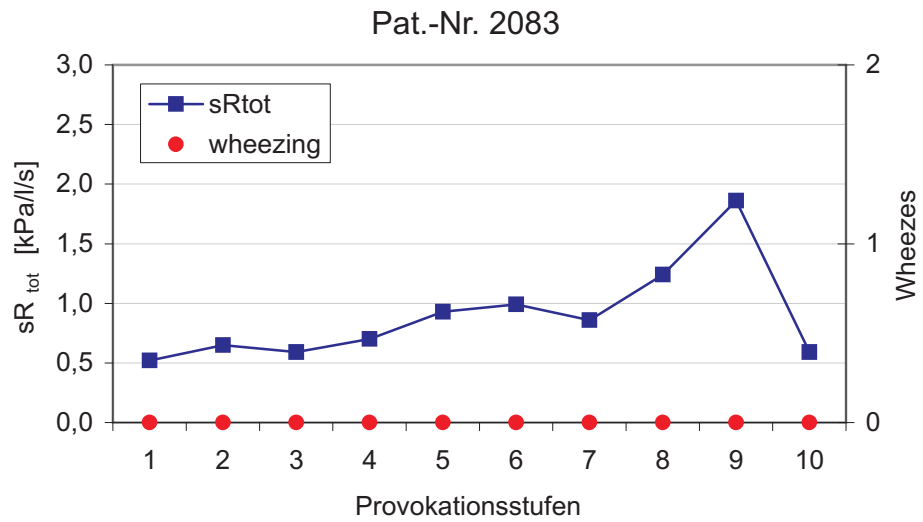


Abbildung A.22: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,5\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,9\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe.

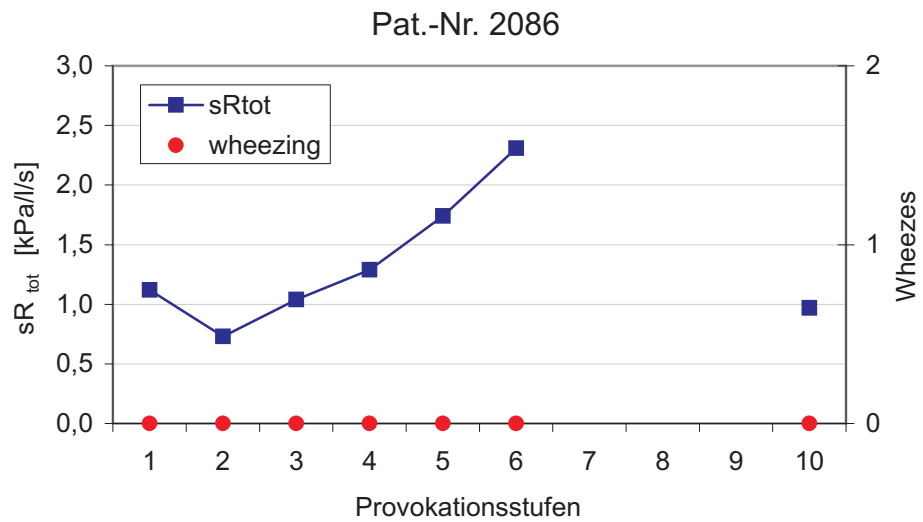


Abbildung A.23: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $1,1\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 2,3\text{kPa/l/s}$ bereits in der 6. Provokationsstufe. Dieser Patient zeigt in der Gruppe der Patienten ohne Wheezing den stärksten Anstieg des sR_{tot} mit Zunahme der Methacholinkonzentration.

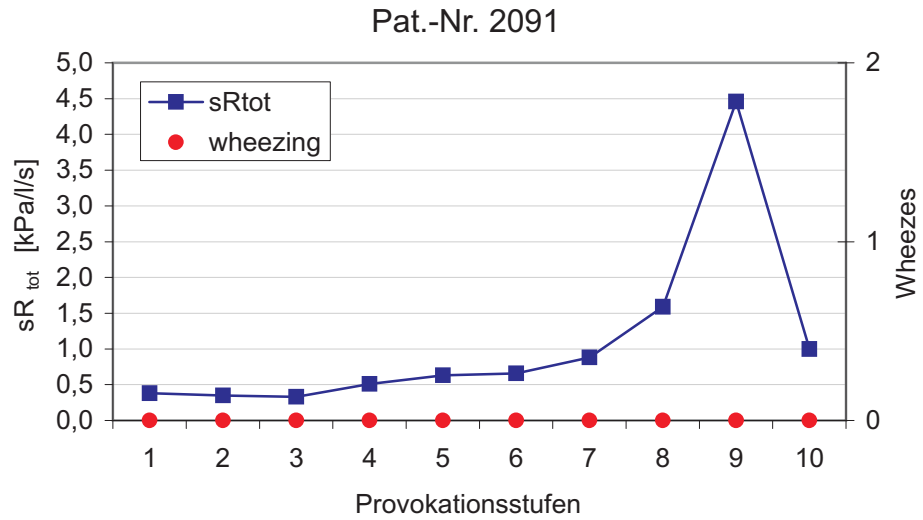


Abbildung A.24: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sehr niedrigen sR_{tot} von $0,4\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 4,5\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe. Der Patient weist damit den höchsten gemessenen sR_{tot} in dem gesamten Patientenkollektivs auf.

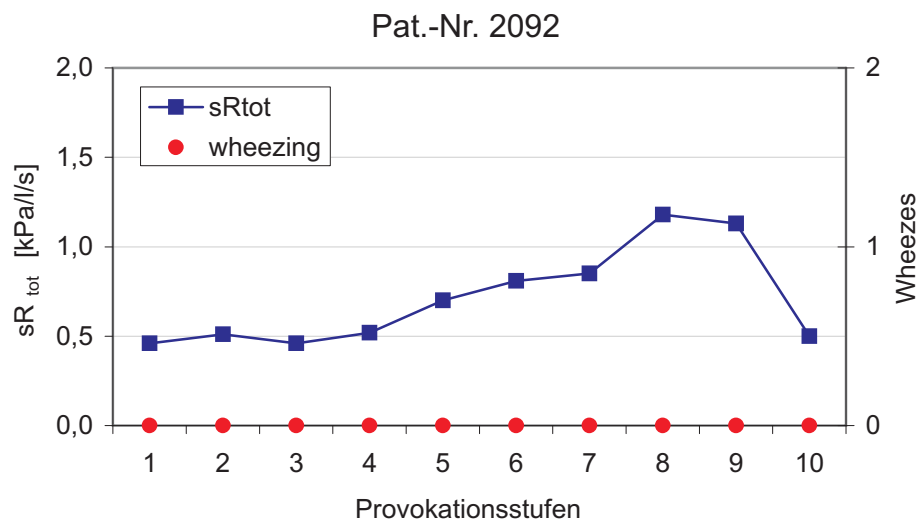


Abbildung A.25: Der Patient hat in der Ausgangsmessung einen sR_{tot} von $0,5\text{kPa/l/s}$ und steigt auf $sR_{tot} = 1,1\text{kPa/l/s}$ in der 9. Provokationsstufe. Dieser Patient zeigt wie die Patienten 2011 und 2053 einen sehr geringen Anstieg des sR_{tot} .

Abbildungsverzeichnis

2.1	Zeitaufgelöstes Spektrum von Atemgeräuschen	8
5.1	Provokationsmessung ohne Wheezing	28
5.2	Provokationsmessung mit Wheezing	28
5.3	Anstiege des sR_{tot} ohne und mit Wheezing	30
A.1	Messergebnisse Patient 2010	46
A.2	Messergebnisse Patient 2011	47
A.3	Messergebnisse Patient 2012	47
A.4	Messergebnisse Patient 2015	48
A.5	Messergebnisse Patient 2048	48
A.6	Messergebnisse Patient 2050	49
A.7	Messergebnisse Patient 2051	49
A.8	Messergebnisse Patient 2052	50
A.9	Messergebnisse Patient 2053	50
A.10	Messergebnisse Patient 2054	51
A.11	Messergebnisse Patient 2057	51
A.12	Messergebnisse Patient 2060	52
A.13	Messergebnisse Patient 2063	52
A.14	Messergebnisse Patient 2067	53
A.15	Messergebnisse Patient 2071	53
A.16	Messergebnisse Patient 2072	54
A.17	Messergebnisse Patient 2074	54
A.18	Messergebnisse Patient 2076	55
A.19	Messergebnisse Patient 2077	55
A.20	Messergebnisse Patient 2078	56
A.21	Messergebnisse Patient 2082	56
A.22	Messergebnisse Patient 2083	57
A.23	Messergebnisse Patient 2086	57
A.24	Messergebnisse Patient 2091	58

A.25 Messergebnisse Patient 2092 58

Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung respiratorischer Geräusche	5
2.2	Schweregradeinteilung des Atemwegswiderstandes	14
2.3	Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	15
2.4	Indikationen für Provokationstestung	18
2.5	Kontraindikationen für Provokationstestung	18
A.1	Anthropometrische Daten der Patienten.	45
A.2	Mittelwerte von Größe, Alter, Gewicht, BMI	46

Verzeichniss der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Arnold Aumüller Bach Barth Basler Baum Becker Bien Blech Cetin Christiansen
Daut Eilers Friebe Gemsa Geus Gotzen Griss Grzeschik Gudermann Happle Hasi-
lik Heeg Hesse Hörster Hofmann Hoffmann Junclas Kern Klenk Klose Köhler
König Koolman Krause Krieg Kroll Kuhn Lang Lammel Lennartz Lill Liss Löff-
ler Maisch Mennel Moll Moosdorf Mueller Mutters Neubauer Neumüller Oer-
tel Paul Renz Richter Rink Röhm Rothmund Schäfer Schmidt Schnabel Schulz
Schwarzinger Seitz Skrzypek Stehl Steiniger Suske Vogelmeier Vohland Voigt Wag-
ner Werner Weihe Westermann Wichert Wulf

Meine akademischen Lehrer in Berlin waren:

Einhäupl Jakobi Junghans Kasper Kupsch Lochs Meyer Müller Ockenga Ocran Or-
demann Pirlich Ploner Schmitz Schwenk Strasburger Ventz Voderholzer Wermke

Danksagung

Meinen Dank für die Betreuung möchte ich meinem Doktorvater Professor Dr. med. U. Köhler und allen Mitarbeitern der Arbeitsgemeinschaft Lungsound des Universitätsklinikums Marburg aussprechen. Ein besonderer Dank gilt Dr. V. Gross ohne dessen Unterstützung, Betreuung und Ratgebung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. T. Speicher danke ich für die Unterweisung in die technischen Geräte und Hilfeleistung bei den akustischen Aufnahmen, ebenso E. Huber.

Meinen Eltern Dres. A. und J. Stark danke ich für ihre Unterstützung, ihre Begleitung und das unaufhörlichen Interesse an meinem Studium und Beruf. Meiner Familie danke ich für ihre Motivation, Anteilnahme und Hilfe beim Korrekturlesen. Ein besonderer Dank gilt dabei Dr. U. Hatje für das Erklären von akustischen und physikalischen Gesetzen. Dem unermüdlichen Engagement und der Begeisterung von Dr. A. Stark verdanke ich u.A. Einsichten in die statistischen Zusammenhänge und Hilfestellung bei der Übersetzung der englischen Zusammenfassung. Meinen Freunden möchte ich für ihre aufmunternde Unterstützung während der letzten Jahre danken, ein besondere Dank gilt hierbei Dr. med. J. Göbel.