

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Präsident: Prof. Dr. Hendrik Lehnert

**Einschränkungen der Lungenfunktion und fraktioniertes
exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) bei Kindern und
Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas in Deutschland**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Josephleeng Schmauck Gómez
aus Arica
Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Kopp
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Lange
Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.16
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 8.2.16
Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Einleitung	4
1.1 Asthma bronchiale	5
1.1.1 Definition des Asthma bronchiale	5
1.1.2 Prävalenz des Asthma bronchiale.....	5
1.1.3 Extrinsisches und intrinsisches Asthma bronchiale	6
1.2 Übergewicht.....	8
1.2.1 Definition des Übergewichts	8
1.2.2 Prävalenz des Übergewichts.....	9
1.2.3 Ursachen des Übergewichts	9
1.2.3.1 Unausgewogene Ernährung.....	10
1.2.3.2 Bewegungsmangel	10
1.3 Übergewicht, Asthma und Lungenfunktionsprüfung	11
1.4 Ausgangshypothese und Zielsetzung der Arbeit	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Datenerhebung	17
2.3 Einschlusskriterien.....	18
2.4 Ausschlusskriterien	18
2.5 Vermessung und Wiegen	19
2.6 Lungenfunktionsprüfung	20
2.6.1 Spirometrie Grundlagen	20
2.6.2 Ganzkörperplethysmographie Grundlagen.....	21
2.6.3 Durchführung der Lungenfunktionsprüfung	22
2.7 Messung von exhaliertem Stickstoffmonoxid NO.....	23
2.7.1 Grundlagen	23
2.7.2 Durchführung	23
2.8 Fragebogen.....	24

2.9	Statistische Methoden	24
2.9.1	Shapiro-Wilk-Test	24
2.9.2	Chi-Quadrat-Test	25
2.9.3	Kruskal-Wallis-Test.....	25
2.9.4	Mann-Whitney-U-Test	25
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Studienpopulation	27
3.1.1	Asthmatiker	29
3.1.2	Übergewichtige/Adipositas	29
3.1.3	Übergewichtiger/Adipositas mit Asthma	30
3.1.4	Kontrollgruppe	30
3.2	Allergische Komorbiditäten.....	30
3.3	Familien- und Umgebungsanamnese.....	32
3.4	Medikamenteneinnahme der Asthmatiker-Gruppe.....	33
3.5	Lungenfunktion.....	34
3.5.1	Vergleich der Lungenfunktionsparameter der jeweiligen Gruppen	34
3.5.2	Vergleich der Lungenfunktionsparameter der Übergewichtigen/Adipositas mit den Sollwerten.....	38
3.6	FeNO-Messung.....	39
4	Diskussion	41
4.1	Limitationen und Stärken der Studie	49
5	Zusammenfassung	51
6	Anhang	53
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	53
6.2	Perzentilkurven für den Body Mass Index (Jungen und Mädchen 0 -18 Jahre)...	54
6.3	Fragebogen.....	55
6.4	Tabellen	60
7	Danksagung	63
8	Lebenslauf	64
9	Literaturverzeichnis	66

1 Einleitung

Sowohl Asthma bronchiale als auch Übergewicht/Adipositas sind zu „Volkskrankheiten“ geworden, deren Prävalenz in den letzten Jahrzehnten nicht nur bei Erwachsenen sondern insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland deutlich angestiegen ist [41, 63, 64]. Die steigende Prävalenz beider Erkrankungen hat weitreichende gesundheitspolitische und ökonomische Folgen. Dieser Aspekt hat zu einem erhöhten Interesse in der Forschung nach einer möglichen Beziehung dieser beiden Krankheitsbilder geführt [3].

In zahlreichen wissenschaftlichen Studien wird eine im Vergleich zu Normalgewichtigen höhere Asthmaprävalenz sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas festgestellt [9, 8, 48, 14, 11]. Dabei wird jedoch kontrovers diskutiert, ob eine kausale Beziehung zwischen Übergewicht/Adipositas und Asthma bronchiale besteht. Während zahlreiche Arbeiten eine Einschränkung von Lungenfunktionsparametern wie z. B. der FEV₁ [9, 8, 48] aufzeigen, postulieren andere, dass Asthma bronchiale bei übergewichtigen und adipösen Personen überdiagnostiziert wird [1, 53]. Diese Überdiagnose könnte laut Lecheler und v. Egmond-Fröhlich auf eine mechanisch bedingte Restriktion der Atemwege zurückzuführen sein, welche nicht mit einem Asthma bronchiale verwechselt werden darf [42]. Die Verwechslung beruht darauf, dass das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV₁) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) übergewichtiger/adipöser Personen mit einer mechanisch bedingten Restriktion häufig analog zu Asthmatikern erniedrigt sind. Während bei Asthmatikern das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV₁) relativ stärker erniedrigt ist als die forcierte Vitalkapazität und dies in einem reduzierten Tiffeneau-Wert (FEV₁/FVC) resultiert, sind bei übergewichtigen/adipösen Personen beide Lungenfunktionswerte in der Regel eher gleichermaßen betroffen, weshalb der Tiffeneau-Wert (FEV₁/FVC) im Normbereich liegt.

Darüber hinaus werden in der Literatur widersprüchliche Befunde im Hinblick auf die Beziehungen zwischen fraktioniertem exhaltem Stickstoffmonoxid (FeNO) als Gradmesser von Atemwegsentszündung und Übergewicht/Adipositas berichtet [7, 21, 38, 45, 67]. Während verschiedene Autoren keine Korrelation zwischen BMI und fraktioniertem exhaltem Stickstoffmonoxid (FeNO) feststellen, wird in einem Artikel

von Erkoçoğlu und Mitarbeiter eine positive, von Komakula und Mitarbeitern hingegen eine negative Korrelation aufgezeigt [7, 21, 38, 45, 67].

Diese Arbeit hat als Ziel, anhand von Lungenfunktionsparametern und fraktioniertem exhalierem Stickstoffmonoxid (FeNO) zu untersuchen, ob pulmonal gesunde übergewichtige/adipöse Kinder und Jugendliche eine obstruktive Ventilationsstörung der Atemwege haben und ob sich die Muster der pulmonal gesunden übergewichtigen/adipösen Kinder und Jugendlichen von normalgewichtigen Asthmatikern sowie einer normalgewichtigen Kontrollgruppe unterscheiden. Die Ergebnisse könnten von Bedeutung sein, um eventuell neu definierte Präventions- und Behandlungswege für die betroffenen Patienten zu finden.

1.1 Asthma bronchiale

1.1.1 Definition des Asthma bronchiale

Bei Asthma bronchiale handelt es sich um eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine reversible Obstruktion auf dem Boden einer Hyperreagibilität der Bronchien auf unterschiedliche endogene oder exogene Reize gekennzeichnet ist [29]. Nach Reizung der Bronchialschleimhaut kommt es zu einer Schwellung mit vermehrter Mukusproduktion sowie zu einer zum Teil spontanen oder medikamentös reversiblen Bronchokonstriktion die beide zu einem limitierten Atemfluss führen [43]. Rezidivierende Episoden von akut auftretender Atemnot, typischerweise nachts oder in den frühen Morgenstunden, sind das Kardinalsymptom des Asthma bronchiale [28, 73]. Zu den weiteren Symptomen zählen anfallsweise auftretende erschwerte Ausatmung, begleitet von Giemen und Pfeifen, ein Engegefühl im Thoraxbereich sowie Reizhusten [50, 73].

1.1.2 Prävalenz des Asthma bronchiale

Die Lebenszeitprävalenz des Asthma bronchiale bei Erwachsenen ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen und liegt in Deutschland derzeit bei etwa 8,8 % [63]. Mit 9,6 % sind Frauen in Deutschland häufiger betroffen als Männer (7,9 %) [63]. Auch die Lebenszeitprävalenz des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Sie liegt in Deutschland derzeit bei rund 6,3 %. Asthma ist in den westlichen Ländern die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Im Gegensatz zu Erwachsenen sind Jungen vor der Pubertät mit 7,4 % häufiger betroffen als

deutsche Mädchen (5,2 %) [52]. Nach der Pubertät dreht sich diese Geschlechterprädisposition um [52].

Bis jetzt ist der Grund für die Zunahme der Prävalenz von Asthma bronchiale weitgehend ungeklärt, wobei die Vermutung gerechtfertigt erscheint, dass vor allem externe Faktoren wie die veränderten Lebensumstände für die Entwicklung von Asthma bronchiale verantwortlich sind [52]. Chronische Umweltexpositionen zu Allergenen und Schadstoffen spielen wahrscheinlich die größte Rolle; aber auch andere Faktoren wie Übergewicht werden heutzutage in zahlreichen Studien [9, 8, 48] als mögliche Erklärung für das erhöhte Auftreten von Asthma bronchiale diskutiert.

1.1.3 Extrinsisches und intrinsisches Asthma bronchiale

Asthma bronchiale stellt kein homogenes Erkrankungsbild dar, sondern vielmehr ein Komplex aus unterschiedlichen, teilweise überlappenden Syndromen, welche sich in verschiedenen Phänotypen manifestieren können [76, 24, 6]. Je nach Studie wird Asthma bronchiale anhand unterschiedlicher Methoden in Phänotypen unterteilt [76, 24, 70].

Je nach auslösender Ursache wird Asthma bronchiale in extrinsisches und intrinsisches Asthma bronchiale unterteilt, wobei Überlappungen zwischen diesen beiden Kategorien bestehen bzw. sich Mischformen ergeben können [30]. Das extrinsische Asthma bronchiale, auch allergisches Asthma bronchiale genannt, wird durch in der Umwelt befindliche inhalative Allergene (u. a. Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Insektenallergene, Tierhaare) ausgelöst [65]. Der Erstkontakt zum Allergen führt zunächst zu einer Sensibilisierung bzw. zu einer Überempfindlichkeit des Immunsystems für das spezifische Allergen. Dies führt zu einer vermehrten Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern [55]. Nach erneuter Exposition mit dem Allergen kommt es zu einer allergischen Reaktion, die die Asthmasymptome verursacht [55]. Diese Form des Asthma bronchiale überwiegt bei Kindern und Jugendlichen mit etwa 80 – 90 % deutlich [13].

Dagegen werden beim intrinsischen Asthma bronchiale, auch als nichtallergisches Asthma bronchiale bezeichnet, die Anfälle durch physikalische Reize wie z. B. Kälte, durch virale Atemwegsinfektionen oder durch körperliche Anstrengung ausgelöst [65, 30, 18]. Hierbei ist keine Allergie bzw. keine Erhöhung der IgE-Antikörper nachweisbar [12, 36, 13]. Diese Form des Asthma bronchiale überwiegt bei Erwachsenen [13].

Weitere Aspekte bei der Klassifikation des Asthma bronchiale sind unter anderem anstrengungsinduzierte Asthmaformen, schwer therapierbares Asthma, eosinophiles versus neutrophiles Asthma, Asthma mit häufigen Exazerbationen.

1.1.4. Asthmaschweregrade und Asthmakontrolle

Asthma bronchiale kann laut den Leitlinien der Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) und Global Initiative for Asthma (GINA) in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Diese Einteilung beruht auf Häufigkeit der Symptome, Intensität der Exazerbationen sowie Variabilität einiger Lungenfunktionswerte. Diese Form der Einteilung ist nur bei der Erstbeurteilung eines Patienten, der noch keine Asthmamedikamente einnimmt, also bei der Diagnosestellung, von Relevanz [28, 13]. In der folgenden Tabelle wird die Einteilung des Asthma bronchiale nach dem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1.1 Stufen der Asthmaschweregrade

Merkmale	intermittierend	mild persistierend	mittelschwer persistierend	schwer persistierend
Tagessymptome	<1x/Woche	>1x/Woche aber <1x/Tag	≥1x/Tag und täglicher Bedarf an inhalativen β2-agonisten	≥1x/Tag
Nachtsymptome	≤2x/Monat	>2x/Monat	>1x/Woche	häufig
Exazerbationen	kurz	können Schlaf und Aktivität beeinträchtigen	können Schlaf und Aktivität beeinträchtigen	häufig; Schlaf und Aktivität sind beeinträchtigt
Lungenfunktion FEV1 oder PEF	≥80% vom Soll	≥80% vom Soll	60 - 80% vom Soll	≤60% vom Soll
Variabilität von FEV1 oder PEF	<20%	20% - 30%	>30%	>30%

Quelle: GINA 2006

Zur Verlaufskontrolle des Asthma bronchiale steht gemäß den Leitlinien der Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) und Global Initiative for Asthma (GINA) jedoch die Einteilung des Asthma bronchiale nach der Kontrollierbarkeit im Vordergrund, da diese die Ansprache des Patienten auf die Therapie berücksichtigt [28, 13]. Die Asthmakontrolle bezieht sich nicht nur auf das klinische Erscheinungsbild, sondern schließt auch die Laborwerte, welche der Entzündung und Pathophysiologie der Erkrankung zugrunde liegen, mit ein [28]. In der folgenden Tabelle wird Asthma bronchiale nach seiner therapeutischen Kontrollierbarkeit bei Kindern dargestellt – für Tagessymptome und

Medikamentenbedarf finden sich die für Erwachsene abweichenden Kriterien in Klammern.

Tabelle 1.2 Stufen der Asthmakontrolle

Merkmale	kontrolliert	teilweise kontrolliert	unkontrolliert
Tagessymptome	keine (<2x/Woche)	>2x/Woche	drei oder mehrere Merkmale vom teilweisen kontrollierten Asthma pro Woche
Beeinträchtigung der Aktivität	keine	einige	
Nachtsymptome / Aufwachen	keine	einige	
Medikamentbedarf	keine (<2x/Woche)	>2x/Woche	
Lungenfunktion FEV1 oder PEF	normal	<80%	
Exazerbationen	keine	ein/mehrere pro Jahr	

Quelle: GINA 2006

1.2 Übergewicht

1.2.1 Definition des Übergewichts

Übergewicht ist definiert als ein Zustand des überschüssigen Fettgewebes, wobei ein hohes Körpergewicht in Relation zur Körpergröße entsteht [25]. Es existieren viele Methoden, um das Übergewicht quantifizieren zu können. Neben technisch aufwendigen Messmethoden werden im klinischen Alltag oft relativ einfache Techniken verwendet, die auf den Maßen von Körpergewicht und -größe beruhen. Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein häufig verwendetes Maß, um zwischen unter-, normal- oder übergewichtig zu unterscheiden [54]. Der BMI verknüpft das Körpergewicht mit der Körperoberfläche, die näherungsweise aus dem Quadrat der Körpergröße berechnet wird.

$$BMI = \frac{m}{l^2} \quad (1)$$

wobei m die Körpermasse (in Kilogramm) und l die Körpergröße (in Metern) angibt.

Übergewicht wird definiert als ein Body-Mass-Index von über 25 kg/m², bei einem Wert von über 30 kg/m² spricht man von Adipositas, d. h. einer extremen Form des Übergewichts [54]. Für Kinder und Jugendliche werden wegen der starken entwicklungsabhängigen Veränderungen der Körpermasse keine festen Werte zur Bestimmung von Übergewicht festgelegt. Stattdessen werden alters- und geschlechtsspezifische Perzentile verwendet. Gemäß dem CDC (Center of Disease Control

and Prevention) in Amerika wird für Kinder und Jugendliche (von 2 bis 19 Jahre) von Übergewicht ausgegangen, wenn der BMI-Wert zwischen den 85. und 95. Perzentilen liegt. Ein Kind oder Jugendlicher wird ab einem BMI-Wert, der über der 95. Perzentile liegt, als adipös klassifiziert [40].

In Deutschland hingegen wurden die Referenzwerte für Kinder und Jugendliche von der AGA (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter) anhand einer Auswertung von verschiedenen Studien leicht abweichend von den Werten des CDC festgelegt. Übergewicht wird definiert, wenn die BMI-Werte zwischen den 90. und 97. Perzentile liegen. Überschreitet der BMI-Wert die 97. Perzentile, wird von Adipositas gesprochen. Kinder und Jugendliche, deren BMI-Wert oberhalb der 99,5 Perzentile liegt, werden in der Kategorie Adipositas permagna klassifiziert [75, 39].

In der vorliegenden Studie werden die vom AGA vorgegebenen Referenzwerte verwendet (siehe Anhang 6.2).

1.2.2 Prävalenz des Übergewichts

Übergewicht und Adipositas stellen unter anderem ein medizinisch und epidemiologisch relevantes Problem dar [9, 8, 25]. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen hoch. Insgesamt leiden 36,3 % der erwachsenen Frauen und Männer an Übergewicht und 15,8 % an Adipositas. Erwachsene Männer sind mit 44,0 % wesentlich häufiger übergewichtig als erwachsene Frauen (28,8 %). Mit 16,1% der erwachsenen Männer und 15,6 % der erwachsenen Frauen sind erwachsene Männer ebenfalls leicht häufiger von Adipositas betroffen als erwachsene Frauen [63].

Nach Angabe des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS), der zwischen 2003 und 2006 durchgeführt wurde, sind 8,7 % der Kinder und Jugendlichen in Deutschland im Alter zwischen 3 - 17 Jahren übergewichtig. Bei 6,3 % der Kinder ist sogar von Adipositas die Rede [41]. Im Vergleich zu Erhebungen der Referenzpopulation aus den 1980er und 1990er Jahren ist der Anteil der übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendlichen in Deutschland um 50 % gestiegen. Im Gegensatz zu Erwachsenen bestehen jedoch keine großen Unterschiede der Prävalenzen zwischen Jungen und Mädchen [41].

1.2.3 Ursachen des Übergewichts

Die Entstehung von Übergewicht wird von einer Vielzahl von Faktoren wie z. B. physiologische Prozesse, soziales Verhalten, Umwelteinflüsse und Kultur beeinflusst [72, 33]. Bewegungsmangel und eine unausgewogene Ernährung werden als Haupteinflussfaktoren für die Entstehung und Verbreitung von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen gesehen [72, 33]. Darüber hinaus spielen genetische Faktoren eine Rolle [33, 51, 58, 35]. In wissenschaftlichen Studien konnten genetische Faktoren identifiziert werden, wie z. B. das FTO-Gen, das bei Übergewicht und Adipositas von Bedeutung ist [33, 35, 22]. Mutationen dieser Gene wirken sich auf die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas aus, sind jedoch insgesamt selten [35]. In den folgenden Abschnitten werden die zwei Hauptrisikofaktoren von Übergewicht näher beschrieben.

1.2.3.1 Unausgewogene Ernährung

Da ein Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und -verbrauch über einen längeren Zeitraum zu einer Gewichtszunahme führt, spielt eine unausgewogene Ernährung eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Übergewichts [58]. Insbesondere der Konsum von überschüssigem Nahrungsfett und Zucker wird in Verbindung mit Übergewicht gebracht [33]. Da Fett eine größere Energiedichte als Kohlenhydrate und Proteine hat, führen schon kleine Menge fettiges Essen zu einem Kalorienüberschuss und somit langfristig zu Übergewicht. Aufgrund der Globalisierung, der stetig steigenden Verbesserung der Lebensmitteltechnologie und den höheren Einkommen ist es für die Menschen immer einfacher geworden, fertige Lebensmittel zu erhalten, welche im Vergleich zu frischen Nahrungsmitteln mehr Fett, Zucker und Salz sowie weniger Wasser und Ballaststoffe enthalten [33]. Bei der positiven Energiebilanz aus Energiezufuhr und -verbrauch kommen nicht nur feste Nahrungsmittel in Betracht, eine Korrelation zwischen dem Verzehr von Softdrinks und Adipositas konnte ebenfalls nachgewiesen werden [37].

1.2.3.2 Bewegungsmangel

Die positiven Effekte einer regelmäßigen körperlichen Aktivität konnten in verschiedenen Studien belegt werden [49]. Dagegen wird Bewegungsmangel genauso wie die oben beschriebene unausgewogene Ernährung mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert [33, 61, 49, 58]. Die körperliche Inaktivität hängt unter anderem mit den kontinuierlichen technologischen Entwicklungen im Bereich der Unterhaltungselektronik und dem damit

verbundenen erhöhten Konsum von Internet, Computerspielen und Fernsehen zusammen [33]. Insbesondere der Fernsehkonsum stellt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Übergewicht dar, da nicht nur die bewegungsarme Lebensweise sondern auch der Verzehr von hochkalorischen Nahrungsmitteln während des Fernsehens die Energiebilanz zugunsten der Energieaufnahme ausschlagen lassen [33, 61]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt eine tägliche körperliche Aktivität von mindestens 60 Minuten für Kinder und Jugendliche [77]. Obwohl mehrere Kampagnen und Initiativen eine bewegungsfördernde Lebensweise zum Ziel haben, wird die Vorgabe der WHO nur von 27,5 % der Kinder und Jugendlichen in Deutschland erreicht [49].

1.3 Übergewicht, Asthma und Lungenfunktionsprüfung

Übergewicht und Adipositas haben bedeutende ungünstige Auswirkungen auf viele Organe und Organsysteme und somit auf die Gesundheit [19]. Übergewicht bzw. Adipositas sind mit einer Zunahme der Mortalität und mit einer Vielzahl von Komorbiditäten, wie Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, kardiovaskuläre Erkrankungen, Dyslipoproteinämien, gastro-intestinale Erkrankungen, degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates und pulmonale Krankheitsbilder wie z. B. restriktive Ventilationsstörung, Hypoventilations- sowie Schlafapnoe-Syndrom assoziiert [25, 48,19].

Ein Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und Asthma bronchiale sowie ein möglicher Einfluss von Übergewicht/Adipositas auf die Lungenfunktion werden derzeit in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse von Beuther und Mitarbeitern wurden die Ergebnisse vieler Studien, die sich mit dem Thema befasst haben, ausgewertet [8].

Beuther und Mitarbeiter kamen zu der Schlussfolgerung, dass das Risiko, an Asthma bronchiale zu erkranken, mit zunehmendem BMI sowohl bei Männern als bei Frauen ansteigt [8]. Guerra und Mitarbeiter stellen in einer Fall-Kontroll-Studie fest, dass lediglich Frauen mit Übergewicht oder Adipositas einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Asthmaerkrankung ausgesetzt sind [31]. In einer prospektiven Längsschnittstudie von Camargo und Mitarbeitern bei dem 85.911 amerikanische Krankenschwestern untersucht wurden, konnte eine Korrelation zwischen BMI und dem Risiko für das Auftreten von Asthma bronchiale im Erwachsenenalter festgestellt werden [14].

Die obengenannten Studien deuten auf eine Beziehung zwischen Übergewicht/Adipositas und Asthma bronchiale hin. Der Literatur zufolge könnte diese Beziehung durch das vom Fettgewebe produzierte Hormon Leptin verursacht werden. Gemäß einer Studie von Lugogo und Mitarbeitern wird das Fettgewebe als Ursprungsort inflammatorischer Substanzen wie Leptin, Adiponektin, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) gesehen, welche alle eine maßgebliche Rolle in der Pathophysiologie und der Entwicklung von Asthma bronchiale spielen [48]. So postulierten Nermin Guler und Mitarbeiter, dass eine hohe Leptin-Konzentration bei asthmatischen Jungen die erhöhte Prävalenz von Asthma bronchiale bei dem männlichen Geschlecht erklären könnte [32].

Neben der Produktion inflammatorischer Zytokine wird in der Literatur eine weitere Ursache für den Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und Asthma bronchiale untersucht. Hier stehen die verschiedenen, mit Übergewicht und Adipositas assoziierten Komorbiditäten wie z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen und eine gastrointestinale Refluxerkrankung (GERD), welche ebenfalls zu einer Erkrankung der Atemwege führen können, im Mittelpunkt [48, 23].

Eine lineare Beziehung zwischen Übergewicht und Asthmaschweregrad bei Erwachsenen, gemessen anhand verschiedener spirometrischen Variablen, konnte jedoch nicht bestätigt werden [27].

Darüber hinaus gibt es wissenschaftliche Studien, die sich mit den möglichen mechanischen Einschränkungen von Lungenfunktionsparametern bei übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen beschäftigen. Eine Studie von Spathopoulos und Mitarbeitern bei übergewichtigen und adipösen griechischen Kindern im Alter von 6 – 11 Jahren, konnte eine im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern signifikant niedrigere forcierte, expiratorische Vitalkapazität (FVC), forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV_1), forciertes expiratorisches Fluss bei 25 % bzw. 75 % der Vitalkapazität (FEF_{25-75}) sowie relative Einsekundenkapazität (FEV_1/FVC) belegen [69]. Li und Mitarbeiter haben bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen in Hongkong eine im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen erniedrigte funktionelle Residualkapazität (FRC) gefunden, die jedoch nur mit dem Körperfettanteil und nicht mit dem BMI korreliert hat [46]. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von Cetinkaya und Mitarbeitern bei 49 übergewichtigen Kindern in der Türkei im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in FVC, FEV_1 und PEF gefunden werden [15].

Auch für das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) als Gradmesser von Atemwegsentzündungen werden widersprüchliche Beziehungen zu Übergewicht/Adipositas in der Literatur berichtet. Berg und Mitarbeiter fanden niedrigere FeNO-Werte bei übergewichtigen Erwachsenen mit Asthmasymptomen im Vergleich zu übergewichtigen Erwachsenen ohne Asthmasymptome (16,1 vs 19,1 ppb, $p < .01$) [7].

In einer Studie von Komakula und Mitarbeitern wurde beobachtet, dass bei Erwachsenen mit persistierendem Asthma bronchiale, aber nicht in der Kontrollgruppe, der BMI-Wert negativ mit dem FeNO korreliert [38]. Wie bei Erwachsenen gibt es auch bei Kindern und Jugendlichen einige Studien über den Zusammenhang von Übergewicht/Adipositas und fraktioniertem exhalieretem Stickstoffmonoxid (FeNO). Für eine Studie aus Hongkong von Leung und Mitarbeitern wurden 92 Kinder und Jugendliche mit Asthma und 23 Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 18 Jahren als Kontrollgruppe rekrutiert. Im Rahmen dieser Studie wurden höhere FeNO-Werte bei den Asthmatikern im Vergleich zu der Kontrollgruppe gefunden. Es gab aber keinen Unterschied bei den FeNO-Werten, wenn übergewichtige und normalgewichtige Asthmatiker verglichen wurden [45]. Santamaria und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass es keine positive Assoziation zwischen FeNO und Adipositas im Kindes- und Jugendalter gibt [67].

Im Gegensatz dazu fanden Erkoçoğlu und Mitarbeiter eine positive Korrelation zwischen fraktioniertem exhalieretem Stickstoffmonoxid (FeNO) und BMI in einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen ohne Asthma, was eine Beziehung zwischen Adipositas und eine erhöhte Atemwegsentzündung bei Kindern und Jugendlichen ohne Asthma vermuten lässt [21].

1.4 Ausgangshypothese und Zielsetzung der Arbeit

Der Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und Übergewicht ist unklar und zahlreiche Fragen über eine Einschränkung der Lungenfunktion bei adipösen Kindern bzw. einer sekundären Adipositas aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktion sind derzeit unbeantwortet. Möglicherweise sind die diskrepanten Befunde in der Literatur darauf zurückzuführen, dass die untersuchten Patientenkollektive nicht ausreichend klar definiert waren. Wir haben daher die Hypothese aufgestellt, dass sich charakteristische Muster in der Veränderung der Lungenfunktionswerte und NO-Konzentration finden, die sich bei asthmatischen Kindern, Kindern mit Adipositas/Übergewicht und bei Gesunden signifikant unterscheiden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die folgenden Fragestellungen zu bearbeiten:

- Unterscheiden sich die Lungenfunktionsparameter von übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen ohne ärztlich diagnostiziertem Asthma bronchiale von normalgewichtigen Asthmatikern und einer normalgewichtigen Kontrollgruppe bezüglich forciertem Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV_1), Tiffeneau-Index (FEV_1 in % VC), maximalem expiratorischem Fluß bei 50 % der Vitalkapazität (MEF_{50}) oder totalem spezifischen Widerstand (SR_{tot})?
- Haben übergewichtige/adipöse Kinder und Jugendliche eine obstruktive Ventilationsstörung der Atemwege?
- Unterscheiden sich die Werte des fraktionierten exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) übergewichtiger/adipöser Kinder und Jugendlichen ohne ärztlich diagnostiziertem Asthma bronchiale von normalgewichtigen Asthmatikern und einer normalgewichtigen Kontrollgruppe?

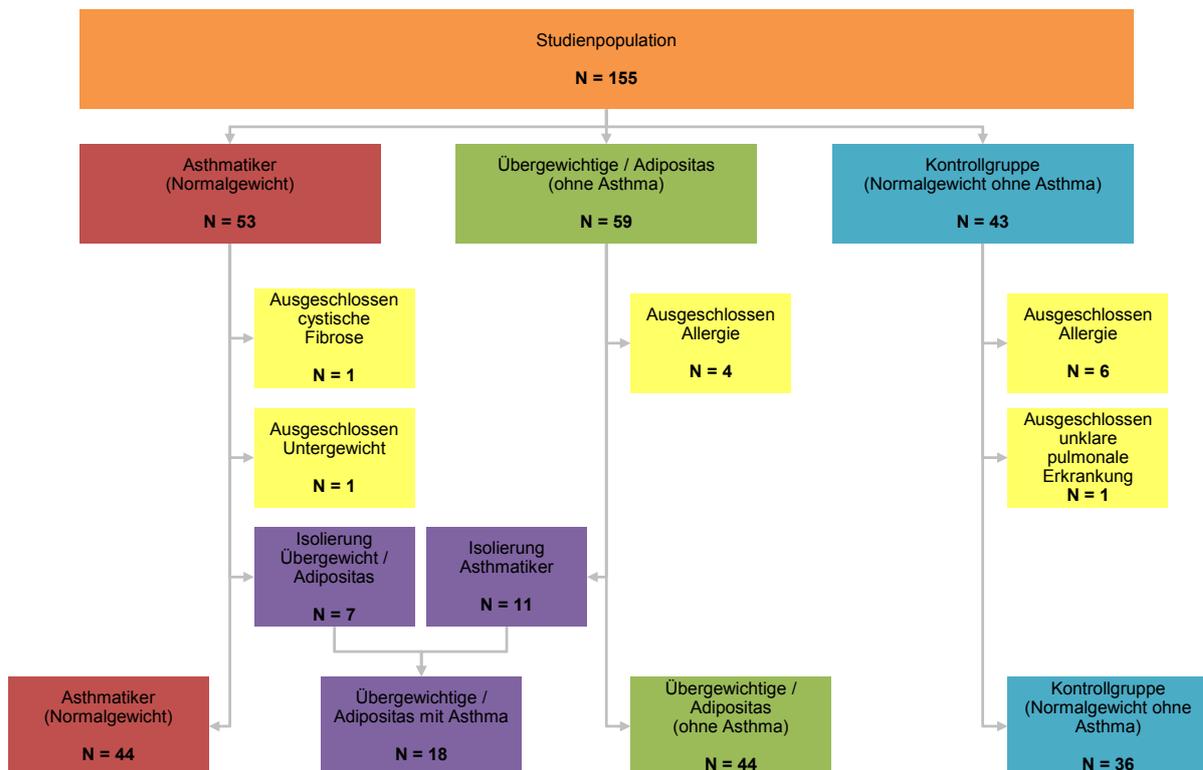
2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Für diese Querschnittsstudie wurden Kinder und Jugendliche rekrutiert, die an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck in ambulanter Behandlung waren. Initial wurden alle Kinder und Jugendliche aus einer der drei folgenden Sprechstunden angesprochen: Asthmasprechstunde der Kinderpneumologie, Aktiv-Kids-Sprechstunde der Endokrinologie oder Fraktursprechstunde der Kinderchirurgie (n = 178). Davon haben n = 155 Kinder (87 %) und Jugendliche zugestimmt, an der Untersuchung teilzunehmen. Die Daten wurden mittels einmaliger Erhebung erfasst.

Die Stratifizierung der Studienpopulation geht aus der Abbildung 2.1 hervor. Ziel war es dabei, möglichst homogene Gruppen zu definieren, die sich phänotypisch klar charakterisieren lassen.

Abbildung 2.1: Stratifizierung der Studienpopulation



Die Studienpopulation ist für Zwecke dieser Studie in die folgenden Gruppen unterteilt worden:

- Asthmatiker: Von den ursprünglich $n = 53$ Kindern und Jugendlichen wurden $n = 1$ Kinder und Jugendliche mit cystischen Fibrose und $n = 1$ Kinder und Jugendliche mit Untergewicht von der Auswertung ausgeschlossen. Sieben Kinder und Jugendliche wurden aufgrund von Übergewicht / Adipositas in der Übergewichtigen / Adipositas Asthmatiker-Gruppe separat betrachtet. Die verbleibenden $n = 44$ Kinder und Jugendliche dieser Gruppe weisen ein ärztliches diagnostiziertes Asthma auf, sind normalgewichtig und wurden ausschließlich aus der Asthma-Sprechstunde der Pulmologie rekrutiert.
- Übergewichtige / Adipositas: Von den ursprünglich $n = 59$ Kindern und Jugendlichen wurden $n = 4$ Kinder und Jugendliche mit anamnestisch bekannter Allergie von der Auswertung ausgeschlossen. Elf Kinder und Jugendliche wurden bedingt durch das Vorhandensein von Asthma in der Übergewichtigen/Adipositas-Asthmatiker-Gruppe separat betrachtet. Die verbleibenden $n = 44$ Kinder und Jugendlichen dieser Gruppe sind übergewichtig oder adipös, weisen kein ärztlich diagnostiziertes Asthma auf und wurden aus der Aktiv-Kids-Sprechstunde der Endokrinologie rekrutiert. Die Kinder der Aktiv-Kids-Sprechstunde versuchen, mithilfe von Sport und einer gesunden Ernährung abzunehmen.
- Übergewichtige/Adipositas mit Asthma: Um eine mögliche Verzerrung der Lungenfunktionswerte sowie der FeNO-Werte der Asthmatiker-Gruppe durch Übergewichtige/Adipositas sowie der Werte der Übergewichtigen/Adipositas-Gruppe durch Asthmatiker auszuschließen, wurde die Gruppe der Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma getrennt betrachtet. Die Gruppe der Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma setzt sich aus $n = 7$ Kindern und Jugendlichen der Asthma- sowie $n = 11$ Kindern und Jugendlichen der Aktiv-Kids-Sprechstunde zusammen, die sowohl übergewichtig oder adipös sind als auch ein ärztlich diagnostiziertes Asthma vorweisen. Diese Gruppe ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht in die statistischen Auswertungen einbezogen worden. Die Ergebnisse sind deskriptiv dargestellt.
- Kontrollgruppe: Von den ursprünglich $n = 43$ Kindern und Jugendlichen wurden $n = 6$ Kinder und Jugendliche mit anamnestisch bekannter Allergie und $n = 1$ Kind mit einer unklaren pulmonalen Erkrankung von der Studie ausgeschlossen. Die verbleibenden $n = 36$ Kinder und Jugendlichen dieser Gruppe sind weder Asthmatiker noch übergewichtig oder adipös und wurden ausschließlich aus der

Fraktursprechstunde der Kinderchirurgie rekrutiert. Die Kinder der Fraktursprechstunde sind zur Röntgenkontrolle, Gipsanlage oder Operationsplanung gekommen.

2.2 Datenerhebung

Die Kinder und Jugendlichen stellten sich in der Asthmasprechstunde der Pulmologie, der Aktiv-Kids-Sprechstunde der Endokrinologie und der Fraktursprechstunde der Kinderchirurgie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck vor.

Zur Datenerhebung und zur späteren Beantwortung der im Abschnitt 1.4 erwähnten Fragenstellungen wurden bei allen vier Gruppen folgende apparative und nicht-apparative Diagnostiken durchgeführt:

- Eine sorgfältige Vermessung der Körperlänge und Wiegen des Körpergewichts (ohne Schuhe und mit Innenraumbekleidung) aller Kinder und Jugendlichen zur zuverlässigen Ermittlung des BMI.
- Eine Lungenfunktionsprüfung wobei insbesondere folgende Messwerte in die Auswertung der Studie einbezogen wurden: die Einsekundenkapazität (FEV_1), der Tiffeneau-Index ($FEV_1\%VC$), der maximale expiratorische Fluss bei 50 % der Vitalkapazität (MEF_{50}) und der totale spezifische Widerstand (SR_{tot}). Zusätzlich wurde für alle vorgenannten Messwerte die Abweichung in % vom Sollwert ermittelt.
- Eine Messung der Stickstoffmonoxid-Konzentration (FeNO) in der Ausatemluft.
- Ein von den Eltern ausgefüllter standardisierter Fragebogen, welcher Auskunft über Gesundheitszustand und Lebensumstände der Kinder und Jugendlichen gibt. In dieser Studie wurde insbesondere Wert auf die Familienanamnese und allergische Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme gelegt.

Vor Durchführung jeglicher apparativer- bzw. nicht-apparativer Diagnostik wurde die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern eingeholt. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission Lübeck vor.

2.3 Einschlusskriterien

Zur Aufnahme in der Studienpopulation sind folgende allgemeine Einschlusskriterien zu erfüllen:

- Erstens wurden ausschließlich Kinder bzw. Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren berücksichtigt.
- Zweitens waren sowohl eine unterschriebene Einverständniserklärung der Eltern als auch die Eigenmotivation der Kinder bzw. Jugendlichen eine wichtige Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie.

Bei der Unterteilung der Studienpopulation in den im Abschnitt 2.1 genannten Gruppen wurden folgende gruppenspezifische Einschlusskriterien festgehalten:

Für die Asthmatiker:

- Die ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale (Definition gemäß NVL-Asthma: asthmatypische Symptome, Nachweis einer intermittierenden oder persistierenden Bronchialobstruktion, Nachweis einer positiven Bronchiospasmolyse), sowie
- Ein Normalgewicht im Verhältnis zum Alter und Geschlecht, d. h. ein BMI-Wert zwischen dem 10. und 90. Perzentil.

Für die Übergewichtigen/Adipositas:

- Ein Übergewicht im Verhältnis zum Alter und Geschlecht, d. h. ein BMI-Wert \geq 90. Perzentil.

Für die Kontrollgruppe:

- Ein Normalgewicht im Verhältnis zum Alter und Geschlecht, d. h. ein BMI-Wert zwischen dem 10. und 90. Perzentil.

2.4 Ausschlusskriterien

Ausschluss aus der Studienpopulation erfolgt anhand der folgenden allgemeinen Ausschlusskriterien:

- Alter unter 6 Jahre oder über 18 Jahre.
- Das Vorhandensein pulmonaler Erkrankungen oder einer Thorax-Deformität (z. B. Trichterbrust, angeborene Fehlbildungen wie Ösophagusatresie).
- Das Nichtvorhandensein einer unterschriebenen Einverständniserklärung.

Bei der Bildung der im Abschnitt 2.1 genannten Gruppen wurden folgende gruppenspezifische Ausschlusskriterien festgehalten:

Für die Asthmatiker:

- Ein Untergewicht oder Übergewicht im Verhältnis zum Alter und Geschlecht, d. h. ein BMI-Wert ≤ 10 . Perzentil oder ≥ 90 . Perzentil.

Für die Übergewichtigen/Adipositas:

- Das Vorhandensein eines ärztlich diagnostizierten Asthmas,
- Ein Normalgewicht im Verhältnis zum Alter und Geschlecht, d. h. ein BMI-Wert zwischen dem 10. und 90. Perzentil, sowie
- Das Vorhandensein einer ärztlich diagnostizierten Allergie.

Für die Kontrollgruppe:

- Das Vorhandensein eines ärztlich diagnostizierten Asthmas,
- Ein Untergewicht oder Übergewicht im Verhältnis zum Alter und Geschlecht, d. h. ein BMI-Wert ≤ 10 . Perzentil oder ≥ 90 . Perzentil, sowie
- Das Vorhandensein einer ärztlich diagnostizierten Allergie.

2.5 Vermessung und Wiegen

Alle Kinder und Jugendlichen wurden vor der Lungenfunktionsprüfung und NO-Messung vermessen und gewogen. Mithilfe des Gewichts und der Größe wurden BMI-Werte berechnet, die zur Differenzierung zwischen unter-, normal-, übergewichtig und Adipositas verwendet wurden. Da BMI jedoch weder Alter noch Geschlecht berücksichtigt, sind zur Einstufung der Kinder und Jugendlichen die alter- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der AGA (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter) verwendet worden. Ein BMI-Wert zwischen dem 90. und 97. Perzentil wird definiert als

übergewichtig, während die Überschreitung des 97. Perzentils als Adipositas klassifiziert wird.

2.6 Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung beinhaltet die Spirometrie und die Ganzkörperplethysmographie. Beide spielen eine entscheidende Rolle in der Asthmediagnostik, in der Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen und in der Verlaufs-Therapiekontrolle [13].

2.6.1 Spirometrie Grundlagen

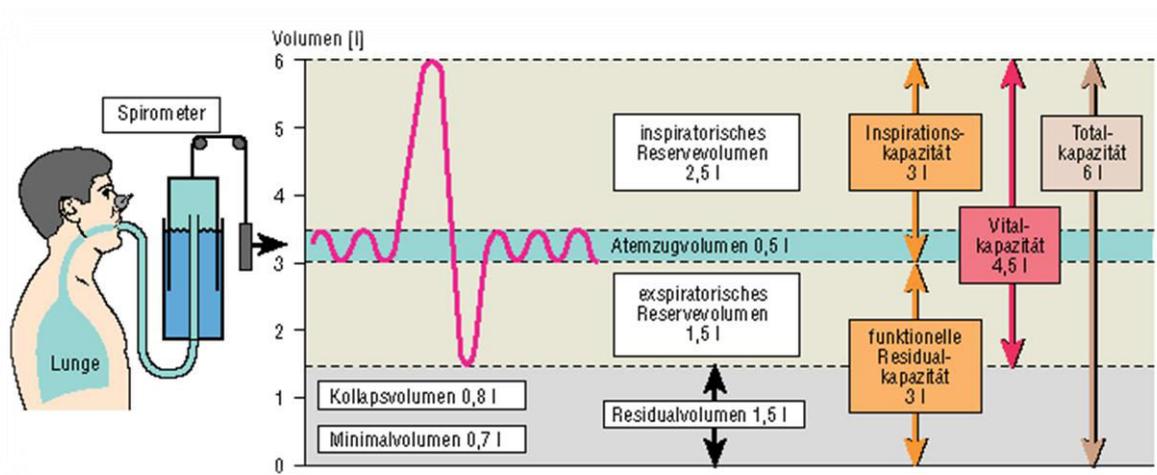
Bei der Spirometrie handelt sich um eine Untersuchungsmethode, bei der ganz und teilweise mobilisierbare Lungen- und Atemvolumina gemessen werden können. Die technische Durchführung ist einfach, jedoch stark sowohl von der Mitarbeit des Patienten als auch von der Untersuchungsperson abhängig [13, 68]. Deswegen ist es notwendig, vor der Messung den Patienten über den Ablauf zu informieren und ständig zu motivieren. In der Spirometrie werden sowohl statische als auch dynamische Parameter gemessen. Bei den statischen Lungenvolumina ist die Messung unabhängig von der Atemstromstärke und somit unabhängig vom zeitlichen Verlauf [68]. Zu den statischen Lungenvolumina zählen die ventilierbaren Lungenvolumina wie die inspiratorische Vitalkapazität (IVC), das Atemzugvolumen (V_t) und das in- und expiratorische Reservevolumen (IRV, ERV) [68]. Dabei ist die inspiratorische Vitalkapazität definiert als das Atemvolumen in Liter, das nach maximaler Ausatmung auf einmal eingeatmet werden kann [68]. Das Atemzugvolumen stellt die Luftmenge in Liter, welche bei Ruheatmung ein- bzw. ausgeatmet wird dar [68]. Die Parameter IRV und ERV beschreiben das Atemvolumen in Liter, welches nach normaler Inspiration bzw. Expiration noch zusätzlich ein- bzw. ausgeatmet werden kann [68].

Im Gegensatz zu statischen Lungenvolumina ist die Messung bei den dynamischen Lungenvolumina abhängig vom zeitlichen Verlauf. Zu den dynamischen Parametern gehören die Einsekundenkapazität (FEV_1) und die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) [68]. Die forcierte expiratorische Vitalkapazität ist das Atemvolumen in Liter, das nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann. Die Einsekundenkapazität ist

der Teil der forcierten expiratorischen Vitalkapazität, der innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. Aus dem Quotient zwischen FEV_1 und Vitalkapazität ergibt sich der $FEV_1\%$ oder Tiffeneau-Index (FEV_1/VC) [68]. Neben den obengenannten Lungenvolumina wird bei der Spirometrie zusätzlich die Atemstromstärke erfasst. Hierzu zählen u. a. die expiratorischen Atemströme (MEF , MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75}) und die in- und expiratorischen Spitzenflüsse (PIF , PEF) [68]. MEF bezeichnet die Atemstromstärke in Liter pro Sekunde, wenn 75 %, 50 % oder 25 % der forcierten Vitalkapazität noch auszuatmen sind. Unter in- und expiratorischen Spitzenflüssen PIF und PEF wird die maximale Atemstromstärke in Liter pro Sekunde bei forcierter Inspiration bzw. Expiration verstanden [68].

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Parameter werden graphisch zum einen in Form einer Volumen-Zeit-Kurve, zum anderen in Form einer Fluss-Volumen-Kurve dargestellt.

Abbildung 2.2: statische und dynamische Lungenparameter



Quelle: © Urban & Fischer 2003 – Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage

2.6.2 Ganzkörperplethysmographie Grundlagen

Bei der Ganzkörperplethysmographie handelt es sich um eine Untersuchungsmethode, bei der das Residualvolumen und demzufolge die totale Lungenskapazität gemessen werden können [68]. Die Ganzkörperplethysmographie ermöglicht im Gegensatz zur Spirometrie eine mitarbeitersunabhängige Messung des nicht mobilisierbaren intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) und des Ruheatemwiderstandes (R_{aw}) [13, 68].

2.6.3 Durchführung der Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung wurde als Ganzkörperplethysmographie mit einem MasterScreen Body und dem JLAB Softwarepaket der CareFusion Germany GmbH durchgeführt. Zuerst wurde die Untersuchungstechnik dem Probanden genau erklärt. Danach folgte die Befragung des Probanden in Bezug auf z. B. enge Kleidung, Rauchen, Alkohol, körperliche Belastung, schwere Mahlzeit, Kurzzeit-Bronchodilatator (in den letzten 4 Stunden), Langzeit-Bronchodilatator (in den letzten 12 Stunden) und inhalative Glukokortikoide. Zur Messung sitzt der Patient in einer geschlossenen Kabine, wobei er über ein Mundstück mit der Außenwelt verbunden ist. Die Untersuchung erfolgte in aufrechter, ruhiger, sitzender Haltung mit leicht angehobenem Kinn. Die Nase wurde mit einer Nasenklemme verschlossen. Nach Anweisungen der Assistentin mussten die Kinder zuerst über das Mundstück ruhig atmen. Nachdem die Kinder einige Male ruhig ein- und ausgeatmet hatten und sich an das Mundstück gewöhnen konnten, wurde das Mundstück am Ende einer normalen Ausatmung mittels einer Klappe kurz verschlossen; der Patient atmet nun gegen den Widerstand aus und ein (Bestimmung des ITGV) [68]. Danach wurden die Kinder gebeten, weiter normal ein- und auszuatmen. Anschließend wurden die Kinder aufgefordert, kräftig und maximal auszuatmen. Nachdem sie tief ausgeatmet hatten, folgte eine so tief wie mögliche Einatmung (Bestimmung der IVC) [68]. Danach wurden die Kinder gebeten, so schnell und kräftig wie möglich auszuatmen (Bestimmung der FEV₁ und FVC) [68]. Um die Kinder bei diesem Teil der Untersuchung stets zu animieren, wurde eine Software zur Hilfe genommen. So konnten die Kinder wählen, was sie am liebsten machen wollten: Ballons aufblasen oder Kerzen auspusten u. a. Die Lungenfunktionsprüfung wurde bei allen Kindern und Jugendlichen im Anschluss an die FeNO-Messung durchgeführt. Da die Messung teilweise von der Mitarbeit der Probanden abhängig ist, wurde darauf geachtet, dass die Kinder die Anweisungen der Assistentin gut verstanden und diesen gefolgt sind. Sie wurden ständig animiert. Falls es nötig war, wurde die Messung mehrere Male wiederholt. Die verwendeten Geräte wurden selbstverständlich entsprechend der Bedienungsanweisung täglich geeicht.

2.7 Messung von exhalierem Stickstoffmonoxid NO

2.7.1 Grundlagen

Das Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Mediator, der eine Rolle spielt in verschiedenen biologischen Prozessen wie z. B. Hemmung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation, Modulation des Tonus der Bronchialmuskulatur und Vasodilatation [4]. Das Stickstoffmonoxid wird in verschiedenen Zellen aus Arginin und Sauerstoff gebildet und wird von dem Enzym NO-Synthetase (NOS) katalysiert [4]. Die endotheliale NOS (eNOS) ist eine der drei Isoformen dieses Enzymes und wird in Endothelzellen, Bronchialepithelien und Typ II Alveolarzellen gebildet [62]. Das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) wird als Biomarker für die Inflammation der Atemwege genutzt und zur Diagnose sowie Verlaufskontrolle beim allergischen Asthma bronchiale verwendet [4, 2]. Die Konzentration der FeNO variiert je nach Herkunft. So weisen die Nasennebenhöhlen mit 1.000 bis 30.000 ppb die höchsten Konzentrationen auf, während in den Bronchien Konzentrationen von 10 – 20 ppb vorkommen [4]. Bei Patienten mit Asthma bronchiale werden höhere NO-Werte gemessen als bei Gesunden [2]. Die Messung des FeNO wird in der Praxis häufig eingesetzt, da sie einfach und reproduzierbar ist und keine Belastung für den Patienten darstellt [4, 2].

2.7.2 Durchführung

Für die Durchführung dieses Tests wurde darauf geachtet, dass die FeNO-Messung immer vor der Lungenfunktionsprüfung erfolgte, da diese sonst zu falsch niedrigen Werten führen kann [20]. Da die NO-Werte in den oberen Atemwegen höher sind als in den unteren Atemwegen, muss bei der NO-Messung unbedingt das Gaumensegel geschlossen sein [4]. Um das zu erreichen, wurde bei diesem Test darauf geachtet, die Ausatmung konstant zu halten, um einen gleichbleibenden Fluss aus den unteren Atemwegen zu gewährleisten [4]. Die Kinder und Jugendlichen wurden gebeten, zuerst ganz normal und entspannt zu atmen, dann über das Mundstück, welches einen Filter hatte, einzuatmen und dann langsam wieder über das Mundstück auszuatmen. Um das für die Probanden zu erleichtern, wurde eine Animation auf einem Bildschirm verwendet. Es musste ein Schwebekörper (in unserem Fall ein Delphin) auf Höhe einer schwarzen Markierung gehalten werden, so wurde die empfohlene Ausatemgeschwindigkeit von 50 ml/s sichergestellt. Das Messergebnis konnte wenige Sekunden nach Beendigung des Tests abgelesen werden. Der

Filter, der verwendet wurde, ist ein Einweg-Filter und wurde für jedes Kind ausgewechselt. Falls erforderlich, wurde die NO-Messung ein zweites Mal wiederholt und der Mittelwert bei der Auswertung berücksichtigt. Der NO-Analysator wurde gemäß den Empfehlungen des Produzenten geeicht. Die NO-Messung erfolgte mit dem NO Vario-Analysator der FILT Lungen- und Thoraxdiagnostik GmbH, Berlin.

2.8 Fragebogen

Für die vorliegende Arbeit wurde ein standardisierter Fragebogen verwendet. Es handelt sich um einen standardisierten Fragebogen, welcher zur Erfassung und Gewinnung von Daten über Gesundheitszustand und Lebensumstände der Kinder und Jugendlichen (siehe Anhang 5.3) dient. Der Fragebogen setzt sich aus geschlossenen und offenen Fragen zusammen, die durch die Eltern der Kinder bzw. Jugendlichen beantwortet wurden. Die Fragen sind aus dem ISAAC-Fragebogen adaptiert.

2.9 Statistische Methoden

Zur Verarbeitung der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 21.0.0.0 verwendet. Bei der gesamten Studienpopulation wurden sowohl anthropometrischen Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI als auch verschiedene Lungenfunktionsparameter und FeNO-Werte erhoben. Die Daten wurden mittels statistischen Kenngrößen wie Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum zusammenfassend wiedergegeben. Zusätzlich zum Originalwert wurden für jede Variable der Lungenfunktionsprüfung die Sollprozentwerte, d. h. der Originalwert in Prozent vom Soll ermittelt. Da die Sollprozentwerte die Originalwerte für Unterschiede in Geschlecht und Alter korrigieren, wurden lediglich die Sollprozentwerte in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

2.9.1 Shapiro-Wilk-Test

Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde geprüft, ob die Grundgesamtheit der Stichproben normalverteilt ist. Im Vergleich zu einigen anderen statistischen Signifikanztests auf Normalverteilung, wie zum Beispiel der Kolmogorov-Smirnov-Test oder das Testverfahren von Lilliefors, weist der Shapiro-Wilk-Test bereits mit vergleichsweise kleinen Stichproben eine hohe Teststärke auf [59]. Demzufolge ist bei der Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests das Risiko einer Annahme der Nullhypothese, dass die

Grundgesamtheit normalverteilt ist, obwohl in Wirklichkeit die Alternativhypothese zutrifft, besonders gering. Die Beurteilung der Testergebnisse erfolgt anhand eines Vergleichs der Teststatistik mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Falls der p-Wert größer als 0,05 ist, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Demzufolge liegt eine normalverteilte Stichprobe vor (siehe Tabelle 6.1). Da die Verteilung einiger Variablen nicht einer Normalverteilung entsprechen, wurden zur Hypothesenprüfung verschiedene nicht-parametrischen Tests verwendet.

2.9.2 Chi-Quadrat-Test

Die Untersuchung mehrerer unabhängiger Stichproben bezüglich eines nominal skalierten Merkmals erfolgte anhand des Chi-Quadrat-Homogenitäts-Tests. Dieser Test überprüft, ob die Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen. Dazu vergleicht der nicht-parametrischen Chi-Quadrat-Homogenitäts-Test die observierten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Zur Feststellung, welche Stichprobe gegebenenfalls den statistisch signifikanten Unterschied verursacht, wurde folglich ein paarweiser Chi-Quadrat-Test jeweils zweier Stichproben durchgeführt. Zur Neutralisierung der Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen im Rahmen des paarweisen Chi-Quadrat-Tests, wurde das Signifikanzniveau mittels der Bonferroni-Methode korrigiert. Die Bonferroni-Methode beinhaltet eine Division des ursprünglichen Signifikanzniveaus (0,05) durch die Zahl der durchgeführten Tests. Da in dieser Arbeit drei Gruppen miteinander verglichen werden, ergibt sich ein Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von: $0,05 / 3 = 0,0167$. Als statistisch signifikant gilt somit jede Teststatistik, die über einen p-Wert $\leq 0,0167$ verfügt.

2.9.3 Kruskal-Wallis-Test

Der Vergleich der Rangsummen mehrerer unabhängiger intervallskalierter Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stichproben erfolgte anhand des Kruskal-Wallis-Tests. Dieser nicht-parametrische Test wird anstelle des parametrischen Verfahrens der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) angewendet, da nicht alle Variablen die Voraussetzung einer Normalverteilung erfüllen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

2.9.4 Mann-Whitney-U-Test

Zur Feststellung, welche Stichprobe gegebenenfalls den statistisch signifikanten Unterschied im Kruskal-Wallis-Test verursacht, wurde der Zweistichproben-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nicht parametrischer Test, der anhand eines Vergleichs der Rangsummen zweier unabhängiger Stichproben prüft, ob die Rangsumme einer Stichprobe sich signifikant von der Rangsumme der anderen Stichprobe unterscheidet. Dieser nicht-parametrische Test wird anstelle des parametrischen t-Tests angewendet, da nicht alle Variablen die Voraussetzung einer Normalverteilung erfüllen. Das Signifikanzniveau wurde, wie oben beschrieben, mit der Bonferroni-Methode auf $p \leq 0,0167$ korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation besteht insgesamt aus $n = 142$ Kindern und Jugendlichen, hiervon sind $n = 64$ Mädchen (45,1 %) und $n = 78$ Jungen (54,9 %). Das Durchschnittsalter liegt insgesamt bei 11,5 Jahren.

Die Studienpopulation teilt sich in vier Gruppen auf: Während der Asthmatiker-Gruppe $n = 44$ (31,0% der Studienpopulation) Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale angehören, setzt sich die Übergewichtige-/Adipositas-Gruppe aus $n = 44$ (31,0 % der Studienpopulation) Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht oder Adipositas zusammen. Um eine mögliche Verzerrung der Werte der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe durch Asthmatiker sowie der Werte der Asthmatiker-Gruppe durch Übergewichtige bzw. Adipositas auszuschließen, wurde eine Gruppe Übergewichtige/Adipositas mit Asthma getrennt betrachtet, die $n = 18$ (12,7% der Studienpopulation) Kinder und Jugendliche umfasst. Die Gruppe Übergewichtige/Adipositas mit Asthma ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht in die statistischen Auswertungen einbezogen worden. Für die vollständigen Messwerten der Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma siehe Tabellen 6.1 bis 6.5 im Anhang. Schließlich sind $n = 36$ (25,4 % der Studienpopulation) Kinder und Jugendliche in die Kontrollgruppe aufgenommen worden.

Die anthropometrischen Daten der Studienpopulation sowie der jeweiligen Gruppen sind der Tabelle 3.1. zu entnehmen.

Tabelle 3.1 anthropometrische Daten der Kinder und Jugendlichen getrennt nach Gruppen

	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl (n)	44	44	36	
Männlich	26 59,1%	20 45,5%	21 58,3%	
Weiblich	18 40,9%	24 54,5%	15 41,7%	
Alter (Jahre)	10,4 ± 2,9 6,0 - 16,0	11,7 ± 3,2 6,0 - 17,0	12,5 ± 2,5 8,0 - 16,0	0,007
Gewicht (kg)	41,4 ± 14,0 20,4 - 71,0	74,3 ± 25,6 34,8 - 131,1	49,7 ± 12,7 28,3 - 75,0	< 0,001
Größe (cm)	147,2 ± 16,5 116,1 - 179,8	156,6 ± 17,3 116,9 - 181,6	159,1 ± 14,4 135,0 - 185,0	0,005
BMI (kg/m ²)	18,5 ± 2,7 14,2 - 24,5	29,3 ± 5,4 21,1 - 43,4	19,3 ± 2,3 15,4 - 24,2	< 0,001

Anzahl, Häufigkeit %, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Kruskal-Wallis-Test

Die Gruppen unterschieden sich nach der Definition erwartungsgemäß in Gewicht und BMI signifikant. Die Übergewicht-/Adipositas-Gruppe ist mit einem Durchschnittsgewicht von 74,3 Kilogramm signifikant schwerer (p-Wert < 0,001) als die Asthmatiker-Gruppe und die Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsgewicht von 41,4 Kilogramm beziehungsweise 49,7 Kilogramm. Analog dazu ist auch das durchschnittliche BMI der Übergewicht-/Adipositas-Gruppe (29,3 kg/m²) signifikant höher als das der Asthmatiker-Gruppe (18,5 kg/m², p-Wert < 0,001) und der Kontrollgruppe (19,3 kg/m², p-Wert < 0,001). Die Kinder und Jugendlichen der Kontrollgruppe sind signifikant schwerer als die der Asthmatiker-Gruppe (p-Wert = 0,009). Unterschiede gab es auch im Hinblick auf die Altersverteilung: Die Asthmatiker-Gruppe ist mit einem Durchschnittsalter von 10,4 Jahre jünger als die Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 12,5 Jahren (p-Wert = 0,007). Zwischen Kontrollgruppe und Übergewicht-/Adipositas-Gruppe gab es keinen Unterschied in der Altersverteilung (Tabelle 3.2)

Tabelle 3.2 Anthropometrische Daten der Kinder getrennt nach Gruppen

Variablen	Gruppen	Gruppen	p-Wert
Alter (Jahre)	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,057
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,001
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,288
Gewicht (kg)	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	<0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,009
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	<0,001
Größe (cm)	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,013
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,002
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,575
BMI (kg/m ²)	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	<0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,119
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	<0,001

Bonferroni-korrigierter p-Wert, Post-Hoc Analyse, Mann-Whitney-U-Test

3.1.1 Asthmatiker

Die Asthmatiker-Gruppe besteht aus $n = 44$ Kindern und Jugendlichen, davon $n = 18$ weiblich (40,9 % der Asthmatiker-Gruppe) und $n = 26$ männlich (59,1 % der Asthmatiker-Gruppe). Durchschnittlich ist die Gruppe der Asthmatiker mit 10,4 Jahren (Minimum – Maximum: 6 – 16 Jahre) die jüngste der vier Gruppen. Bei einem Durchschnittsgewicht von 41,4 kg (Minimum – Maximum: 20,4 – 71,7 kg) und einer Durchschnittsgröße von 147,2 cm (Minimum – Maximum: 116,1 – 179,8 cm) sind die Gruppenmitglieder ebenfalls am leichtesten und kleinsten innerhalb der vier Gruppen. Der durchschnittliche BMI beträgt $18,5 \text{ kg/m}^2$ (Minimum – Maximum: $14,2 - 24,5 \text{ kg/m}^2$).

3.1.2 Übergewichtige/Adipositas

Die Übergewichtige-/Adipositas-Gruppe besteht aus $n = 44$ übergewichtigen oder adipösen Kindern und Jugendlichen ohne Asthma, davon sind $n = 24$ weiblich (54,5 % der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe) und $n = 20$ männlich (45,5 % der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe). Durchschnittlich sind die Übergewichtigen/Adipositas 11,7 Jahre alt (Minimum – Maximum: 6 – 17 Jahre). Bei einem Durchschnittsgewicht von 74,3 kg (Minimum – Maximum: 34,8 – 131,1 kg) und einer Durchschnittsgröße von 156,6 cm (Minimum – Maximum: 116,9 – 181,6 cm) beträgt der durchschnittliche BMI $29,3 \text{ kg/m}^2$ (Minimum – Maximum: $21,1 - 43,4 \text{ kg/m}^2$). Der BMI der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe ist im Vergleich der vier Gruppen am höchsten.

3.1.3 Übergewichtiger/Adipositas mit Asthma

Die Gruppe der Übergewichtigen bzw. Adipösen mit Asthma setzt sich aus $n = 18$ Kindern und Jugendlichen mit sowohl Übergewicht oder Adipositas und Asthma zusammen, davon sind $n = 7$ weiblich (38,9 % der Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma) und $n = 11$ männlich (61,1 % der Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma). Durchschnittlich sind die Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma 12,1 Jahre alt (Minimum – Maximum: 7 – 18 Jahre) und wiegen im Durchschnitt 79,6 kg (Minimum – Maximum: 33,7 – 158,8 kg). Die Teilnehmer dieser Gruppe sind somit am schwersten innerhalb der vier Gruppen. Die Durchschnittsgröße beträgt 162,2 cm (Minimum – Maximum: 126,5 – 192,0 cm) und der durchschnittliche BMI 28,93 kg/m² (Minimum – Maximum: 20,7 – 43,1 kg/m²). Für die vollständigen Messwerten der Übergewichtigen/Adipositas mit Asthma siehe Tabellen 6.1 bis 6.5 im Anhang.

3.1.4 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe mit $n = 36$ Kindern und Jugendlichen setzt sich aus $n = 15$ Mädchen (41,7 % der Kontrollgruppe) und $n = 21$ Jungen (58,3 % der Kontrollgruppe) zusammen. Mit durchschnittlich 12,5 Jahren sind die Kinder und Jugendlichen der Kontrollgruppe am ältesten innerhalb der vier Gruppen. Das Durchschnittsgewicht beträgt 49,7 kg (Minimum – Maximum: 28,3 – 75 kg), die Durchschnittsgröße 159,1 cm (Minimum – Maximum: 135,0 – 185,0 cm) und der durchschnittliche BMI 19,3 kg/m² (Minimum – Maximum: 15,4 – 24,2 kg/m²).

3.2 Allergische Komorbiditäten

Um eine ausreichende Trennschärfe der Gruppen zu haben, wurden Kinder mit der ärztlichen Diagnose einer Allergie von der Kontrollgruppe und der Gruppe Übergewicht/Adipositas ausgeschlossen. Angaben über allergische Komorbiditäten wurden im Fragebogen anhand folgender Fragen erhoben:

- Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen juckenden Hautausschlag?
- Wurde von einem Arzt in den letzten 12 Monaten bei Ihrem Kind die Diagnose Bronchitis gestellt?
- Wurde von einem Arzt jemals bei ihrem Kind die Diagnose Neurodermitis gestellt?
- Wurde von einem Arzt jemals bei Ihrem Kind die Diagnose Rhinitis gestellt?

In der Asthmatiker-Gruppe bestanden erwartungsgemäß signifikant häufiger allergische Komorbiditäten wie juckender Hautausschlag, Bronchitis, Neurodermitis und Rhinitis als in der Übergewichtige/Adipositas- sowie der Kontrollgruppe (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.3 Allergische Komorbiditäten in den letzten 12 Monaten getrennt nach Gruppen

Variablen	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl (n)	44	44	36	
Allergie (n)	32 72,7%	0 0,0%	0 0,0%	<0,001
Juckender Hautausschlag (n)	19 43,2%	8 18,2%	4 11,1%	0,002
Bronchitis (n)	15 34,1%	5 11,4%	3 8,3%	0,004
Neurodermitis (n)	16 36,4%	4 9,1%	1 2,8%	<0,001
Rhinitis (n)	20 45,5%	1 2,3%	0 0,0%	<0,001

Anzahl, Häufigkeit %, p- Wert, Chi-Quadrat-Test

Tabelle 3.4 Allergische Komorbiditäten getrennt nach Gruppen

Variablen	Gruppen	Gruppen	p-Wert
Allergie	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	<0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	<0,001
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	n/a
Juckender Hautausschlag	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,011
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,002
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,378
Bronchitis	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,011
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,006
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,653
Neurodermitis	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,002
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	<0,001
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,246
Rhinitis	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	<0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	<0,001
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,363

Bonferroni-korrigierter p-Wert, Post-Hoc Analyse, Chi-Quadrat-Test

3.3 Familien- und Umgebungsanamnese

Für die Familien- und Umgebungsanamnese sind folgende Fragen der Fragebögen von Bedeutung:

- Wurde von einem Arzt bei einem Familienangehörigen 1. Grades die Diagnose Asthma gestellt?
- Wird in Ihrer Wohnung/in Ihrem Haus geraucht?
- Halten Sie felltragende Haustiere in der Wohnung (z. B. Katzen, Hunde)?

Insgesamt wurde bei $n = 59$ von 142 (41,5 % der Studienpopulation) die Diagnose Asthma bei einem Familienangehörigen 1. Grades (Vater, Mutter oder Geschwisterkind) gestellt. Die Asthmatiker-Gruppe ist mit $n = 30$ (68,2 % der Asthmatiker-Gruppe) signifikant häufiger von der Asthma-Diagnose bei einem Familienangehörigen betroffen als die Übergewichtige/Adipositas-Gruppe (p -Wert $< 0,001$) oder die Kontrollgruppe (p -Wert $< 0,001$) (Tabelle 3.5 und 3.6).

Während in der Kontrollgruppe ($n = 12$; 33,3 % der Kontrollgruppe; p -Wert = 0,011) als auch in der Übergewichtige-/Adipositas-Gruppe ($n = 12$; 27,3 % der Übergewichtige-/Adipositas-Gruppe; $p = 0,048$) angegeben wurde, dass in der Wohnung beziehungsweise im Haus geraucht wird, ist dies bei der Asthmatiker-Gruppe signifikant weniger häufig der Fall ($n = 3$; 6,8 %).

Etwa 47,2 % der Studienpopulation ($n = 67$) hat angegeben, felltragende Haustiere in der Wohnung zu halten. Statistisch gesehen unterscheiden sich die drei betrachteten Gruppen in dieser Hinsicht nicht signifikant (Tabelle 3.5 und 3.6)

Tabelle 3.5 Familien- und Umgebungsanamnese getrennt nach Gruppen

Variablen	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl (n)	44	44	36	
Asthma in der Familie (n)	30 68,2%	9 20,5%	9 25,0%	<0,001
Rauchen in der Familie (n)	3 6,8%	12 27,3%	12 33,3%	0,009
Haustiere in der Wohnung (n)	20 45,5%	26 59,1%	13 36,1%	0,116

Anzahl, Häufigkeit %, p-Wert, Chi-Quadrat-Test

Tabelle 3.6 Familien- und Umgebungsanamnese getrennt nach Gruppen

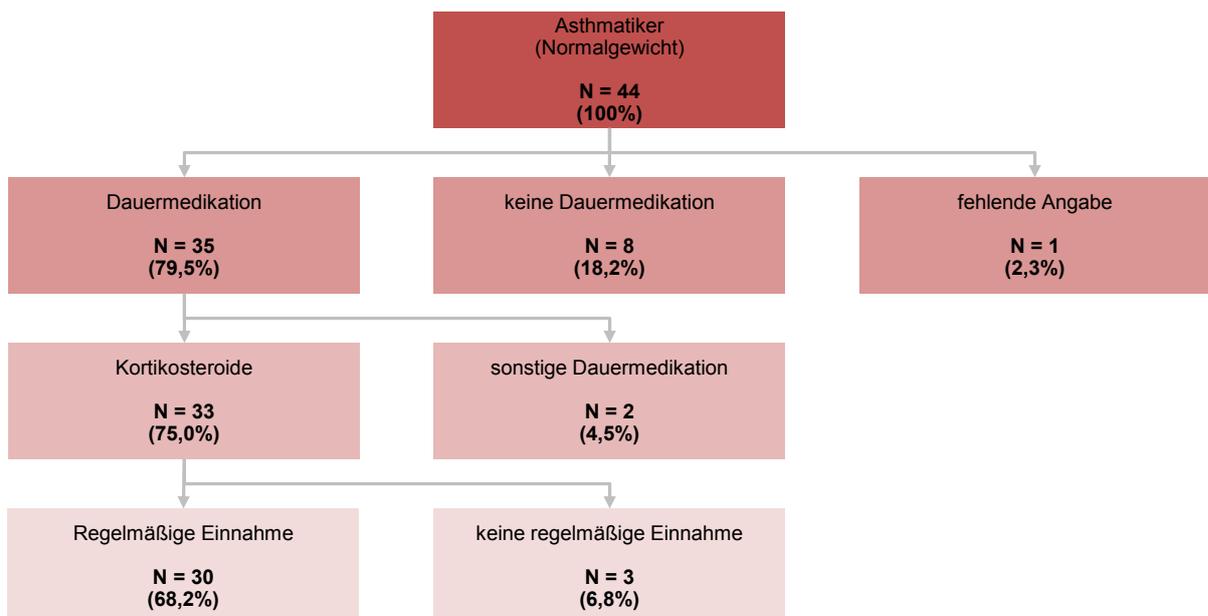
Variablen	Gruppen	Gruppen	p-Wert
Asthma in der Familie	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	<0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	<0,001
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,628
Rauchen in der Familie	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,011
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,003
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,556
Haustiere in der Wohnung	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,200
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,398
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,041

Bonferroni-korrigierter p-Wert, Post-Hoc Analyse, Chi-Quadrat-Test

3.4 Medikamenteneinnahme der Asthmatiker-Gruppe

Bei der Asthmatiker-Gruppe wurden mittels Fragebogen Angaben zur Medikamenteneinnahme erhoben. Dabei wurde nach der Einnahmehäufigkeit von Bedarfsmedikation sowie nach Art und Regelmäßigkeit der Einnahme von Dauermedikation gefragt. In der Abbildung 3.1 sind die Antworten der Asthmatiker-Gruppe bezüglich der Art und Regelmäßigkeit der Einnahme von Dauermedikation schematisch dargestellt.

Abbildung 3.1: Dauermedikation der Asthmatiker-Gruppe



Von den 44 Kindern und Jugendlichen der Asthmatiker-Gruppe nehmen 35 (79,5 %) eine Dauermedikation. Drei Viertel der Asthmatiker wurden inhalative Kortikosteroide als Dauermedikation verschrieben. Insgesamt gaben 30 der 44 Asthmatiker (68,2 %) an, dass sie die verschriebene Dauermedikation regelmäßig einnehmen.

3.5 Lungenfunktion

3.5.1 Vergleich der Lungenfunktionsparameter der jeweiligen Gruppen

Bei der gesamten Studienpopulation wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Dabei wurden unter anderem die Ergebnisse der absoluten Einsekundenkapazität (FEV_1), der Tiffeneau-Index (FEV_1/VC), der maximale expiratorische Fluss bei 50 % der Vitalkapazität (MEF_{50}) und der totale spezifische Widerstand (SR_{tot}) ermittelt. Zusätzlich zum Originalwert wurden für jede Variable der Lungenfunktionsprüfung die Sollprozentwerte, d. h. der Originalwert in % vom Soll ermittelt. Da die Sollprozentwerte die Originalwerte für Unterschiede in Geschlecht und Alter korrigieren, wurden lediglich die Sollprozentwerte in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Die wichtigsten Lungenfunktionswerte der jeweiligen Gruppen und deren p-Werte sind den Tabellen 3.7 und 3.8 zu entnehmen.

Tabelle 3.7 Lungenfunktionswerte getrennt nach Gruppen

	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl (n)	44	44	36	
FEV1 in L	2,2 ± 0,8 0,9 - 4,2	2,8 ± 1,0 1,4 - 5,8	2,9 ± 0,9 1,6 - 4,9	
FEV1 in L in % vom Soll	97,0 ± 20,0 47,2 - 140,7	104,8 ± 14,2 72,8 - 136,8	101,9 ± 12,3 75,7 - 127,8	0,126
FEV1 in L in % VC (Tiffenau-Index)	90,9 ± 12,8 58,8 - 140,1	97,6 ± 12,4 73,4 - 143,8	98,0 ± 13,5 79,5 - 149,8	
FEV1 in L in % VC in % vom Soll (Tiffenau-Index)	107,2 ± 15,2 69,1 - 163,9	116,4 ± 14,4 88,0 - 172,2	116,5 ± 15,9 95,1 - 177,8	0,001
MEF 50 in L/s	2,7 ± 1,0 0,6 - 4,9	3,6 ± 1,3 1,8 - 7,9	3,7 ± 1,0 2,1 - 5,6	
MEF 50 in L/s in % vom Soll	84,0 ± 27,6 23,2 - 173,4	99,1 ± 20,9 54,2 - 156,2	96,7 ± 19,3 62,5 - 136,0	0,002
SR tot in kPa*s	1,1 ± 0,4 0,7 - 2,6	1,0 ± 0,2 0,6 - 1,7	1,0 ± 0,3 0,6 - 1,8	
SR tot in kPa*s in % vom Soll	214,6 ± 77,0 129,4 - 501,1	185,6 ± 48,2 105,5 - 326,7	189,9 ± 50,7 115,0 - 341,3	0,184

Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 3.8 Lungenfunktionswerte getrennt nach Gruppen

Variablen	Gruppen	Gruppen	p-Wert
FEV1 in L in % vom Soll	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,046
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,336
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,292
FEV1 in L in % VC in % vom Soll (Tiffenau-Index)	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,003
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,627
MEF 50 in L/s in % vom Soll	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,001
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,011
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,425
SR tot in kPa*s in % vom Soll	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,081
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,184
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,739

Bonferroni-korrigierter p-Wert, Post-Hoc Analyse, Mann-Whitney-U-Test

Zur besseren Veranschaulichung der numerischen Daten wurden Boxplot-Diagramme für jede Variable der Lungenfunktionsprüfung, die für diese Arbeit wichtig sind, erstellt.

Abbildung 3.2: Boxplot FEV₁ in % vom Soll

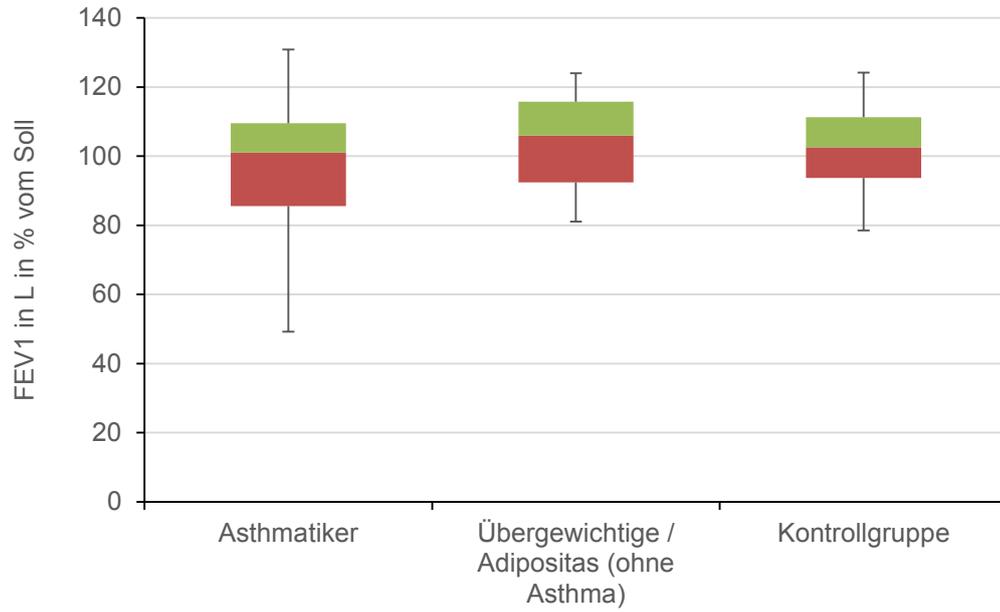


Abbildung 3.3: Boxplot FEV₁/VC (Tiffeneau-Index) in % vom Soll

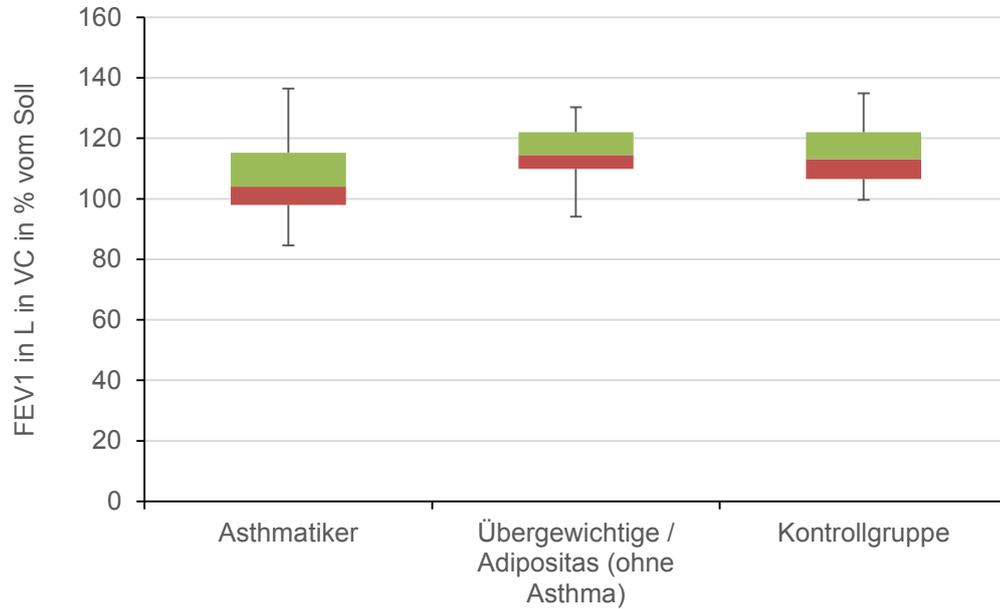


Abbildung 3.4: Boxplot MEF₅₀ in % vom Soll

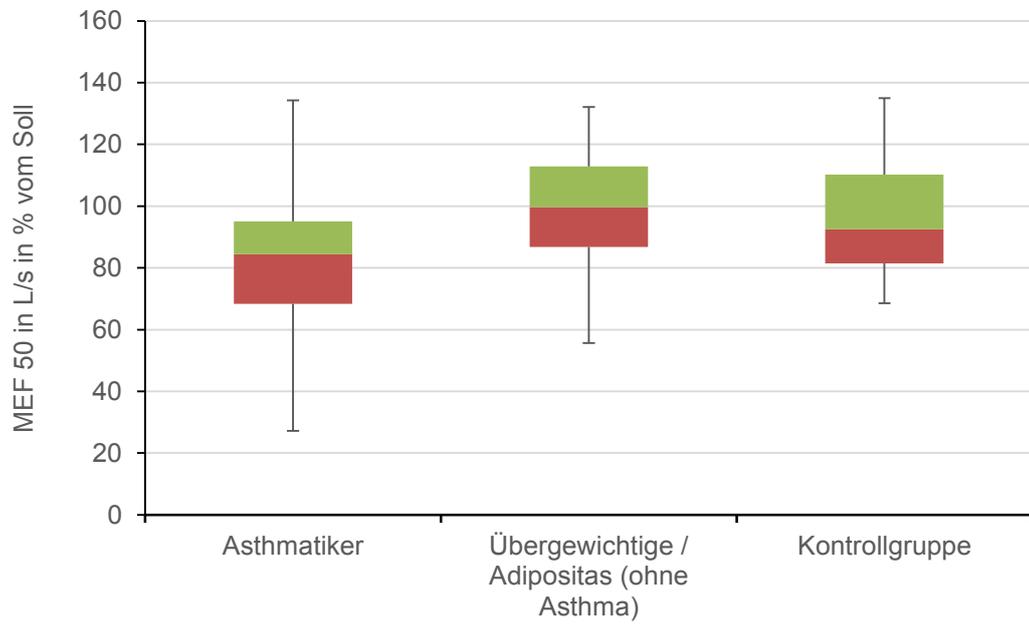
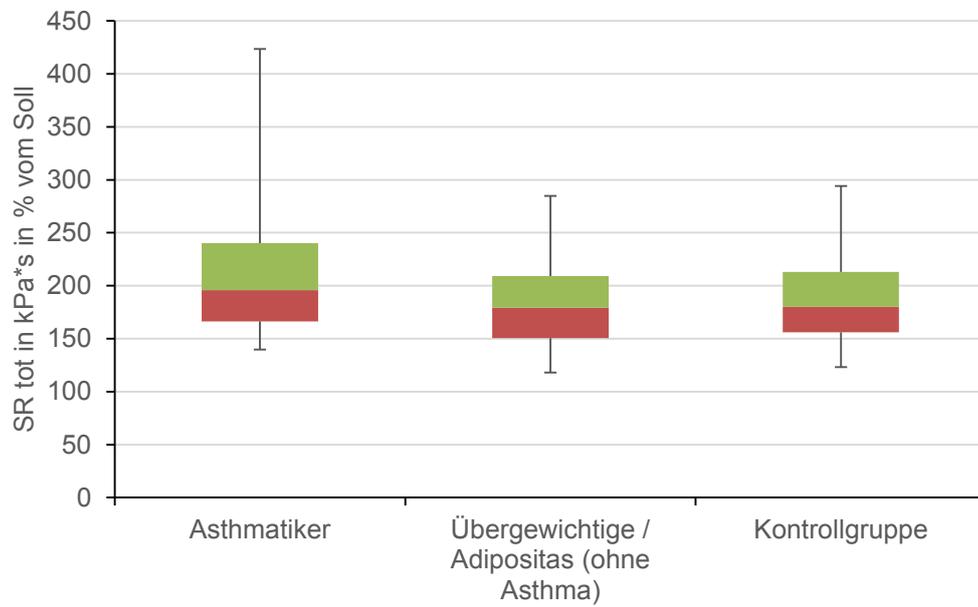


Abbildung 3.5: Boxplot SR_{tot} in % vom Soll



Die durchschnittliche FEV₁ in % vom Soll der Übergewichtigen/Adipositas unterscheidet sich von der der Asthmatiker und Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,126).

Der Mittelwert der FEV₁ in % VC in % vom Soll (Tiffeneau-Index) weist statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert 0,001) zwischen den drei Gruppen auf. Während des durchschnittlichen Tiffeneau-Indexes der Kontrollgruppe sich mit 116,5 % vom Sollwert nicht signifikant von dem der Übergewichtigen/Adipositas (116,4 % vom Sollwert) unterscheidet, geht aus der Analyse hervor, dass der durchschnittliche Tiffeneau-Index dieser beiden Gruppen signifikant höher als die der Asthmatiker (107,2 % vom Sollwert; p-Wert 0,003 beziehungsweise 0,001) ist.

Die durchschnittliche MEF₅₀ in % vom Soll weist ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert 0,002) zwischen den drei Gruppen auf. Während der durchschnittliche MEF₅₀ in % vom Soll der Übergewichtigen/Adipositas sich mit 99,1 % vom Sollwert nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe (96,7% vom Sollwert) unterscheidet, zeigt die Post-Hoc-Analyse, dass die durchschnittliche MEF₅₀ in % vom Soll dieser beiden Gruppen signifikant höher als die der Asthmatiker (84,0% vom Sollwert; p-Wert 0,001 beziehungsweise 0,011) ist.

Dagegen unterscheiden sich die durchschnittliche SR_{tot} in % vom Soll der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe, Asthmatiker und Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,184).

3.5.2 Vergleich der Lungenfunktionsparameter der Übergewichtigen/Adipositas mit den Sollwerten

Im Rahmen dieser Arbeit wird anhand eines Vergleichs mit den Sollwerten untersucht, ob sich bei übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen (n = 44) Veränderungen in der Lungenfunktionsprüfung im Sinne einer Obstruktion feststellen lassen. Dafür wurden zunächst die Parameter der Lungenfunktionsprüfung mit ihren jeweiligen geschlechts-, größen- und altersspezifischen Sollwerten verglichen und mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden (Tabelle 3.9):

Tabelle 3.9 Abweichung der Lungenfunktionswerte der Übergewichtigen / Adipositas von den Normwerten

	Mittelwert	p-Wert
Anzahl (n)	44	
FEV1 in L in % vom Soll	104,8 ± 14,2 72,8 - 136,8	0,056
FEV1 in L in % VC in % vom Soll	116,4 ± 14,4 88,0 - 172,2	<0,001
MEF 50 in L/s in % vom Soll	99,1 ± 20,9 54,2 - 156,2	0,702
SR tot in kPa*s in % vom Soll	185,6 ± 48,2 105,5 - 326,7	<0,001

Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Mann-Whitney-U-Test

Sowohl FEV₁/VC in % vom Sollwert (Tiffeneau-Index) als auch SR tot in kPa*s in % vom Soll sind statistisch signifikant höher als die Sollwerte. FEV₁ zeigt mit einem p-Wert von 0,056 gerade keinen statistisch signifikanten Unterschied, sondern lediglich die Tendenz einer Erhöhung im Vergleich zum Sollwert.

3.6 FeNO-Messung

Bei der gesamten Studienpopulation wurde eine FeNO-Messung durchgeführt. Falls notwendig, wurde die FeNO-Messung wiederholt.

Die Mittelwerte der Asthmatiker-Gruppe (38,3 ppb), Kontrollgruppe (17,2 ppb) und der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe (14,0 ppb) unterscheiden sich signifikant voneinander (p-Wert 0,046). Die Mittelwerte, Minima, Maxima und Standardabweichungen der Messungen sowie die jeweiligen p-Werte der drei Gruppen sind den Tabellen 3.10 und 3.11 zu entnehmen.

Tabelle 3.10 NO-Werte der Kinder und Jugendlichen getrennt nach Gruppen

	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl (n)	44	44	36	
FeNO ppb NO	38,30 ± 90,40 6,25 - 602,50	14,01 ± 7,33 5,90 - 35,80	17,18 ± 13,53 2,60 - 79,65	0,046

Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 3.11 NO-Werte getrennt nach Gruppen

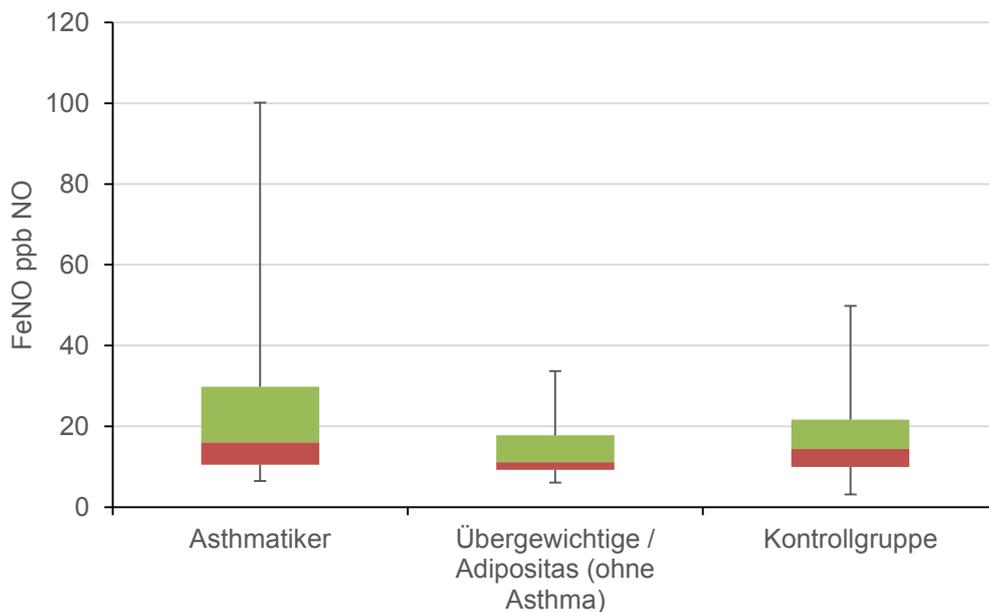
Variablen	Gruppen	Gruppen	p-Wert
FeNO ppb NO	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	0,014
	Asthmatiker	Kontrollgruppe	0,244
	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe	0,216

Bonferroni-korrigierter p-Wert, Post-Hoc Analyse, Mann-Whitney-U-Test

Der Mittelwert der Asthmatiker-Gruppe ist statistisch signifikant höher als der der Übergewichtigen-/Adipositas-Gruppe (p-Wert 0,014), unterscheidet sich jedoch nicht statistisch signifikant von dem Mittelwert der Kontrollgruppe (p-Wert 0,244).

Für einen besseren Überblick über die Daten wurde für die drei Gruppen folgendes Boxplot-Diagramm erstellt.

Abbildung 3.5: Boxplot FeNO ppb NO



4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese überprüft, ob sich charakteristische Muster in der Veränderung der Lungenfunktionswerte und FeNO-Konzentration zwischen Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas, normalgewichtigen Asthmatikern und einer lungengesunden Kontrollgruppe finden. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit sind die folgenden Befunde: Asthmatiker hatten einen signifikant niedrigeren Tiffeneau-Index und MEF₅₀-Wert als Kinder und Jugendliche mit Übergewicht/Adipositas sowie der Kontrollgruppe. Die exhalierten FeNO-Konzentrationen waren bei der Asthmatiker-Gruppe signifikant höher als bei den Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas. Kinder und Jugendliche mit Übergewicht/Adipositas hatten einen signifikant erhöhten Atemwegswiderstand im Vergleich zu den Sollwerten, zeigten aber keinen Hinweis auf Veränderungen der Lungenfunktionsprüfung im Sinne einer Obstruktion. In der Umgebung von Kindern mit Asthma wurde signifikant weniger geraucht als bei Kindern aus der Übergewicht/Adipositas- und der Kontrollgruppe.

Die Kernfragestellung dieser Arbeit betrifft die Analyse der Lungenfunktionsparameter und FeNO-Werte auf mögliche Unterschiede bei Übergewichtigen/Adipösen, Asthmatikern und einer Kontrollgruppe. Hierbei wurden die Lungenfunktionsparameter FEV₁, Tiffeneau-Index (FEV₁ in % VC), MEF₅₀ und SR_{tot} betrachtet. Diese Parameter wurden herangezogen, da FEV₁ der mit der höchsten Evidenz gesicherte Parameter zur Charakterisierung des Asthmas ist [12]. Um eine niedrige FEV₁ aufgrund einer Verringerung des Lungenvolumens auszuschließen, wurde der Tiffeneau-Index betrachtet. Daneben wurde zur Beurteilung des Atemflusses MEF₅₀ gemessen. Der mitarbeitersunabhängige Atemwegswiderstand wurde herangezogen, um eine mögliche Verzerrung aufgrund mangelnder Kooperationsfähigkeit auszuschließen [12].

Normalgewichtige Asthmatiker weisen statistisch signifikant niedrigere Tiffeneau-Index und MEF₅₀ auf als Kinder und Jugendliche mit Übergewicht/Adipositas und die Kinder der Kontrollgruppe. Für FEV₁ und SR_{tot} weisen die Asthmatiker jedoch keine signifikanten Unterschiede zum Vergleichskollektiv der lungengesunden Kinder auf. Zwischen der Übergewichtige-/Adipositas-Gruppe und der Kontrollgruppe bestehen hinsichtlich der vier untersuchten Lungenfunktionsparameter keine signifikanten Unterschiede. Zu vergleichbaren Ergebnissen sind Boran und Mitarbeiter gekommen [10]. Sie haben in einer

Querschnittstudie die Lungenfunktionsparameter FEV_1 in % vom Soll und FVC in % vom Soll von 80 übergewichtigen Kindern und Jugendlichen einer normalgewichtige Kontrollgruppe von 50 Kindern und Jugendlichen gegenübergestellt. Dabei konnten sie für den obengenannten Lungenfunktionsparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden.

Wie oben beschrieben, weisen die Asthmatiker für FEV_1 und SR_{tot} keine signifikanten Unterschiede zum Vergleichskollektiv der lungengesunden Kinder auf. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass mit 68,2 % die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen dieser Gruppe regelmäßig inhalative Kortikosteroiden einnehmen (siehe Diagramm 3.19). Demzufolge ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der normalgewichtigen Asthmatiker dieser Studie gut eingestellt ist. Der positive Effekt der inhalativen Kortikosteroideinnahme auf die Lungenfunktion und FeNO wird in einer Übersichtsstudie von Reddel und Mitarbeitern beschrieben [60].

Wie in der Dissertation von Lettl postuliert wird, kommt hinzu, dass die normalgewichtigen Asthmatiker regelmäßig zum Arzt gehen und hinsichtlich der Durchführung der Lungenfunktionsprüfung sehr gut geschult sind, was zu einer möglichen Verbesserung der Lungenfunktionsparameter führen könnte [44]. Da alle Kinder aus der Asthmatiker-Gruppe zu einer Kontrolluntersuchung kamen und die Asthmadiagnose bereits gestellt war, ist auch bei uns von einem Trainingseffekt in dieser Gruppe auszugehen.

Des Weiteren ist Tabelle 3.5 zu entnehmen, dass gemäß Fragenbogen 6,8 % der Familienmitglieder der Asthmatiker-Gruppe zu Hause rauchen. Dies ist statistisch signifikant weniger als das häusliche Rauchverhalten der Familienmitglieder der anderen beiden Gruppen (33 % der Familienmitglieder der Kontrollgruppe und 27,3 % der Familienmitglieder der Übergewichtige-/Adipositas-Gruppe).

Folgende Erklärungen sind für diesen Befund denkbar: Entweder beeinflusst die Asthma-Diagnose bei Kindern und Jugendlichen tatsächlich das Rauchverhalten der Familienmitglieder in der Wohnung; die Eltern sind selbst von der Diagnose Asthma betroffen; oder die Eltern antworten in dieser Gruppe verstärkt im Sinne sozialer Erwünschtheit.

Gehring und Mitarbeiter untersuchten die Passivrauchbelastung von über 1.000 deutschen, niederländischen und schwedischen Kindern mittels Fragebogen und Messung der

Nikotinkonzentration in der Wohnungsluft. Zusätzlich wurde bei einer Gruppe von 307 deutschen Kindern die Cotininkonzentration im Urin gemessen. In einem Vergleich der Messungen von Nikotin in der Raumluft, die Cotininkonzentration im Urin und die Angaben in den Fragebögen wurde festgestellt, dass die Cotininkonzentration im Urin, als Marker für Passivrauchexposition, gut mit den Angaben in den Fragebögen korrespondierte [26]. Somit gilt die Erhebung des Rauchverhaltens mittels Fragebogen als eine zuverlässige Methode. Außerdem hätte sich ein Antwortverhalten im Sinne sozialer Erwünschtheit in allen Gruppen ähnlich auswirken müssen. Wahrscheinlicher ist als Erklärung für diesen Befund die statistisch signifikant höhere familiäre Asthmabelastung in den Familien mit asthmakranken Kindern. Mit 68,2 % tritt die Asthma-Diagnose bei einem Familienangehörigen 1. Grades signifikant häufiger bei Kindern der Asthmatiker-Gruppe auf als bei Kinder der Übergewichtige/Adipositas-Gruppe (20,5%) oder der Kontrollgruppe (25%).

Da Rauchen laut einer wissenschaftlichen Studie von Chaudhuri und Mitarbeiter mit einer Zunahme von Asthmasymptomen, einer schnellen Verschlechterung der Lungenfunktion und mit einer geminderten Antwort auf Kortikosteroiden assoziiert ist, könnte das gemäß den Tabellen 3.5 und 3.6 statistisch signifikant zurückhaltende Rauchverhalten der Eltern der normalgewichtigen Asthmatiker auch mit dazu beigetragen haben, dass die Kinder und Jugendlichen dieser Gruppe infolge der geringeren Passivrauchexposition über relativ gute Lungenfunktionswerte verfügen [16].

Die zweite Fragestellung dieser Arbeit war, ob übergewichtige/adipöse Kinder und Jugendliche eine obstruktive Ventilationsstörung der Atemwege haben. Ein Vergleich der Lungenfunktionsparameter einer Gruppe von 44 übergewichtigen bzw. adipösen Kindern und Jugendlichen mit ihren jeweiligen geschlechts-, größen- und altersspezifischen Sollwerten ergibt statistisch signifikante Unterschiede sowohl für FEV_1/VC (Tiffeneau-Index) als auch für für SR_{tot} im Vergleich zu deren Sollwerten. Beide Parameter sind statistisch signifikant höher als die Sollwerte. FEV_1 zeigt mit einem p-Wert von 0,056 gerade keinen statistisch signifikanten Unterschied, sondern lediglich die Tendenz einer Erhöhung im Vergleich zum Sollwert.

Eine obstruktive Ventilationsstörung kann als eine Erhöhung des SR_{tot} , eine Verminderung der FEV_1 , eine Verminderung des FEV_1/VC sowie eine Vergrößerung des Residualvolumens im Verhältnis zur totalen Lungenkapazität (RV/TLC) definiert werden

[68]. Diese Ergebnisse geben keine Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung der 44 übergewichtigen bzw. adipösen Kinder und Jugendlichen.

Lettl kommt anhand eines Vergleichs der Lungenfunktionsparameter einer Gruppe von 94 übergewichtigen bzw. adipösen Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 19 Jahren mit den Sollwerten zu vergleichbaren Ergebnissen [44]. In ihrer Dissertationsarbeit stellt sie fest, dass abgesehen von einem erhöhten Atemwegswiderstand, keine statistisch signifikanten Abweichungen der Lungenfunktionsparameter von den Sollwerten vorliegen [44].

Auch Çetinkaya und Mitarbeiter untersuchten, ob übergewichtige bzw. adipöse Kinder und Jugendliche von einer obstruktiven Ventilationsstörung betroffen sind [15]. Mittels eines Vergleichs der Lungenfunktionsparameter FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ und PEF von 49 adipösen türkischen Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren mit einer normalgewichtigen Kontrollgruppe konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkannt werden [15]. Die im Kindesalter typischerweise gleichmäßig über den Körper verteilte Fettmasse, eine im Kindesalter hohe Lungencompliance, eine mittels BMI, Körperfettmasse, Bauchumfang und waist-to-hip-ratio unterschiedliche Erfassung von Übergewicht/Adipositas und ein unterschiedliches Ausmaß des Übergewichts/Adipositas in den Studienpopulationen werden in oben genannten Studien als mögliche Gründe für das Fehlen eines Einflusses von Übergewicht bzw. Adipositas auf Lungenfunktionsparameter und das Nichtvorhandensein von Hinweisen auf eine obstruktive Ventilationsstörung angegeben.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist dadurch eingeschränkt, dass die Messung der Lungenfunktionsparameter in Ruhe erfolgte. Analog zum belastungsinduzierten Asthma könnte es auch bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas erst zu Lungenfunktionsveränderungen nach körperlicher Anstrengung kommen. Denkbar wäre, eine Analyse der Lungenfunktionsparameter vor und nach körperlicher Anstrengung, zum Beispiel nach einer definierten Laufbandbelastung, durchzuführen. Der Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität mittels zum Beispiel Laufbandbelastung ist ein sensitiver Parameter für die Asthmdiagnose [56]. Allerdings wäre die Durchführung einer Laufbandbelastung mit einem erheblich höheren Organisationsaufwand einhergegangen. Möglicherweise wäre mit diesem Untersuchungsinstrument auch dahingehend einen Selektionsbias erzeugt worden, dass adipöse/übergewichtige Kinder mit Beschwerden an

einer Untersuchung mit körperlicher Belastung weniger teilgenommen hätten. Die für diese Studie durchgeführte NO-Messung und Ruhelungenfunktion waren einfach durchzuführen und haben zu einer hohen Response bei den angesprochenen Kindern geführt. Von insgesamt $n = 178$ angesprochenen Kindern und Jugendlichen haben $n = 155$ Kinder und Jugendliche zugestimmt, an dieser Studie teilzunehmen.

In der Literatur sind auch konträre Ergebnisse zu finden. Diese betreffen jedoch Erwachsene. In Übersichtsstudien von Littleton sowie Salome und Mitarbeiter wird postuliert, dass Adipositas zahlreiche Effekte auf die Lungenfunktion habe [47, 66]. Beide Übersichtsstudien beschreiben eine wesentliche Verminderung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und des expiratorischen Reservevolumens (ERV) sowie eine nur geringfügige Abnahme der totalen Lungenkapazität (TLC), des Residualvolumens (RV), der Einsekundenkapazität (FEV_1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) als Folge von Adipositas [47, 66].

Die Reduzierung der Einsekundenkapazität wurde in einer Studie von Lecherle auch bei übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendliche ebenfalls beschrieben [42]. Als Erklärung für die wesentliche Abnahme von FRC, ERV und FEV_1 wird von den beiden Übersichtsstudien sowie von Lecherle eine erhöhte Fettmasse im Bereich der Brust, des Diaphragmas und des Abdomens aufgeführt, die durch Komprimierung des Thoraxes zu reduzierten Lungenvolumina führt [42, 47, 66].

Während die oben genannten Arbeiten erniedrigte Lungenfunktionsparameter beschreiben, finden He und Mitarbeiter eine Erhöhung der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV_1 bei übergewichtigen/adipösen Kindern [34].

He und Mitarbeiter haben in einer großen Studie mit 2.179 Kindern anhand von Fragebögen und spirometrischen Messungen festgestellt, dass ein erhöhtes BMI die Lungenfunktionsparameter nicht beeinträchtigt. Im Gegenteil, ein erhöhtes BMI korreliert mit einer erhöhten FVC bei allen Kindern dieser Studie. Außerdem konnte für übergewichtige Jungen und adipöse Mädchen ein signifikant erhöhter FEV_1 im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern nachgewiesen werden. Tantisira und Mitarbeiter stellen ebenfalls eine Erhöhung der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV_1 fest, allerdings bei übergewichtigen/adipösen Asthmatikern [71]. Tantisira und Mitarbeiter haben u. a. die Lungenfunktionswerte einer Gruppe von 1.041 Asthmatischer zwischen 5 und 12 Jahren, die am Childhood Asthma Management Program (CAMP) teilnehmen, analysiert. Deren

Studienpopulation umfasste 123 (11.8 %) adipöse und 181 (17.4 %) übergewichtige Asthmatiker. Tantisira und Mitarbeiter stellen eine positive Korrelation zwischen BMI und FEV₁ sowie FVC fest. Da die Korrelation vom BMI mit FVC stärker ist als die mit FEV₁, führt ein Anstieg im BMI zu einem Rückgang von FEV₁/FVC.

Neben den von Lettl sowie Çetinkaya und Mitarbeiter aufgeführten Gründen für das Fehlen von Hinweisen auf eine obstruktive Ventilationsstörung bei übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen könnte die Teilnahme der Kinder und Jugendlichen an dieser Studie am Active Kids-Sportprogramm sowie die erhaltene Beratung zum Ernährungsverhalten eine mögliche Erklärung sein. Ein solch positiver Effekt von körperlicher Aktivität auf Lungenfunktionsparameter konnte auch in anderen Studien gezeigt werden [57]. Daher könnte es möglich sein, dass die Teilnahme am Active Kids-Sportprogramm sich auch positiv auf die Lungenfunktionswerte der Übergewichtigen/Adipositas dieser Studie auswirkt. Da es sich bei dieser Untersuchung um eine Querschnittsstudie handelt, kann diese Hypothese mit den erhobenen Daten nicht überprüft werden.

Laut der Übersichtsstudie von Salome und Mitarbeiter haben übergewichtige/adipöse Menschen ein erhöhtes Risiko für Atemwegsbeschwerden wie Kurzatmigkeit, insbesondere nach körperlicher Anstrengung, auch wenn keine Atemwegserkrankung vorliegt [66].

He und Mitarbeiter stellen Übergewicht und Adipositas als Risikofaktoren für die Entstehung von Atemwegssymptomen und Atemwegserkrankungen wie Husten, Erkältung, erhöhte Schleimproduktion und keuchende bzw. pfeifende Atmung dar [34].

In der Gruppe (n = 44) der übergewichtigen/adipösen Kinder und Jugendlichen konnten wir diese Beobachtung nicht reproduzieren. Hier hatten laut Fragebogen alle Teilnehmer angegeben, weder in Ruhe noch nach körperlicher Anstrengung innerhalb den letzten zwölf Monate pfeifende oder keuchende Atemgeräusche im Brustkorb gehabt zu haben. Außerdem wurde nur bei 6,8 % in den letzten zwölf Monaten über einen trockenen Reizhusten berichtet. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen von Atemwegsbeschwerden könnte die Gruppenzusammensetzung dieser Arbeit sein, da ausschließlich lungengesunde Kinder und Jugendliche für die Gruppe mit Übergewicht und Adipositas eingeschlossen wurden.

Die dritte Fragestellung dieser Arbeit ist, ob Unterschiede zwischen den FeNO-Werten von übergewichtigen/adipösen, normalgewichtigen Asthmatikern und einer Kontrollgruppe bestehen. Der Mittelwert der FeNO-Messung für die Gruppe der normalgewichtigen Asthmatiker liegt bei 38,3 ppb und ist innerhalb der drei Gruppen am höchsten. Während die Kontrollgruppe einen Durchschnittswert von 17,2 ppb aufweist, ist der Mittelwert der Übergewichtige/Adipositas mit 14,0 ppb der niedrigste der drei Gruppen. Bisher war bekannt, dass sich Asthmatiker von gesunden Kontrollgruppen im Hinblick auf FeNO-Werte unterscheiden. So stellen z. B. Leung und Mitarbeiter eine signifikante Erhöhung der FeNO-Werte bei einer Gruppe Asthmatiker (87 ppb) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (25 ppb) fest [45].

In dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und erhöhten FeNO-Werten festgestellt werden. Diese Ergebnisse werden von folgenden wissenschaftlichen Studien unterstützt. Leung und Mitarbeiter haben in einer Population asthmatischer Kinder und Jugendlicher die Assoziation zwischen FeNO und BMI untersucht [45]. Sie fanden heraus, dass Asthmatiker im Vergleich zu einer Kontrollgruppe höhere FeNO-Werte aufweisen. Innerhalb der Asthmatiker-Gruppe konnte allerdings kein FeNO-Unterschied zwischen normalgewichtigen und adipösen Asthmatikern belegt werden. Auch Santamaria und Mitarbeiter haben den Zusammenhang zwischen FeNO und BMI erforscht. Anders als Leung und Mitarbeiter wurde von Santamaria und Mitarbeiter auf pulmonal gesunde Kinder und Jugendliche abgestellt. Die Studienpopulation umfasste 40 Kinder und Jugendliche, davon waren 13 übergewichtig und 4 adipös. Unter Verwendung eines alters- und geschlechtsunabhängigen BMI-Scores konnte kein Zusammenhang zwischen FeNO und BMI gefunden werden [67].

Verhulst und Mitarbeiter kommen zu den gleichen Schlussfolgerungen bezüglich FeNO und BMI. Sie wollten herausfinden ob das Schlafapnoesyndrom bei Kindern und Jugendlichen ohne Asthma mit dem FeNO assoziiert ist und ob Adipositas mit einer erhöhten Atemwegsentzündung bzw. erhöhten FeNO korreliert [74]. Auch sie stellen fest, dass Adipositas nicht mit einer erhöhten Atemwegsentzündung bzw. erhöhten FeNO-Werten assoziiert ist. Cibella und Mitarbeiter haben in einer Studienpopulation von 708 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 16 Jahren mit BMI-Werten zwischen 13-39 kg/m² mittels Fragebogen, Prick-Test und FeNO-Messung festgestellt, dass Übergewicht nicht mit erhöhten FeNO-Werten assoziiert ist [17].

Auch wenn die Asthmatiker-Gruppe statistisch signifikant höhere FeNO-Werte als die Übergewicht-/Adipositas-Gruppe aufweist, ist der durchschnittliche FeNO-Wert der Asthmatiker-Gruppe dieser Arbeit mit 38,3 ppb vergleichsweise niedrig und zeigt eine große Streuung. Dies könnte mit der obengenannten guten Einstellung der Asthma-Erkrankung infolge der Einnahme von inhalativen Kortikoiden durch die Mehrheit (68,2 %) der Kinder und Jugendliche der Asthmatiker-Gruppe zusammenhängen. Wie von Reddel und Mitarbeiter beschrieben, senken inhalative Kortikosteroide die FeNO-Werte [60]. Während sich die verschiedenen Parameter der Lungenfunktion nach Behandlung mit inhalativer Kortikosteroiden innerhalb zwei bis vier Monaten verbessern, tritt eine Reduzierung des FeNOs bereits zwischen drei Tagen bis acht Wochen nach Therapieanfang auf [60]. Das mögliche Ausmaß der Reduzierung des FeNOs infolge einer Therapie mit Glukokortikoiden wurde in einer Arbeit von Beck-Ripp und Mitarbeiter untersucht. Die Messung der FeNO-Werte bei einer Gruppe Kinder und Jugendlicher mit Asthma vor und nach einer vierwöchigen Therapie mit Glukokortikoiden ergab einen Rückgang von anfänglich 14,8 ppb auf 7,7 ppb nach der vierwöchigen Glukokortikosteroidtherapie [5].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass normalgewichtige Kinder und Jugendliche mit einem Asthma bronchiale sich sowohl in ihren Ruhelungenfunktionswerten als auch in der exhalierten NO-Konzentration signifikant von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas unterscheiden. Daneben zeigen die Lungenfunktionsparameter der Kinder und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas keine Hinweise einer pulmonalen Obstruktion.

Ob Übergewicht/Adipositas primär ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale darstellt oder ob umgekehrt ein unkontrolliertes Asthma bronchiale über eine eingeschränkte körperliche Aktivität die Entstehung von Übergewicht/Adipositas begünstigt, lässt sich aus unseren Daten nicht ableiten. Um eine bessere Charakterisierung der Asthmatiker-Gruppe und der Übergewicht-/Adipositas-Gruppe zu erreichen, wurden Asthmatiker aus der Übergewicht-/Adipositas-Gruppe ($n = 11$) sowie Übergewichtige/Adipositas aus der Asthmatiker-Gruppe ($n = 7$) als eigenständige Gruppe ($n = 18$) betrachtet. Die Fallzahl der übergewichtigen/adipösen Asthmatiker-Gruppe ist jedoch zu gering, um Schlussfolgerungen ableiten zu können.

Da Symptome einer Asthmaerkrankung und Lungenfunktionsveränderungen bei übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen sowie die Entstehung von Übergewicht/Adipositas bei Asthmatikern möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten können, sind weiterführende detaillierte Längsschnittstudien erforderlich.

Für den klinischen Alltag ist der Hinweis wichtig, dass Kinder und Jugendliche mit Übergewicht/Adipositas aus lungenphysiologischer Sicht keine Einschränkungen haben und damit normal belastbar sind. Daneben sind Asthma und Übergewicht primär eigene Krankheitsbilder ohne Überlappung von Lungenfunktionsparameter und FeNO.

4.1 Limitationen und Stärken der Studie

Eine Limitation der Arbeit ist darin begründet, dass es sich hier um eine Querschnittstudie handelt, die Veränderungen über die Zeit nicht erfasst. Für die Gruppe der übergewichtigen/adipösen Kinder ohne pathologische Lungenveränderungen ist es denkbar, dass Symptome einer Asthmaerkrankung und Lungenfunktionsveränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Weiterhin ist für die Asthmatiker-Gruppe denkbar, dass die Lungenfunktionsveränderungen über die Zeit zu einer großen individuellen Variabilität in Abhängigkeit vom klinischen Status führen. So treten die Asthmasymptome in den gemäß GINA definierten Asthmaschweregraden I (intermittierendes Asthma bronchiale) und II (mild persistierendes Asthma bronchiale) nur episodenhaft (<1x/Woche bzw. >1x/Woche aber <1x/Tag) auf und sind in ihrer Ausprägung stark variabel. Phasen mit anfallsweise auftretenden Symptomen wechseln sich mit Phasen ohne Beschwerden ab [28].

Daneben stellt die Erhebungszeit von über einem Jahr eine weitere Limitation dieser Studie dar. Die Erhebungszeit führt möglicherweise zu saisonalen Effekten bei Asthmatikern. So können insbesondere die Kinder und Jugendlichen mit einem saisonalen Asthma bronchiale außerhalb der saisonalen Allergen-Exposition völlig asymptomatisch sein und normale Lungenfunktionsparameter aufweisen [12].

Eine weitere mögliche Einschränkung könnte die teilweise mittels Fragebögen erfolgte Datenerhebung sein. Hierbei spielt u. a. das nicht gewissenhafte Ausfüllen der Fragebögen, sei es aufgrund Zeitmangels, oder wegen der unterschiedlichen subjektiven Wahrnehmung der Eltern hinsichtlich des Befindens der Kinder, eine Rolle.

Da die in der Lungenfunktionsprüfung erhobenen Werten zum Teil sowohl von der Untersuchenden als auch von der Kooperation der Kinder und Jugendlichen abhängig sind, können die Lungenfunktionswerte der Studienpopulation Schwankungen unterliegen. Allerdings wurden die Lungenfunktionsprüfungen alle von einer einzigen Person durchgeführt, die über eine langjährige Erfahrung verfügt. Da alle Kinder aus der Asthmatiker-Gruppe zu einer Kontrolluntersuchung kamen und die Asthmadignose bereits gestellt war, sollte auf den möglichen Trainingseffekt bei der Lungenfunktionsprüfung der Asthmatiker hingewiesen werden. Die in der Asthmatiker-Gruppe dieser Studie gut kontrollierten Asthmatiker könnten zu einer geringeren Trennschärfe der Gruppen führen.

Die Stärke dieser Studie liegt in der klar definierten Gruppenzuordnung der Kinder und Jugendlichen. Die aus drei verschiedenen Sprechstunden stammende Studienpopulation wurde ursprünglich in drei Gruppen, Asthmatiker, Übergewichtige/Adipositas bzw. Kontrollgruppe aufgeteilt. Anhand der Auswertung der Fragebögen wurde eine zusätzliche Gruppe von übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale gebildet. Diese Gruppe von 18 Kindern und Jugendlichen wurde aufgrund der geringen Fallzahl rein deskriptiv ausgewertet und in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Somit hat dieser Arbeit erstmals ein Kollektiv untersucht, in dem lungengesunde Kontrollgruppe, Übergewichtige ohne Asthma und Asthmatiker ohne Adipositas klar definiert und getrennt wurden und diese Kinder - im Gegensatz zu früheren Studien - gleichzeitig sowohl eine Lungenfunktionsprüfung als auch einer FeNO-Messung unterzogen wurden.

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten hat die Prävalenz sowohl von Asthma bronchiale als auch von Übergewicht und Adipositas zugenommen. In einer Reihe von aktuellen wissenschaftlichen Studien wird ein Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern vermutet. Bislang sind in der Literatur kontroverse Befunde zur möglichen Einschränkung der Lungenfunktion und Veränderungen der exhalieren NO-Konzentrationen (FeNO) bei Übergewicht/Adipositas beschrieben. Dabei sind jedoch häufig die einzelnen Krankheitsbilder nicht klar voneinander getrennt worden. Wir haben daher die Hypothese aufgestellt, dass sich charakteristische Muster in der Veränderung der Lungenfunktionswerte und in der FeNO-Konzentration finden, wenn eine eindeutige Zuordnung in eine der Gruppen (1) normgewichtige Kinder und Jugendliche mit ärztlicher Diagnose Asthma bronchiale, (2) Kinder und Jugendliche mit Adipositas/Übergewicht ohne Asthma und (3) normgewichtige, lungengesunde Kontrollen erfolgt. Die in dieser Arbeit durchgeführten statistischen Auswertungen berücksichtigen eine Studienpopulation von n= 124 Kinder und Jugendliche (Asthma n= 44; Übergewicht/Adipositas n= 44; Kontrollen n= 36). Alle Kinder und Jugendlichen wurden im Rahmen dieser Querschnittstudie einer Lungenfunktionsprüfung (Bodyplethysmographie) und einer FeNO-Messung unterzogen. Darüber hinaus wurden mittels eines Fragebogens (adaptierter ISAAC-Fragebogen) Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensumstände erhoben. Kinder und Jugendliche mit einem ärztlich diagnostizierten Asthma bronchiale hatten einen signifikant niedrigeren Tiffeneau-Index ($107,2 \pm 15,2$) und MEF₅₀-Wert ($84,0 \pm 27,6$) als Kinder und Jugendliche mit Übergewicht/Adipositas ($116,4 \pm 14,4$ p-Wert 0,001 bzw. $99,1 \pm 20,9$ p-Wert 0,001) und die Kontrollgruppe ($116,5 \pm 15,9$ p-Wert 0,003 bzw. $96,7 \pm 19,3$ p-Wert 0,011). Ein Vergleich der Lungenfunktionsparameter der übergewichtigen bzw. adipösen Kinder und Jugendlichen mit ihren jeweiligen geschlechts-, größen- und altersspezifischen Sollwerten ergibt einen erhöhten FEV₁/VC-Wert ($116,4 \pm 14,4$ p-Wert < 0,001). Die FEV₁ ($104,8 \pm 14,2$) ist im Vergleich zum Alters-Sollwert nicht signifikant verändert. Hinsichtlich der NO-Messung, konnte bei der Asthmatiker-Gruppe ein signifikant höherer FeNO-Wert (38,3 ppb) als bei den Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas (14,0 ppb p-Wert 0,014) nachgewiesen werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass normalgewichtige Kinder und Jugendliche mit einem Asthma bronchiale sich sowohl in ihren Ruhelungenfunktionswerten als auch in der exhalieren NO-Konzentration signifikant von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht/Adipositas unterscheiden. Die Lungenfunktionsparameter der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen zeigen keine Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung. Für den klinischen Alltag ist der Hinweis wichtig, dass Kinder und Jugendliche mit Übergewicht/Adipositas aus lungenphysiologischer Sicht normal belastbar sind.

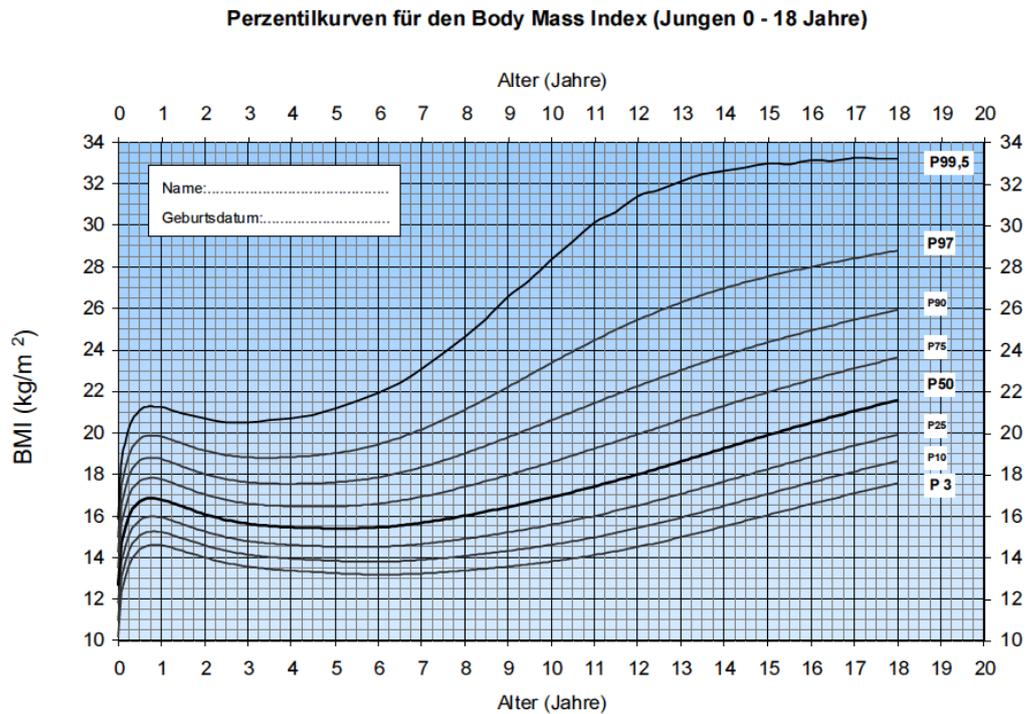
Da Symptome einer Asthmaerkrankung und Lungenfunktionsveränderungen bei übergewichtigen/adipösen Kindern und Jugendlichen sowie die Entstehung von Übergewicht/Adipositas bei Asthmatikern erst im weiteren Krankheitsverlauf auftreten können, sind weiterführende Längsschnittstudien erforderlich.

6 Anhang

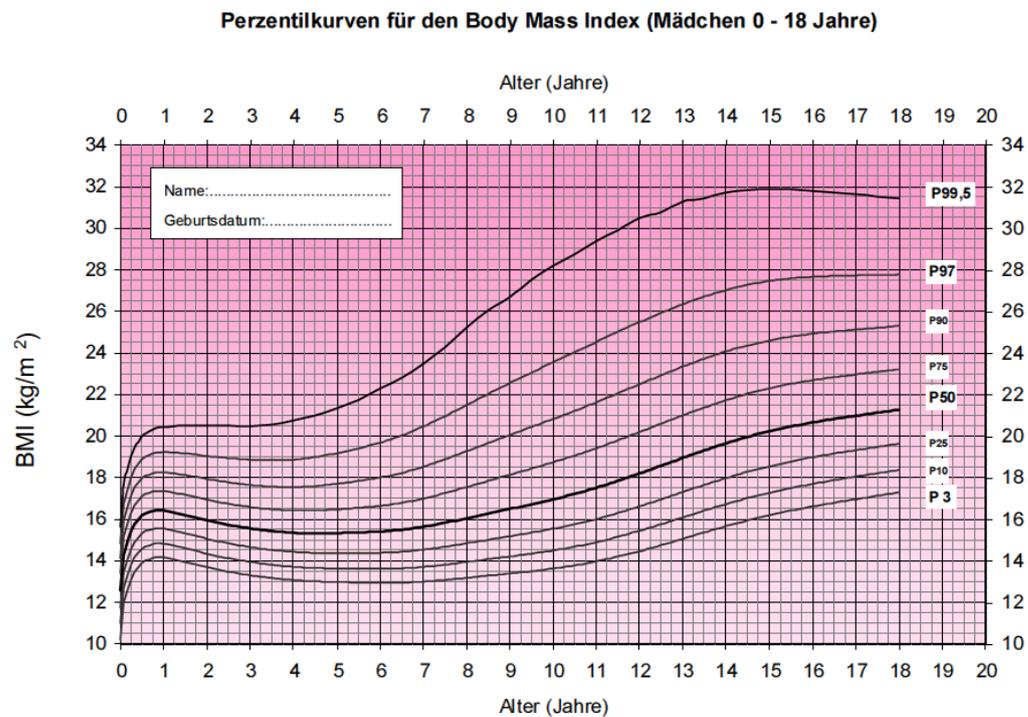
6.1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
ERV	expiratorisches Reservevolumen
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV ₁	forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde
FEV ₁ /VC	relative Einsekundenkapazität in % der Vitalkapazität oder Tiffeneau-Index
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
Ig	Immunglobulin
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
MEF ₅₀	maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der Vitalkapazität
PEF	peak expiratory flow expiratorischer Spitzenfluss
SR _{tot}	spezifischer Atemwegswiderstand
VC	Vitalkapazität
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
RV	Residualvolumen
IRV	inspiratorische Reservevolumen
ERV	expiratorische Reservevolumen

6.2 Perzentilkurven für den Body Mass Index (Jungen und Mädchen 0 -18 Jahre)



K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149 (2001) 807-818.



K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149 (2001) 807-818.

6.3 Fragebogen

1. Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb ?

- ja
- nein

wenn nein, bitte weiter mit Frage 6

2. Wie viele Hustenanfälle oder Anfälle von pfeifender oder keuchender Atmung hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten)?

- mehr als zwölf Anfälle
- vier bis zwölf Anfälle
- ein bis drei Anfälle
- keinen Anfall

3. Wie oft ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten im Durchschnitt wegen pfeifender oder keuchender Atmung aufgewacht?

- eine oder mehrere Nächte pro Woche
- weniger als eine Nacht pro Woche
- nie deswegen aufgewacht

4. War die pfeifende oder keuchende Atmung in den letzten 12 Monaten jemals so stark, dass Ihr Kind beim Reden schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen musste?

- ja
- nein

5. Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten jemals pfeifende oder keuchende Atemgeräusche im Brustkorb während oder nach körperlicher Anstrengung?

- ja
- nein

6. Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen trockenen Reizhusten obwohl es keine Erkältung oder Bronchitis hatte?

- ja
- nein

7. Wurde von einem Arzt bei Ihrem Kind die Diagnose Asthma gestellt?

- ja
- nein

wenn nein, bitte weiter mit Frage 13

8. Wann wurde bei Ihrem Kind die Diagnose Asthma gestellt?

- Geburt – 5 Jahre alt
- 6 Jahre alt – 10 Jahre alt
- 11 Jahre alt – 17 Jahre alt

9. Wie oft war Ihr Kind in den letzten 12 Monaten wegen eines Asthmaanfalls in der Notaufnahme oder im Krankenhaus?

- nie
- 1 Mal
- mehr als 1 Mal

10. Wie viele Hübe /Inhalationen eines Bedarfsmedikaments (z.B. Salbutamol) hat ihr Kind in den letzten Wochen täglich im Durchschnitt gebraucht?

- keine
- 3-5 Inhalationen
- 5-8 Inhalationen
- 9-12 Inhalationen

11. Bekommt Ihr Kind eine Dauermedikation? (z.B. inhalative Corticoide) Wenn ja, welche Medikamente nimmt Ihr Kind? Bitte benennen Sie jedes Medikament.

12. Nimmt Ihr Kind die verordneten Medikamente regelmäßig?

- ja
- nein

13. Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen juckenden Hautausschlag?

- ja
- nein

wenn nein, bitte weiter mit Frage 17

14. Trat dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten an einer der folgenden Körperstellen auf:

In den Ellenbeugen oder Kniekehlen, am Handgelenk, unter dem Gesäß, am Nacken, um die Augen oder um die Ohren?

- ja
- nein

15. Ist dieser Hautausschlag bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten vollständig verschwunden?

ja

nein

16. Wie oft ist Ihr Kind im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen dieses juckenden Hautausschlags nachts aufgewacht?

eine Nacht und mehr pro Woche

weniger als eine Nacht pro Woche

nie in den letzten 12 Monaten

17. Wurde von einem Arzt jemals bei Ihrem Kind die Diagnose Allergie gestellt?

ja

nein

18. Wurde von einem Arzt in den letzten 12 Monaten bei Ihrem Kind die Diagnose Bronchitis gestellt?

ja

nein

19. Wurde von einem Arzt jemals bei ihrem Kind die Diagnose Neurodermitis gestellt?

ja

nein

20. Wurde von einem Arzt jemals bei Ihrem Kind die Diagnose Rhinitis gestellt?

ja

nein

21. Wurde von einem Arzt bei jemand in der Familie die Diagnose Asthma gestellt?

ja

nein

22. Wird in Ihrer Wohnung/ in Ihrem Haus geraucht?

ja

nein

23. Halten Sie felltragende Haustiere in der Wohnung (z.B. Katze, Hunde)?

ja

nein

6.4 Tabellen

Tabelle 6.1 p-Werte des Tests auf Normalverteilung der Lungenfunktionswerte und FeNO

Variablen	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Kontrollgruppe
Anzahl (n)	44	44	36
FEV1	0,114	0,407	0,949
FEV1/VC (Tiffenau-Index)	0,006	<0,001	<0,001
MEF 50	0,119	0,611	0,293
SR tot	<0,001	0,141	0,044
FeNO ppb NO	<0,001	<0,001	<0,001

Anzahl, p- Wert, Shapiro-Wilk-Test

Tabelle 6.2 Anthropometrische Daten der Studienpopulation sowie der jeweiligen Gruppen

	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Übergewichtige / Adipositas mit Asthma	Kontrollgruppe	Studienpopulation	p-Wert
Anzahl (n)	44 31,0%	44 31,0%	18 12,7%	36 25,4%	142 100,0%	
Männlich	26 59,1%	20 45,5%	11 61,1%	21 58,3%	78 54,9%	
Weiblich	18 40,9%	24 54,5%	7 38,9%	15 41,7%	64 45,1%	
Alter (Jahre)	10,4 ± 2,9 6,0 - 16,0	11,7 ± 3,2 6,0 - 17,0	12,1 ± 3,2 7,0 - 18,0	12,5 ± 2,5 8,0 - 16,0	11,5 ± 3,0 6,0 - 18,0	0,010
Gewicht (kg)	41,4 ± 14,0 20,4 - 71,0	74,3 ± 25,6 34,8 - 131,1	79,6 ± 32,5 33,7 - 158,8	49,7 ± 12,7 28,3 - 75,0	58,6 ± 25,9 20,4 - 158,8	<0,001
Größe (cm)	147,2 ± 16,5 116,1 - 179,8	156,6 ± 17,3 116,9 - 181,6	162,2 ± 20,2 126,5 - 192,0	159,1 ± 14,4 135,0 - 185,0	155,0 ± 17,5 116,1 - 192,0	0,002
BMI (kg/m ²)	18,5 ± 2,7 14,2 - 24,5	29,3 ± 5,4 21,1 - 43,4	28,9 ± 6,6 20,7 - 43,1	19,3 ± 2,3 15,4 - 24,2	23,4 ± 6,7 14,2 - 43,4	<0,001

Anzahl, Häufigkeit %, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 6.3 Allergische Komorbiditäten der Studienpopulation sowie der jeweiligen Gruppen

Variablen	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Übergewichtige / Adipositas mit Asthma	Kontrollgruppe	Studienpopulation	p-Wert
Anzahl (n)	44 31,0%	44 31,0%	18 12,7%	36 25,4%	142 100,0%	
Allergie (n)	32 72,7%	0 0,0%	12 66,7%	0 0,0%	44 31,0%	<0,001
Juckender Hautausschlag (n)	19 43,2%	8 18,2%	5 27,8%	4 11,1%	36 25,4%	0,002
Bronchitis (n)	15 34,1%	5 11,4%	7 38,9%	3 8,3%	30 21,1%	0,004
Neurodermitis (n)	16 36,4%	4 9,1%	5 27,8%	1 2,8%	26 18,3%	<0,001
Rhinitis (n)	20 45,5%	1 2,3%	6 33,3%	0 0,0%	27 19,0%	<0,001

Anzahl, Häufigkeit %, p- Wert, Chi-Quadrat-Test

Tabelle 6.4 Familien- und Umgebungsanamnese der Studienpopulation sowie der jeweiligen Gruppen

Variablen	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Übergewichtige / Adipositas mit Asthma	Kontrollgruppe	Studienpopulation	p-Wert
Anzahl (n)	44 31,0%	44 31,0%	18 12,7%	36 25,4%	142 100,0%	
Asthma in der Familie (n)	30 68,2%	9 20,5%	11 61,1%	9 25,0%	59 41,5%	<0,001
Rauchen in der Familie (n)	3 6,8%	12 27,3%	6 33,3%	12 33,3%	33 23,2%	0,009
Haustiere in der Wohnung (n)	20 45,5%	26 59,1%	8 44,4%	13 36,1%	67 47,2%	0,117

Anzahl, Häufigkeit %, p-Wert, Chi-Quadrat-Test

Tabelle 6.5 Lungenfunktionswerte der Studienpopulation sowie der jeweiligen Gruppen

Variablen	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Übergewichtige / Adipositas mit Asthma	Kontrollgruppe	Studienpopulation	p-Wert
Anzahl (n)	44 31,0%	44 31,0%	18 12,7%	36 25,4%	142 100,0%	
FEV1 in L	2,2 ± 0,8 0,9 - 4,2	2,8 ± 1,0 1,4 - 5,8	2,9 ± 1,1 1,3 - 4,5	2,9 ± 0,9 1,6 - 4,9	2,7 ± 1,0 0,9 - 5,8	
FEV1 in L in % vom Soll	97,0 ± 20,0 47,2 - 140,7	104,8 ± 14,2 72,8 - 136,8	93,5 ± 15,2 65,3 - 128,2	101,9 ± 12,3 75,7 - 127,8	100,2 ± 16,3 47,2 - 140,7	0,076
FEV1 in L in % VC (Tiffenau-Index)	90,9 ± 12,8 58,8 - 140,1	97,6 ± 12,4 73,4 - 143,8	86,8 ± 12,8 68,4 - 113,4	98,0 ± 13,5 79,5 - 149,8	94,2 ± 13,4 58,8 - 149,8	
FEV1 in L in % VC in % vom Soll (Tiffenau-Index)	107,2 ± 15,2 69,1 - 163,9	116,4 ± 14,4 88,0 - 172,2	103,4 ± 15,1 81,4 - 136,7	116,5 ± 15,9 95,1 - 177,8	111,9 ± 15,9 69,1 - 177,8	0,006
MEF 50 in L/s	2,7 ± 1,0 0,6 - 4,9	3,6 ± 1,3 1,8 - 7,9	3,2 ± 1,3 1,8 - 5,8	3,7 ± 1,0 2,1 - 5,6	3,3 ± 1,2 0,6 - 7,9	
MEF 50 in L/s in % vom Soll	84,0 ± 27,6 23,2 - 173,4	99,1 ± 20,9 54,2 - 156,2	80,4 ± 21,3 48,0 - 111,4	96,7 ± 19,3 62,5 - 136,0	91,5 ± 23,9 23,2 - 173,4	0,006
SR tot in kPa*s	1,1 ± 0,4 0,7 - 2,6	1,0 ± 0,2 0,6 - 1,7	1,3 ± 0,6 0,7 - 3,1	1,0 ± 0,3 0,6 - 1,8	1,1 ± 0,4 0,6 - 3,1	
SR tot in kPa*s in % vom Soll	214,6 ± 77,0 129,4 - 501,1	185,6 ± 48,2 105,5 - 326,7	242,3 ± 115,2 94,1 - 620,2	189,9 ± 50,7 115,0 - 341,3	202,9 ± 71,7 94,1 - 620,2	0,060

Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 6.6 NO-Werte der Studienpopulation sowie der jeweiligen Gruppen

	Asthmatiker	Übergewichtige / Adipositas	Übergewichtige / Adipositas mit Asthma	Kontrollgruppe	Studien- population	p-Wert
Anzahl (n)	44 31,0%	44 31,0%	18 12,7%	36 25,4%	142 100,0%	
FeNO ppb NO	38,30 ± 90,40 6,25 - 602,50	14,01 ± 7,33 5,90 - 35,80	26,52 ± 17,86 6,40 - 64,70	17,18 ± 13,53 2,60 - 79,65	23,93 ± 51,96 2,60 - 602,50	0,084

Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum, p-Wert, Kruskal-Wallis-Test

7 Danksagung

Mein erster und besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. M.V. Kopp für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können sowie für die nette und fachliche Unterstützung.

Zusätzlich bedanke ich mich bei Frau Scholten für Ihre engagierte und fachkundige Hilfe bei der Durchführung der Lungenfunktionstests.

Auch bei meiner Gastmutter bedanke ich mich, da sie als hervorragende Lektorin, die grammatikalische und orthografische Korrektur dieser Arbeit übernommen hat. Daneben schließe ich meinen Onkel für seine besonders kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten in meinen Dank ein.

Ein großes Dankeschön bin ich auch meinen Probanden und Ihren Eltern schuldig; ohne Ihre Teilnahme an dieser Studie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt richtet sich ein allerherzlicher Dank an meine Eltern und meinen lieben Ehemann für Ihre bedingungslose Unterstützung, hilfreichen Ratschläge und Ihrem zugesprochenen Mut. Sie haben mir insbesondere in den angespannten und stressigen Momenten geholfen, diese Arbeit zu einem guten Ende zu bringen.

8 Lebenslauf



Persönliche Daten

Geburtsdatum:	13. September 1986	Familienstand:	verheiratet
Geburtsort:	Arica-Chile	Staatsangehörigkeit:	Chilenin

Beruflicher Werdegang

Mai 2015 - heute **Regio Kliniken GmbH, Pinneberg, Deutschland**
Ärztin zur Weiterbildung für die Anästhesiologie

Ausbildung

Grundschule
1991 - 1998 **Abraham Lincoln School / Deutsche Schule, Arica, Chile**

Gymnasium
1999 - 2004 **Colegio San Marcos / Junior College, Arica, Chile**
Abschluss: Licencia de educacion media (Abitur)

2004 - 2005 **Helmholtz Gymnasium, Zweibrücken, Deutschland**
Austauschprogramm (AFS)

2006	Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile <i>Aufnahmepriifung (PSU)</i>
2007	Christian-Albrechts- Univerität zu Kiel, Kiel, Deutschland <i>DHS-Zeugnis</i>
Universität 2007 - 2014	Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland <i>Medizinstudium</i>
Mär. 2010	<i>erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)</i>
Mai 2014	<i>zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung</i>
2014 - 2015	<i>Promotionssemester</i>
Feb. - Mai 2013	UKSH, Lübeck, Deutschland <i>PJ-Tertial Anästhesiologie</i>
Jun. - Sep. 2013	UKSH, Lübeck, Deutschland <i>PJ-Tertial Chirurgie</i>
Okt. - Dez. 2013	Hospital de Clinicas, Montevideo, Uruguay <i>PJ-Tertial Innere Medizin</i>

Sprachen

Spanisch: Muttersprache
Deutsch: Fließend
Englisch: Gut
Niederländisch: Grundkenntnisse

9 Literaturverzeichnis

1. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McVlor RA, FitzGerald JM, Hernandez P, Fergusson D, Lemiere C, Sharma S, Field S, Alvarez G, Dales R, Doucette S, Fergusson Da (2008) **Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults.** Canadian Medical Association Journal 179: 1121-1131
2. Baraldi E, de Jongste JC (2002) **Measurement of exhaled nitric oxide in children.** European Respiratory Journal 20: 223 - 237
3. Barranco P, Delgado J, Quirce S (2008) **Asthma, obesity and diet.** Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology Volume 18: 420 - 425
4. Baur X, Barbinova L (2007) **Messung von exhalierem Stickstoffmonoxid klinischer Einsatz bei Atemwegserkrankungen.** Deutsche Ärzteblatt 104: 790 - 796
5. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Köring C, Pasqualoni B, Bufler P (2002) **Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma.** European Respiratory Journal 19: 1015 - 1019
6. Bel EH (2003) **Clinical phenotypes of asthma.** Current Opinion in Pulmonary Medicine 10: 44 – 50
7. Berg C, Thelle D, Rosengren A, Lissner L, Torén K, Olin A (2011) **Decreased fraction of exhaled nitric oxide in obese subjects with asthma symptoms: data from the population study INTERGENE/ADONIX.** Chest 139: 1109 - 1116
8. Beuther DA, Sutherland ER (2007) **Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 175: 661 - 666
9. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER (2006) **Obesity and Asthma.** American journal of respiratory and critical care medicine 174: 112 - 119
10. Boran P, Tokuc G, Pisgin B, Oktem S, Yegin Z, Bostan O (2007) **Impact of obesity on ventilatory function.** Jornal de pediatria 83: 171 - 176
11. Brüske I, Flexeder C, Heinrich J (2014) **Body Mass Index and the incidence of asthma in children.** Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 14: 155 - 160

12. Buhl R, Berdel D, Crieé CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schulze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H (2006) **Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma - Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.** *Pneumologie* 60: 139 - 183

13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013) **Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009 zuletzt geändert: August 2013.** <http://www.leitlinien.de/nvl/asthma/> (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)

14. Camargo CA, Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE (1999): **Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women.** *Archives of Internal Medicine* 159: 2582 - 2588

15. Çetinkaya E, Cengizlier R, Aslan A, Aycan Z, Yilmaz H, Razi H (2007) **Effect of Obesity on Pulmonary Function in Children.** *Yeni Tip Dergisi* 24: 97 - 99

16. Chaudhuri R., Livingston E, McMahon A, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry C, Thomson N (2006) **Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 174: 127-133

17. Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, Melis MR, Bucchieri S, Viegi G (2011) **A cross-sectional study assessing the relationship between BMI, asthma, atopy, and eNO among schoolchildren.** *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 107: 330 - 336

18. Dahlberg PE, Busse WW (2009) **Is intrinsic asthma synonymous with infection?** *Clinical and Experimental Allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 39: 1324 – 1329

19. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V (2014) **Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“.** *Adipositas* 8: 179-221

20. Deutsche Atemwegsliga (2015) **FeNO-Messung.** Informationsblatt http://www.atemwegsliga.de/informationmaterial-asthma.html?file=tl_files/eigene-dateien/informationmaterial/36%20FeNO-Messung%202013.pdf (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)

21. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C, Akan A, Vezir E, Azkur D, Kocabaş C (2013) **The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma.** International archives of allergy and immunology 162: 156 - 162
22. Fawcett K, Barroso I (2010) **The genetics of obesity: FTO leads the way.** Trends in Genetic 26: 266 – 274
23. Fiss E, Lapa M, Rodrigues R (2004) **Bronchial Hyperresponsiveness in Patients with Gastroesophageal Reflux.** Chest 126: 811
24. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, Wenzel S, Aujla S, Castro M, Bacharier LB, Gaston B, Bleecker E, Moore WC (2011) **Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program.** Journal of allergy and clinical immunology 127: 382 - 389
25. Flier J, Maratos-Flier E (2008) **Harrison's Principles of internal medicine.** Mc Graw Hill Verlag, Kapitel 73, 462 – 468, New York
26. Gehring U, Leaderer B, Heinrich J, Oldenwening M., Giovannangelo M, Nordling E, Merkel G, Hoek G, Bellander T, Brunekreef B (2006) **Comparison of parental reports of smoking and residential air nicotine concentrations in children.** Occupational and Environmental Medicine 63: 766 - 772
27. Ghabashi AE, Iqbal M (2006) **Obesity and its correlation with spirometric variables in patients with asthma.** Medscape General Medicine 8: 58
28. Global Initiative for Asthma (GINA) (2006) **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** http://www.ginasthma.org/documents/5/documents_variants/31 (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)
29. Gold MS, Kemp AS (2005) **Atopic disease in childhood.** The Medical Journal of Australia 182: 298 - 304
30. Grimminger F, Reichenberger F, Seeger W (2010) **Asthma bronchiale.** DoctorConsult – The Journal. Wissen für Klinik und Praxis 1: 9 - 13
31. Guerra S, Sherril DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA (2002) **The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema.** Chest 122: 1256 - 1263
32. Guler N, Kırerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmanyenli N, Darendeliler F (2004) **Leptin: Does it have any role in childhood asthma?** Journal of Allergy and Clinical 114: 254 - 259

33. Hartmann G, Basch D, Jochum M, Valsesia G (2012) **SAM Studie: Healthy Living - Fettleibigkeit eine schwere Last.** www.robecosam.com/images/050112-healthy-living-study-d.pdf (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)
34. He Q, Wong T, Du L, Jiang Z, Qiu H, Gao Y, Liu J, Wu J, Tak-sun Yu I (2009) **Respiratory health in overweight and obese Chinese children.** *Pediatric Pulmonology* 44: 997 - 1002
35. Hedebran J, Bammann K, Hinney A (2010) **Genetische Ursachen der Adipositas.** *Bundesgesundheitsblatt* 53: 674 - 680
36. Humbert M (2003) **Intrinsic asthma.** *Revue de Pneumologie Clinique* 59: 84 - 88
37. James J, Kerr D (2005) **Prevention of childhood obesity by reducing soft drinks.** *International journal of obesity* 29: 54 - 57
38. Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, Brown L, Teague WG, Holguin F (2007) **Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics.** *Respir. Res.* 8: 32 - 36
39. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J (2001) **Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.** *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807 - 818
40. Kuczmarski R, Ogden C, Guo S, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL (2002) **CDC Growth Charts for the United States: methods and development.** *Vital and Health Statistics* 11: 1 - 190
41. Kurt B, Schaffrath Rosario A (2007) **Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.** *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 50: 736 - 743
42. Lecheler L, v. Egmond-Fröhlich A (2006) **Die Adipositas-induzierte respiratorische Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen.** *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131: 393 - 397
43. Lemanske RF, Busse WW (2010) **Asthma: clinical expression and molecular mechanisms.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125: 95 - 102
44. Lettl M (2012) **Lungenfunktionsveränderungen bei adipösen Kindern und Jugendlichen.** *Med. Diss. München*

45. Leung T, Yi Li C, Lam C, Au C, Yung E, Chan I, Wong G, Fok T (2004) **The relationship between obesity and asthmatic airway inflammation.** *Pediatric Allergy and Immunology* 15: 344 - 350
46. Li M, Chan D, Wong E, Yin J, Nelson E, Fok T (2003) **The effects of obesity on pulmonary function.** *Archives of disease in childhood* 88: 361 - 363
47. Littleton S (2012) **Impact of obesity on respiratory function.** *Respirology* 17: 43 – 49
48. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE (2010) **Does obesity produce a distinct asthma phenotype?** *Journal of Applied Physiology* 108: 729 - 734
49. Manz K, Schlack R, Poethko-Müller C, Mensink G, Finger J, Lampert T (2014) **Körperlich-sportliche Aktivität und Nutzung elektronischer Medien im Kindes- und Jugendalter.** *Bundesgesundheitsblatt* 57: 840 - 848
50. Martinez F (1997) **Definition of pediatric asthma and associated risk factors.** *Pediatric Pulmonology* 15: 9 - 12
51. Martínez JA, Moreno MJ, Marques-Lopes I, Marti A (2009) **Causas de obesidad.** In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* Vol. 31: 17 - 27
52. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U (2003) **Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany.** *Allergy Journal* 58: 572 - 579
53. Mehta C, Migliore C, Rezai F, Patel L, Anandarangam T, Karetzky M (2006) **Overdiagnosis of asthma and its relationship to body mass index.** *Chest* 130: 97
54. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave, C (2013) **Übergewicht und Adipositas in Deutschland.** *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 56: 786 - 794
55. Nef N (2005) **Allergische Sensibilisierung und Allergiesymptome unter besonderer Berücksichtigung des sogenannten Etagenwechsels.** *Med. Diss. Freiburg im Breisgau*
56. Ott H, Kopp MV, Lange L (2014) **Kinderallergologie in Klinik und Praxis.** Springer Verlag, 157-172, Berlin

57. Prakash S, Meshram S, Ramtekkar U (2007) **Athletes, yogis and individuals with sedentary lifestyles; do their lung functions differ?** Indian Journal of Physiology and Pharmacology 51: 76 - 80
58. Puder J, Kriemler S (2008) **Ist die Epidemie der Adipositas bei Kindern noch aufhaltbar?** PRAXIS 97: 17 - 23
59. Razali N, Wah Y (2011) **Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests.** Journal of Statistical Modeling and Analytics 2: 21 - 33
60. Reddel H, Taylor D, Bateman E, Boulet L, Boushey H, Busse WW, Casale T, Chanaz P, Enright P, Gibson P, de Jongste J, Kerstjens H, Lazarus S, Levy M, O'Byrne P, Partridge M, Pavord I, Sears M, Sterk P, Stoloff S, Sullivan S, Szefler S, Thomas M, Wenzel S (2009) **American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 180: 59 - 99
61. Rey-López J, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno L (2008) **Sedentary behavior and obesity development in children and adolescents.** Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 18: 242 - 251
62. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G (2004) **Nitric oxide in health and disease of the respiratory system.** Physiological reviews 84: 731 - 765
63. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2012) **Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.** <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.html> (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)
64. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2014) **Asthma bronchiale. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 - 2012.** http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/KiGGS_W1/kiggs1_fakten_asthma.pdf?__blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)
65. Rothe T (2013) **Asthma und Allergie.** Quadrimed 371: 254 - 255
66. Salome C, King G, Berad N (2010) **Physiology of obesity and effects on lung function.** Journal of Applied Physiology 108: 206 - 211

67. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Valerio G (2005) **Relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in children and adolescents.** Journal of Allergy and Clinical Immunology 116: 1163 - 1164
68. Sorichter S, Vogel M (Hrsg) (2002) **Lungenfunktion kompakt.** IA-Verlag Freiburg, 6 - 33, Freiburg im Breisgau.
69. Spathopoulos D, Paraskakis E, Trypsianis G, Tsalkidis A, Arvanitidou V, Emporiadou, M, Chatzimichael A (2009) **The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece.** Pediatric pulmonology 44: 273 - 280
70. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE (2008) **Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis.** European Respiratory Journal 31: 974 - 981
71. Tantisira K, Litonjua A, Weiss S, Fuhlbrigge A (2003) **Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP).** Thorax 58: 1036 - 1041
72. Trost SG, Kerr LM, Ward DS, Pate RR (2001) **Physical activity and determinants of physical activity in obese and non-obese children.** International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 25: 822 - 829
73. Ukena D, Fishman L, Niebling W (2008) **Asthma bronchiale – Diagnostik und Therapie im Erwachsenenalter.** Deutsche Ärzteblatt 105: 385 - 394
74. Verhulst S, Aerts L, Jacobs S, Schrauwen N, Haentjens D, Claes R, Vaerenberg H, Van Gaal L, De Backer A, Desager K (2008) **Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents.** Chest 134: 1169 - 1175
75. Wabitsch M, Kunze D (federführend für die AGA) (2013) **Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter.** http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)
76. Wenzel S (2006) **Asthma: defining of the persistent adult phenotypes.** The Lancet 368: 804 - 813
77. World Health Organization (WHO) (2010) **Global recommendations on physical activity for health.** http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf (Tag des Zugriffs: 29.04.2015)