

Matthias Josef Herrmann

Dr. med.

Differenzierungen von Lungengesunden und Asthmatikern in den inhalativen Provokationstests mit Adenosin 5'-Monophosphat und Methacholin über die Messverfahren der Ganzkörperplethysmographie und der Spirometrie

Geboren am 24.01.1972 in Bad Mergentheim

Staatsexamen am 18.05.2000 an der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. M: Borst

Ein Hauptmerkmal des Asthmas bronchiale ist das Vorhandensein einer bronchialen Hyperreagibilität. Darunter versteht man eine exzessive Verengung der Atemwege in Folge der Exposition gegenüber verschiedenen inhalativen Stimuli. Über den positiven Ausfall eines inhalativen Provokationstests kann die Diagnose eines Asthmas bronchiale auch bei symptomarmer Klinik und unauffälliger Ruhelungenfunktion gestellt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert des inhalativen Provokationstests mit Adenosin zum Nachweis einer Hyperreagibilität der Atemwege im Vergleich mit dem muskarinergen Agonisten Methacholin (MCH) zu prüfen. Während MCH direkt eine Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur auslöst, bewirkt die Aktivierung von Adenosinrezeptoren vor allem eine Mastzelldegranulation. Somit kann durch Adenosin insbesondere eine Überempfindlichkeit des inflammatorischen Systems beim Asthma bronchiale nachgewiesen werden. In der Praxis des Lungenfunktionslabors wird Adenosin durch Adenosin 5'-Monophosphat (AMP) ersetzt, welches rasch zu Adenosin dephosphoryliert wird.

Bei Lungengesunden und Personen, für die eine bronchiale Hyperreagibilität anzunehmen war, wurden an je 2 aufeinander folgenden Tagen standardisierte inhalative Provokationstests mit AMP (25-400 mg/ml) und mit MCH (2-256 mg/ml) durchgeführt. 17 Lungengesunde und 17 Personen mit einem leichten intermittierenden Asthma bronchiale (Schweregrad 1) bildeten die beiden zu untersuchenden Teilkollektive. Ihre Lungenfunktionsindizes unter Ausgangsbedingungen befanden sich im Normbereich. 2 Kriterien für einen positiven Ausfall der inhalativen Provokationen wurden definiert: Ein Abfall der spezifischen Conductance totalis (SG_{tot}) um mindestens 40% in der Ganzkörperplethysmographie und ein Abfall des maximal in einer Sekunde expirierten Volumens (FEV_1) um mindestens 15% in der Spirometrie.

Die Dosiswirkungskurven für AMP und MCH zeigten beide eine Zweiphasigkeit im Sinne eines steilen Kurvenverlaufs zu Beginn und eines folgenden Plateaus. Im Kollektiv der Asthmatiker wurden die Kriterien für einen positiven Ausfall des Tests sowohl mit AMP als auch mit MCH innerhalb eines weit gestreuten Konzentrationsbereiches erreicht. Die Provokationsdosis für den Abfall der SG_{tot} um mindestens 40% lag in der Regel um ein Mehrfaches unter der Provokationsdosis für den Abfall des FEV_1 um mindestens 15%, so dass ersterer Lungenfunktionsparameter als sensitiver zu bezeichnen ist. Bei Lungengesunden blieb die Lungenfunktion durch die Inhalation von AMP in allen gemessenen Parametern unbeeinflusst. MCH induzierte dagegen auch bei Lungengesunden eine dosisabhängige Atemwegsobstruktion.

Für den inhalativen Provokationstest mit AMP wurde bei stetig ansteigender Sensitivität eine Spezifität von 100% über den gesamten eingesetzten Konzentrationsbereich von 25-400 mg/ml festgestellt. Erst bei der maximalen Konzentration von 400 mg/ml erreichte die Sensitivität 100%. Für den inhalativen Provokationstest mit MCH betrug Sensitivität 93,8% und Spezifität 94,1% bei einer Konzentration von 16 mg/ml. Für eine Konzentration von 32 mg/ml stieg die Sensitivität auf 100%, allerdings fiel dabei die Spezifität auf 88,2%. Mittels receiver-operator-characteristic-Kurven (ROC-Kurven) und der Bestimmung von zugehörigen cut-off-Werten wurde die Maximierung der Summe aus Sensitivität und Spezifität für die Provokationstests angestrebt. Bei Kombination der verwendeten Abbruchkriterien betrug die Fläche unter der ROC-Kurve für AMP 1,000 und für MCH 0,989.

Im Methodenvergleich zeigt sich, dass kombinierte Testkriterien aus Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie mindestens äquivalent im Vergleich zu singulären Abbruchkriterien sind. Die Erfassung sowohl ganzkörperplethysmographischer als auch spirometrischer Lungenfunktionsparameter ist in der Durchführung eines inhalativen Provokationstests praktikabel und kann zur Qualitätssicherung eingesetzt werden.

Beide inhalativen Provokationstests besitzen einen hohen diagnostischen Wert für die Differenzierung zwischen Lungengesunden und Asthmatikern. Für den inhalativen Provokationstest mit MCH konnte über cut-off-Werte von 16-32 mg/ml eine optimale Unterscheidung zwischen Lungengesunden und leichten intermittierenden Asthmatikern abgeleitet werden. Die Anwendung von cut-off-Werten für den inhalativen Provokationstest mit AMP ist im Gegensatz zu MCH kritisch zu sehen, da erst bei der höchsten Konzentration von 400 mg/ml AMP der diagnostische Wert maximal war. Die inhalative Provokation mit AMP ist der mit MCH mindestens gleichwertig in der Abgrenzung zwischen Lungengesunden und Personen mit einem leichten intermittierenden Asthma bronchiale. Pathophysiologisch bedeutsam ist, dass die indirekte Stimulation mit Adenosin bzw. AMP im Gegensatz zur direkten Stimulation mit MCH bei Lungengesunden offenbar zu keiner messbaren Atemwegsobstruktion führt. Somit ist jegliche positive Reaktion in einem inhalativen Provokationstest mit AMP bei einer Person mit respiratorischen Symptomen für die Diagnose einer bronchialen Hyperreagibilität oder eines Asthmas bronchiale relevant.

In der vorliegenden Arbeit wird AMP im Vergleich zu dem klassischen Provokationsstimulus MCH unter klinischen Bedingungen als mindestens gleichwertig evaluiert, um über den Nachweis bronchialer Hyperreagibilität die Diagnose eines Asthmas bronchiale bereits im Schweregrad 1 zu sichern. Die unterschiedlichen Provokationsdosen für die leichten intermittierenden Asthmatiker innerhalb der inhalativen Provokationstests mit AMP und MCH sollten Anlass geben, die bisherige Nichtberücksichtigung der bronchialen Hyperreagibilität in der Klassifikation von Schweregraden beim Asthma bronchiale zu überprüfen.