

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

Bronchiale Obstruktion und Inflammation durch Chlorabbaustoffe bei Kindern und Jugendlichen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Xenia Ursula Bovermann

aus Berlin

Lübeck 2022

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Matthias Kopp

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Joachim Weil

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.11.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Asthma Bronchiale im Kindes- und Jugendalter	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Diagnostik	2
1.1.3	Therapie	6
1.2	Chlor, Chloramine und Chlorabbaustoffe	9
1.3	Fragestellung	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Ethikvotum, Fragebogen und Einverständniserklärungen	12
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3	Studienpopulation	13
2.4	Untersuchungsablauf	14
2.4.1	Anamnese und körperliche Untersuchung vor dem Training	15
2.4.2	FeNO-Messung	15
2.4.3	Spirometrie	16
2.4.4	Untersuchungen nach dem Training	16
2.5	Auswertung	16
2.5.1	Lungenfunktion	16
2.5.2	Errechnete Variable	17
2.5.3	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse	20
3.1	Kohortencharakteristika	20
3.2	Asthma & obstruktive Bronchitis	20
3.2.1	Auslöser für Atemwegsbeschwerden	22
3.2.2	Saisonalität der Symptome	23
3.2.3	Medikamente	24
3.2.4	Weitere atopische Symptome	24
3.3	Klinische Untersuchung	25
3.3.1	Vor dem Training	25
3.3.2	Nach dem Training	25
3.4	Spirometrie-Ergebnisse	26
3.4.1	FEV1	26
3.4.2	FVC	27
3.4.3	Peakflow	29
3.4.4	Tiffeneau-Index (FEV1/ FVC)	31
3.5	FeNO-Ergebnisse	33
3.6	Analyse von Untergruppen	35
3.6.1	Hyperreagibles Bronchialsystem	35
3.6.2	Stärkste Veränderungen nach Training	36
3.7	Baby-Schwimmen als möglicher Risikofaktor für Asthma	37
4	Diskussion	38
4.1	Diskussion der Ergebnisse	38
4.2	Diskussion des Studiendesigns	45

4.3	Ausblick	52
5	Zusammenfassung	53
6	Verzeichnisse.....	54
6.1	Tabellenverzeichnis.....	54
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	54
6.3	Abkürzungsverzeichnis.....	55
6.4	Literaturverzeichnis.....	56
7	Anhänge	68
7.1	Ethikvotum	68
7.2	Fragebogen	69
7.3	Weitere Daten.....	74
7.3.1	Auslöser für Beschwerden	74
7.3.2	Saisonalität der Beschwerden	74
8	Danksagungen	75
9	Lebenslauf.....	76

1 Einleitung

In Deutschland gehört Schwimmen zu den beliebtesten Sportarten und wird häufig für Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale empfohlen (Woll *et al.*, 2011; Atemwegsliga, 2019). Viele Kinder und Jugendliche schwimmen in Vereinen und im Schulsport, es werden Baby-Schwimmkurse besucht und in Schwimmschulen schwimmen gelernt, einige Jugendliche verdienen sich als Rettungsschwimmer in Schwimmhallen ein zusätzliches Taschengeld.

All diese Kinder und Jugendlichen haben regelmäßig Kontakt zu Chlor und Chlorabbaustoffen. Chlor-Verbindungen werden in Schwimmbädern zur Desinfektion des Wassers eingesetzt. In den vergangenen Jahren wurden immer wieder Berichte veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen Chlorbelastung von Schwimmern und Atemwegsinfektionen wie Asthma herstellten (Bernard *et al.*, 2006; Goodman and Hays, 2008). Das Deutsche Bundesumweltamt gab daraufhin 2011 die Empfehlung heraus, mit Kindern mit atopischer Diathese Schwimmbäder vor dem zweiten Lebensjahr zu meiden bis mehr Daten zu den Auswirkungen von Chlor und Chlorabbaustoffen vorliegen (Umweltbundesamt, 2011). Dies hat unter Eltern und Kinderärzten Verunsicherung hervorgerufen. Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, ob regelmäßiger Chlorkontakt zu einer Inflammation und Obstruktion der Atemwege führen kann.

1.1 Asthma Bronchiale im Kindes- und Jugendalter

1.1.1 Definition

Asthma Bronchiale ist mit einer 12-Monats-Prävalenz von 4% eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters (Robert-Koch-Institut (RKI), 2018). Sie wird definiert als eine chronische Inflammation der Atemwege mit dauerhaften oder intermittierenden Symptomen wie Atemnot, Giemen, Bronchialobstruktion, bronchialer Hyperreagibilität und Husten (Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2020).

Asthma bronchiale ist ein heterogenes Krankheitsbild mit verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen, unterschiedlichen Verläufen und variierenden Schweregraden (Kuruvilla, Lee and Lee, 2019; Global Initiative for Asthma, 2021). Aktuell werden in der Global Initiative for Asthma (GINA) vier Asthma-Phänotypen anhand von Granulozyten-Zusammensetzungen unterschieden (Simpson *et al.*, 2006; Papi *et al.*, 2018; Global Initiative for Asthma, 2020):

- Eosinophiles Asthma
- Neutrophiles Asthma
- Gemischt-granulozytäres Asthma
- Paucigranulozytäres Asthma.

Die Unterscheidung in Asthma-Untertypen ist unter anderem für den neueren Ansatz der personalisierten Asthma-Medizin von Bedeutung (Jones, Neville and Chauhan, 2018; Pfaar *et al.*, 2019; Global Initiative for Asthma, 2021).

Der häufigste Phänotyp im Kindes- und Jugendalter ist das eosinophile Asthma mit der Untergruppe des allergischen Asthmas (Jones, Neville and Chauhan, 2018). Es ist häufig assoziiert mit dem Auftreten anderer atopischer Erkrankungen wie allergischer Rhinitis (AR) und der atopischen Dermatitis (Mastrorilli *et al.*, 2016; Ji *et al.*, 2020). Diese treffen häufiger Kinder, die bereits in der frühen Kindheit unter rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden litten (Meireles-Neto *et al.*, 2020).

Neben Veränderungen der Granulozyten konnten auch weitere Zellreihen identifiziert werden, die eine Rolle in der Pathophysiologie spielen. Hierbei hervorzuheben sind CD4-positive T-Helferzellen, die unter anderem über die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie den Interleukinen IL-4, IL-5 und IL-13 an der eosinophilen Inflammation und damit der Bronchialobstruktion sowie Mukus-Überproduktion beteiligt sind (Lloyd and Hessel, 2010; Peebles and Aronica, 2019).

1.1.2 Diagnostik

Für die Diagnostik von obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale haben sich neben einer ausführlichen Anamnese und körperlicher Untersuchung zwei technische Untersuchungsmethoden als besonders wichtig herausgestellt: Die spirometrische Lungenfunktionsmessung sowie die Messung des fraktionierten exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) (Criée *et al.*, 2015; Graham *et al.*, 2019; Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)., 2020; Global Initiative for Asthma, 2021).

1.1.2.1 Spirometrie

Die Spirometrie ist die häufigste durchgeführte Lungenfunktionsmessung. Sie besteht aus, teilweise forcierten, in- und expiratorischen Atemmanövern zur Messung von statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern (Criée *et al.*, 2015; Graham *et al.*, 2019).

Sie zeichnet sich dadurch aus, dass sie nicht-invasiv und relativ einfach durchzuführen ist. Allerdings ist sie stark mit arbeitsabhängig, was vor allem im Kindesalter die Durchführung

und Auswertung erschweren kann (Criée *et al.*, 2015; Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)., 2020).

Da die Werte der Spirometrie abhängig von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht stark variieren, werden sie häufig in z-Scores oder Prozent des Sollwertes angegeben. Dadurch lassen sich auch Messwerte von unterschiedlich alten Kinder vergleichen (Quanjer *et al.*, 2012).

In der Spirometrie können statische sowie dynamische Parameter analysiert werden (vergleiche **Abbildung 1**). Statische Parameter sind Werte, die unabhängig vom zeitlichen Verlauf der Messung sind. Dagegen sind die dynamischen Parameter abhängig vom zeitlichen Verlauf (Criée *et al.*, 2015). Zu den statischen Werten gehört unter anderem die forcierte Vitalkapazität (FVC), welche das Volumen angibt, das nach forcierter Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Diese kann bei restriktiven Erkrankungen vermindert sein (Johnson and Theurer, 2014). So kann es unter anderem durch fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms zu einer Abnahme der Dehnbarkeit kommen, wodurch die Vitalkapazität abnimmt (Jo *et al.*, 2018).

Zu den dynamischen Lungenfunktionsparametern gehört unter anderem das Volumen, das in der ersten Sekunde der forcierten Expiration nach maximaler Inspiration ausgeatmet werden kann. Dies wird auch Einsekundenkapazität, FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) genannt. Ist die FEV1 erniedrigt, ist dies ein Hinweis auf eine Obstruktion der Atemwege (Buhl *et al.*, 2017). Berechnet man das Verhältnis der Einsekundenkapazität zur forcierten Vitalkapazität, so ergibt das den Tiffeneau-Index oder auch die relative Einsekundenkapazität genannt (FEV1/FVC). Im Erwachsenenalter liegt der Tiffeneau-Wert normalerweise über 70%, eine Reduktion im Laufe des Lebens ist beschrieben (Criée *et al.*, 2015).

Ein weiterer wichtiger dynamischer Wert der Spirometrie ist der expiratorische Spitzenfluss, Peakflow (PEF), der die maximale forcierte Atemflussgeschwindigkeit der Ausatmung beschreibt. Der Peakflow wird in Fluss-Volumen-Kurven aufgetragen und sollte innerhalb der ersten 120ms der Expiration erreicht werden (Criée *et al.*, 2015). Dieses Akzeptanzkriterium ist stark abhängig von der Mitarbeit und für viele jüngere Kinder nur nach entsprechender Anleitung und Training umsetzbar.

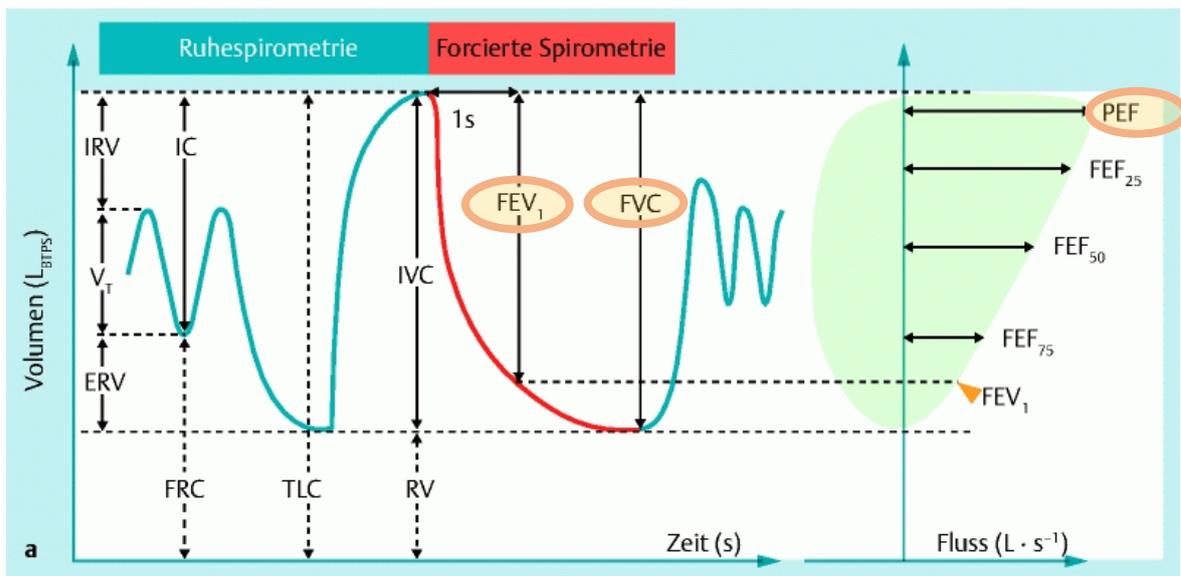


Abbildung 1: Darstellung der statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter.

Es sind die Volumenverschiebungen eines Atemmanövers dargestellt. Die Ruheatmung zu Beginn des Manövers gibt das Atemzugvolumen in Ruhe (V_T) an. Es folgt ein forciertes Atemmanöver, in dem die Einsekundenkapazität (FEV₁) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) gemessen werden. Der expiratorische Spitzenfluss (PEF) wird zu Beginn der forcierten Expiration gemessen, die forcierten expiratorischen Flüsse (FEF) FEF₂₅, FEF₅₀ sowie FEF₇₅ nach Expiration von 25% (respektive 50% und 75%) der FVC. Orange markiert sind die in dieser Dissertationsschrift untersuchten Parameter FEV₁, FVC, PEF. Die Darstellung wurde entnommen aus (Criée et al., 2015).

Bei einer Obstruktion der Atemwege sind PEF, FEV₁ und der Tiffeneau-Index erniedrigt. Charakteristisch für Asthma bronchiale ist dabei die Reversibilität der Obstruktion 15 Minuten nach Inhalation mit einem rasch wirksamen Betamimetikum (SABA). Definitionsgemäß liegt ein Asthma Bronchiale bei einem Anstieg der FEV₁ nach Inhalation um mindestens 12% vor (Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2020)

1.1.2.2 Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

Neben Lungenfunktionsmessungen hat sich in den vergangenen Jahren auch die Messung von fraktioniertem exhalierendem Stickstoffmonoxid (FeNO) in der Diagnostik und der Therapie-Kontrolle von Asthma bronchiale durchgesetzt (Global Initiative for Asthma, 2021).

Stickstoffmonoxid (NO) ist bei Raumtemperatur ein Gas, das unter anderem in den Atemwegen exprimiert wird. Es wird in der Oxidationsreaktion von L-Arginin zu L-Citrullin freigesetzt (**Abbildung 2**) (Moncada and Higgs, 1993). Diese Reaktion wird von dem Enzym Stickstoffmonoxidsynthase (NOS) katalysiert, von dem es drei Isoformen gibt (Pijnenburg and De Jongste, 2008). In den Atemwegen kommt unter anderem die Isoform der induzierbaren NOS (iNOS) vor, deren Expression durch proinflammatorische Mediatoren gesteigert werden kann. Beeinflusst durch diese Zytokine produziert die iNOS vermehrt NO, welches

in das Bronchialsystem und die Blutgefäße gelangen kann (Antosova *et al.*, 2017). An den glatten Muskelzellen des Respirationstraktes kann das NO zu einer Bronchodilatation führen und so einer Bronchoobstruktion entgegen wirken (Moncada and Higgs, 1993; Duong-Quy, 2019). Eine erhöhte Stickstoffmonoxidgehalt in der Ausatemluft kann also ein Hinweis für Inflammation des Respirationstraktes sein. FeNO gilt daher als einer der wichtigsten inflammatorischen Biomarker des Atemtraktes (Duong-Quy, 2019).

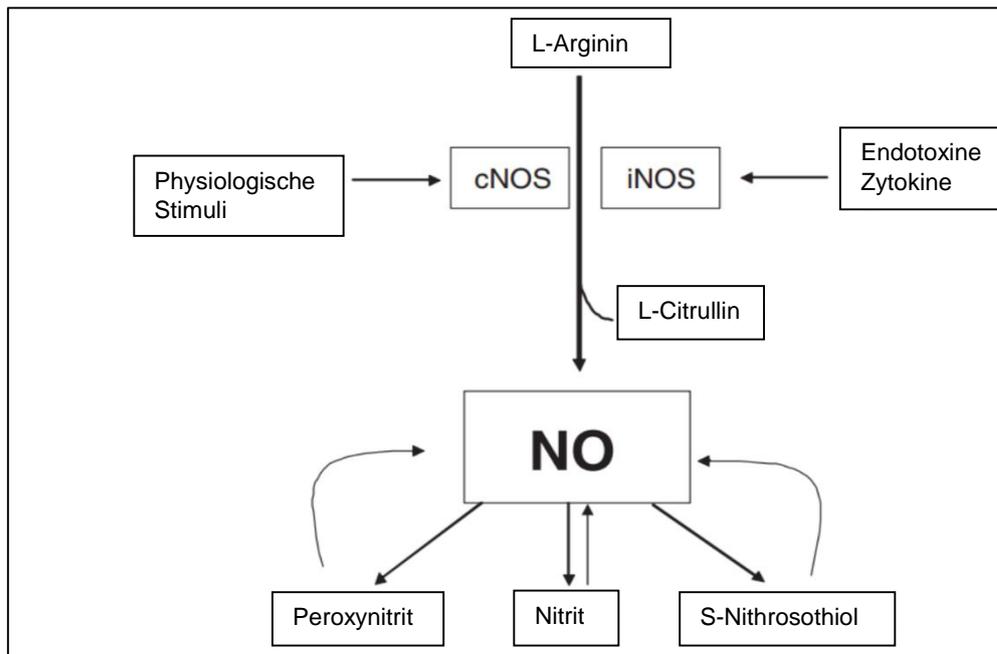


Abbildung 2: Synthese von NO durch iNOS und cNOS.

In allen Zellen der Atemwege wird mithilfe der Stickstoffmonoxidsynthase (NOS) L-Arginin zu L-Citrullin oxidiert, wobei Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt wird. Dabei wird die Isoform der konstituierenden NOS (cNOS) durch physiologische Stimuli und die induzierbare NOS (iNOS) durch proinflammatorische Zytokine aktiviert. Die Abbildung wurde entnommen und übersetzt aus (Pijnenburg and De Jongste, 2008).

Durch eine chronische Inflammation, wie sie definitionsgemäß in den Atemwegen bei Asthma vorliegt, kann durch die erhöhten NO-Werte möglicherweise langfristig ein fibrotischer Umbau des Lungengewebes hervorgerufen werden (Hsu, Wang and Chien, 2007). Damit kann es zu einem zunehmenden Verlust der Funktion des Gasaustausches kommen (Silvestri *et al.*, 1999; Finotto, 2019). Sollte also auch bei ansonsten gesunden Kindern durch das Schwimmen solch eine Inflammation des respiratorischen Traktes hervorgerufen werden, hätte dies möglicherweise Einfluss auf den morphologischen Umbau der Atemwege.

Messungen des FeNO können unter anderem per elektrochemischen Sensoren und Chemolumineszenz durchgeführt werden (Saito *et al.*, 2020). Sie sind nicht-invasiv, einfach durchzuführen und damit bereits bei Kindern im Vorschulalter einsetzbar (Hanson *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2019). Außerdem gibt es mittlerweile handliche und portable Geräte, an

denen auch außerhalb großer pulmonologischer Zentren FeNO-Messungen durchgeführt werden können (Duong-Quy, 2019).

Die Amerikanische Atemwegsliga (ATS) empfiehlt folgende Grenzwerte (Dweik *et al.*, 2011):

- FeNO-Werte kleiner als 20 parts per billion (ppb) gelten bei Kindern und Jugendlichen als Zeichen, dass eine eosinophile Inflammation sehr unwahrscheinlich sind.
- 20-50 ppb gelten als Graubereich, hier sollte der klinische Zusammenhang genau betrachtet werden.
- Werte über 50 ppb geben einen deutlichen Hinweis für eine eosinophile Inflammation der Atemwege.

Es wurde gezeigt, dass Kinder mit hohen FeNO-Werten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Diagnose eines Asthma bronchiale haben als Kinder mit niedrigem FeNO (Wang *et al.*, 2017). Vor allem Kinder mit eosinophilem Asthma zeigten erhöhte FeNO-Werte (Pijnenburg, 2019). Die Kombination von Spirometrie-Daten und der Analyse von Fraktioniertem exhalierendem Stickstoffmonoxid gilt in der Diagnostik von kindlichem Asthma bronchiale als besonders aussagekräftig (Eom *et al.*, 2019).

In der Diagnostik und Therapie von Kindern mit Asthma hat die Messung von FeNO einen Stellenwert vor allem in der Verlaufskontrolle und in der Vorhersage des Therapieansprechens auf inhalative Kortikosteroide (ICS) (Van der Schee *et al.*, 2013; Petsky *et al.*, 2015; Price *et al.*, 2018).

1.1.3 Therapie

Die Therapie von Asthma bronchiale im Kindesalter besteht aus zwei grundlegenden Pfeilern: neben der medikamentösen Therapie hat auch die nicht-medikamentöse Behandlung und Betreuung einen wichtigen Einfluss auf den langfristigen Outcome der Patienten (Bruurs, Van Der Giessen and Moed, 2013; Global Initiative for Asthma, 2021).

1.1.3.1 Medikamentöse Therapie

Eine breite Palette an medikamentösen Therapien wurde entwickelt um die Symptome und das langfristige Outcome von Kinder und Jugendlichen mit Asthma zu verbessern und die Anzahl an Exazerbationen zu vermindern. Die spezifische medikamentöse Therapie von Asthma bronchiale unterscheidet sich in eine Bedarfs- und eine Langzeittherapie (vergleiche **Abbildung 3**). Die Bedarfsmedikation sollte bei akuten symptomatischen Anfällen eingenommen werden, die Langzeittherapie über mehrere Monate hinweg. Das am häufigsten benutzte Medikament der Asthma-Bedarfsmedikation sind raschwirksame Betamimetika (short acting beta agonists, SABA). Sie werden für Asthmatiker neben der Anwendung bei

einem akuten Anfall von Atemnot auch vor Sport empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)., 2020). Mittlerweile ist die reine SABA-Therapie bei Jugendlichen und Erwachsenen im Bedarfsfall umstritten, es wird zunehmend eine Bedarfsmedikation mit einem inhalativem Kortikosteroid (ICS) plus dem SABA Formoterol aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums empfohlen (Global Initiative for Asthma, 2021).

Für die Langzeittherapie werden unterschiedliche Medikamentenklassen anhand eines Stufenschemas angewandt (**Abbildung 3**):

- Inhalative Kortikosteroide (ICS): In diese Wirkstoffgruppe gehören unter anderem Budesonid und Fluticason. Sie reduzieren langfristig das Auftreten von Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen (O'Byrne *et al.*, 2001; Adams *et al.*, 2008).
- Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA): Der LTRA Montelukast wird als second-line Therapie ab Stufe 2 für Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)., 2020).
- Langwirksame Betamimetika (long-acting beta agonists, LABA): LABA werden nur in Kombination mit ICS ab Stufe 4 für Kinder und Jugendliche empfohlen. Die Kombination verbessert die Lungenfunktion und reduziert Asthma-Symptome (O'Byrne *et al.*, 2001).
- Monoklonale Antikörper-Therapie: Bei schwerem, nicht-kontrollierten allergischen Asthma bronchiale kann ab dem Alter von sechs Jahren der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab eingesetzt werden. Weitere monoklonale Antikörper, die im Kindes- und Jugendalter zugelassen sind, sind Dupilumab (Blockade der gemeinsamen Untereinheit des IL-4- und IL-13-Rezeptors) und Mepolizumab (Anti-IL5-Antikörper) (Hansen, Grychtol and Schuster, 2020). All diese Biologika reduzieren die Anzahl an Exazerbationen (Rodrigo and Neffen, 2015; Agache *et al.*, 2020). Allerdings waren in bisher durchgeführten Studien wenig Kinder eingeschlossen, so dass hier weiter Bedarf an Studien in pädiatrischen Kohorten besteht (Hansen, Grychtol and Schuster, 2020).

Medikamentöses Stufenschema Kinder und Jugendliche	
Langzeittherapie	Stufe 1
	Stufe 2
	Stufe 3
	Stufe 4
	Stufe 5
	Stufe 6
Bedarfstherapie	
<p><i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid</p>	
<p>Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten</p>	
<p>Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)</p>	

Abbildung 3: Medikamentöses Stufenschema für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma (2020).

Es wird unterschieden in Bedarfsmedikation und Langzeittherapie. Abbildung wurde entnommen aus der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL) von 2020 (Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)., 2020).

1.1.3.2 Nicht-Medikamentöse Therapie

Neben der medikamentösen Asthma-Therapie unterstreichen aktuelle Asthma-Leitlinien die Bedeutung von nicht-medikamentösen Strategien. Hierbei wird ein Schwerpunkt auf Schulungen, Rauchfreiheit, körperliche Aktivität und das Erlangen von altersentsprechendem Normalgewicht gelegt (Buhl *et al.*, 2017; Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)., 2020; Global Initiative for Asthma, 2021).

Viele Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale leiden unter einer belastungsinduzierten Bronchoobstruktion (EIB). Das heißt sie erleben Symptome wie Luftnot und Husten bei körperlicher Anstrengung (Bonini and Silvers, 2018). In der Folge kann es dazu kommen,

dass diese Kinder weniger Sport treiben. Allerdings konnte eine systematische Review zeigen, dass sich die Symptome einer EIB sowie der expiratorische Spitzenfluss (PEF) durch regelmäßiges Sporttraining verbessern können (Wanrooij *et al.*, 2014). Dies unterstreicht die Bedeutung von physischer Aktivität in der Therapie von Asthma bronchiale.

Schwimmen löst seltener als Sportarten wie zum Beispiel Fahrradfahren oder Laufen eine EIB aus (Goodman and Hays, 2008). Dies ist einer der Gründe, dass unter anderem die deutsche Atemwegsliga Schwimmen als Sportart für Asthmatiker ausdrücklich empfiehlt (Atemwegsliga, 2019). Die hohe Luftfeuchtigkeit und die warme Umgebungstemperatur in Schwimmhallen beschreiben einige Asthmatiker als angenehm. Weisgerber *et al.* führen den Beschwerderückgang auf die bewusstere und tiefere Atmung beim Schwimmen zurück (Weisgerber *et al.*, 2003). Neben einer Stärkung der Muskulatur führt das Schwimmen auch zu einer verbesserten kardiopulmonalen Fitness (Wang and Hung, 2009; Beggs *et al.*, 2013). Dieser Umstand ist insbesondere hervorzuheben, da sich Kinder mit Asthma in ihrem Alltag insgesamt weniger bewegen und einen höheren Body Mass Index (BMI) aufweisen als ihre gesunden Altersgenossen (Lang *et al.*, 2004; Glazebrook *et al.*, 2006). Durch Schwimminterventionen bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma konnten Verbesserungen der Lungenfunktion, eine Steigerung der körperlichen Fitness und der Lebensqualität sowie eine Reduktion des Medikamentenverbrauchs, der Hyperreagibilität des Bronchialsystems und des Schulabsentismus erreicht werden (Huang *et al.*, 1989; Bermanian *et al.*, 2009; Wicher *et al.*, 2010; Font-Ribera *et al.*, 2011; Beggs *et al.*, 2013).

Andererseits wird in der Fach- und Laienpresse eine Diskussion über mögliche schädliche Effekte des Schwimmens geführt. Laut der World Health Organization (WHO) birgt das Schwimmen in Schwimmhallen vor allem drei Gefahren: Dazu gehört die Gefahr von Verletzungen und Ertrinkungsunfällen, außerdem eine mögliche mikrobiologische Belastung des Wassers und die Gefahr von Chemikalien, zu denen unter anderem Chlor, Chloramine und Desinfection-by-Products (DBP) gehören (WHO, 2006).

1.2 Chlor, Chloramine und Chlorabbaustoffe

Die Desinfektion von Schwimmbadwasser ist essentiell zur Infektionsprophylaxe. Hierfür sind verschiedene Desinfektionsmethoden möglich, unter anderem die Desinfektion mit Chlor und die mit Ozon, wobei Chlor die mit Abstand am häufigsten genutzte Methode ist (Villanueva *et al.*, 2015). Gerät Chlor in Kontakt mit stickstoffhaltigen, organischen Materialien wie Urin oder Schweiß, bindet das reaktive freie Chlor an die Stickstoffmoleküle (Lian *et al.*, 2014; Carter and Joll, 2017). Stickstoffhaltige Bestandteile von Schweiß und Urin sind vor allem Urea, Ammoniak, Aminosäuren und Kreatinin (WHO, 2006). Es entstehen Desinfection-by-products (DBPs), zu denen Halogenessigsäuren (HAAs), Trihalomethane

(THM), Monochloramin (NH_2Cl), Dichloramine (NH_2Cl_2) Trichloramine (NH_2Cl_3) und Trichloramin (NCl_3) gehören (Lian *et al.*, 2014). Das leicht flüchtige NCl_3 hat vermutlich die schädlichste Wirkung auf den menschlichen Körper (Kanikowska *et al.*, 2018). Es ist außerdem für den typischen Chlorgeruch verantwortlich (Villanueva *et al.*, 2015). Unter den über 600 verschiedenen bekannten DBPs ist die Gruppe der Halogenessigsäuren die Größte (Villanueva *et al.*, 2015). In Deutschland liegen die Grenzwerte an freiem Chlor in Schwimmbeckenwasser bei 0,3 - 0,6 mg/L nach DIN EN ISO 7393-2 (Umweltbundesamt, 2014). Interessanterweise scheint die Bildung der Trichloramine nicht proportional zur Anzahl an Besuchern im Schwimmbad zu sein (Andersson *et al.*, 2018).

Beim Schwimmen werden Chlor und Chlorabbaustoffe vor allem transdermal und über die Atemwege, bei jüngeren Kindern auch mittels Ingestion, aufgenommen (Kohlhammer *et al.*, 2006; WHO, 2006; Villanueva *et al.*, 2015). Bernard *et al.* fanden einen Zusammenhang zwischen vermehrten Schwimmbadaufenthalten und erhöhter Lungenpermeabilität. Dies maß er anhand der Surfactant-assoziierten Serumproteine A und B (SP-A und SP-B), die proportional zur Länge des Chlorkontaktes stiegen (Bernard *et al.*, 2003). Seine Vermutung ist, dass proinflammatorische Mediatoren die zerstörte epitheliale Schranke leichter überwinden können und es so zu einer Atemwegsinflammation kommen könnte (Bernard *et al.*, 2003, 2007). Des Weiteren beobachteten sie, dass Kinder und Jugendliche mit atopischen Erkrankungen signifikant häufiger Symptome wie Rhinitis sowie Husten und eine bronchiale Obstruktion zeigten als Kinder ohne Atopien, wenn sie viel Zeit in gechlorten Schwimmbädern verbrachten (Bernard *et al.*, 2009). Wenn das Schwimmbecken allerdings mit Kupfer-Silber-Desinfektion gereinigt wurde, konnte die Arbeitsgruppe diesen Effekt nicht finden (Bernard *et al.*, 2009).

Eine erhöhte epitheliale Permeabilität nach 40min Schwimmen konnte durch die Gruppe um Font-Ribera auch bei Erwachsenen gezeigt werden, hier fand sich ein leichter Anstieg des Clara-Zell-Proteins CC16 im Serum als Hinweis für erhöhte Permeabilität des Lungengewebes (Font-Ribera *et al.*, 2010). Allerdings sah diese Arbeitsgruppe keinen Zusammenhang mit dem Atopie-Status (Font-Ribera *et al.*, 2010).

Einige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen häufigen Schwimmbadaufenthalten und einer erhöhten Asthmaprävalenz (Bernard *et al.*, 2003, 2006; Goodman and Hays, 2008; Mountjoy, Med and Fitch, 2015; Andersson *et al.*, 2018). In anderen Arbeiten konnten asthmaähnliche Mukosa-Veränderungen und eine vermehrte bronchiale Hyperreagibilität beobachtet werden (Bougault *et al.*, 2012; Škrjat *et al.*, 2018).

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Dissertationsschrift nimmt sich der Fragestellung an, ob das regelmäßige Schwimmen und der damit verbundene Kontakt mit Chlor und Chlorabbaustoffen bei Kindern und Jugendlichen objektivierbare Beschwerden und pulmonale Einschränkungen verursacht. Hierbei sollen die Spirometrie, das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) sowie Symptome und Medikamentenverbrauch bei Kindern und Jugendlichen vor und nach körperlicher Aktivität (Schwimmen und als Kontrollsportart Handball) erfasst werden.

Folgende Fragenstellungen sollen in einer Kohorte von Kindern und Jugendlichen untersucht werden:

- Gibt es signifikante Unterschiede in den Spirometrien und den FeNO-Werten zwischen Schwimmern und Handballern?
- Verändern sich die Spirometrie-Parameter sowie FeNO-Werte nach einer Trainingseinheit bei den Schwimmern? Und wenn ja, verhalten sich diese Änderungen bei Handballern gleich?
- Finden sich bei Asthmatikern andere Veränderungen der Lungenfunktion als bei lungengesunden Kindern?

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum, Fragebogen und Einverständniserklärungen

Ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission (Aktenzeichen 13-122, siehe **Anhang 7.1**) lag vor Beginn der Studie vor.

Der in der vorgestellten Studie verwendete kombinierte Informations- und Einverständnissbogen ist in Anlehnung an die ALLIANCE-Asthma-Kohorte des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) formuliert worden (Fuchs *et al.*, 2018). Nach Aufklärung der Eltern und Kinder über Ziele und Ablauf der Studie wurde ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich eingeholt.

Der Fragebogen umfasst Informationen zu pulmonalen und allergologischen Vorerkrankungen, familiärer Atopieneigung, dem Leistungsstand sowie der ausgeübten Sportart (**Anhang 7.2**). Anhand der Angaben erfolgte die Einteilung in die zwei Gruppen „Schwimmer“ und „Handballer“ sowie in die Subpopulationen der Kinder mit positiver oder negativer Asthma- und Allergieanamnese.

Den Probanden wurde eine Identifikationsnummer (ID) zugeordnet. Die Daten des Fragebogens und der Untersuchungen wurden elektronisch pseudonymisiert gespeichert.

Für das einheitliche Vorgehen bei den Untersuchungen vor Ort wurden Verfahrensanleitungen erstellt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Nur Kinder mit von den Erziehungsberechtigten unterschriebener Einverständniserklärung sowie ausgefülltem Fragebogen wurden untersucht. Einschlusskriterium bei der Schwimmpopulation war eine regelmäßige, mindestens zweimal wöchentliche Teilnahme am Schwimmtraining seit mindestens zwei Jahren. Bei den Handballern fand dieses Kriterium keine Anwendung. Es erfolgte in der Kontrollgruppe ein Studienausschluss, wenn gleichzeitig eine regelmäßige Chlorbelastung vorlag, beispielsweise durch die Teilnahme am Schulschwimmunterricht oder in einem Schwimmverein.

Da Asthma-Dauermedikamente unter anderem einen Einfluss auf das FeNO haben können, wurden Kinder mit solch einer Therapie von der Studie ausgeschlossen. Hiervon ausgenommen war die bedarfsmäßige Einnahme von inhalativem Salbutamol. Zum Zeitpunkt der Untersuchung mussten Antibiotika seit mindestens zwei Wochen und inhalative und systemisch verabreichte Steroide seit mindestens vier Wochen abgesetzt sein.

Am Untersuchungstag sollten die Kinder gesund sein. Hierbei galt die pragmatische Festlegung, dass ein Kind als gesund gewertet werden kann, wenn es von den Eltern zum Training gelassen wurde.

2.3 Studienpopulation

Vor Beginn der Studie wurde mithilfe des Instituts für Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck eine benötigte Teilnehmeranzahl geschätzt. Es wurde eine Power von 90% und eine gemeinsame Standardabweichung beider Gruppen von 15 angenommen, so dass eine benötigte Fallzahl von 49 Kindern pro Gruppe errechnet wurde. So ergab sich mit einem angenommenen Drop-Out von 15% ein Rekrutierungsziel von 58 Kindern pro Sportart.

Aufgrund von Verzögerungen in der Rekrutierung der Handballer wurde die angestrebte Fallzahl in der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie in Rücksprache mit dem Institut für Biometrie und Statistik auf 29 halbiert.

Zwecks Probandenrekrutierung wurden sieben Schwimm- und acht Handballvereine in Lübeck und Umgebung persönlich, telefonisch und per E-Mail kontaktiert. Bei zwei Vereinen wurde an Elternabenden teilgenommen, um auf diesem Weg die Studie bekannt zu machen. Mit Zustimmung der jeweiligen Vereinsvorstände, Trainer sowie Übungsleiter erfolgte die Aufklärung von Eltern und Kindern mithilfe von Informationsmaterial und Gesprächen über Ziele und Ablauf der Studie. Die Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.2) führten zu einem Ausschluss von 21 Kindern. Die genauen Gründe für die Ausschlüsse aus der Studie sind in **Abbildung 4** dargestellt. Auffallend hierbei sind die hohen Drop-Out Quoten bei den Handballern, die sich vor allem durch regelmäßiges Schulschwimmen erklären.

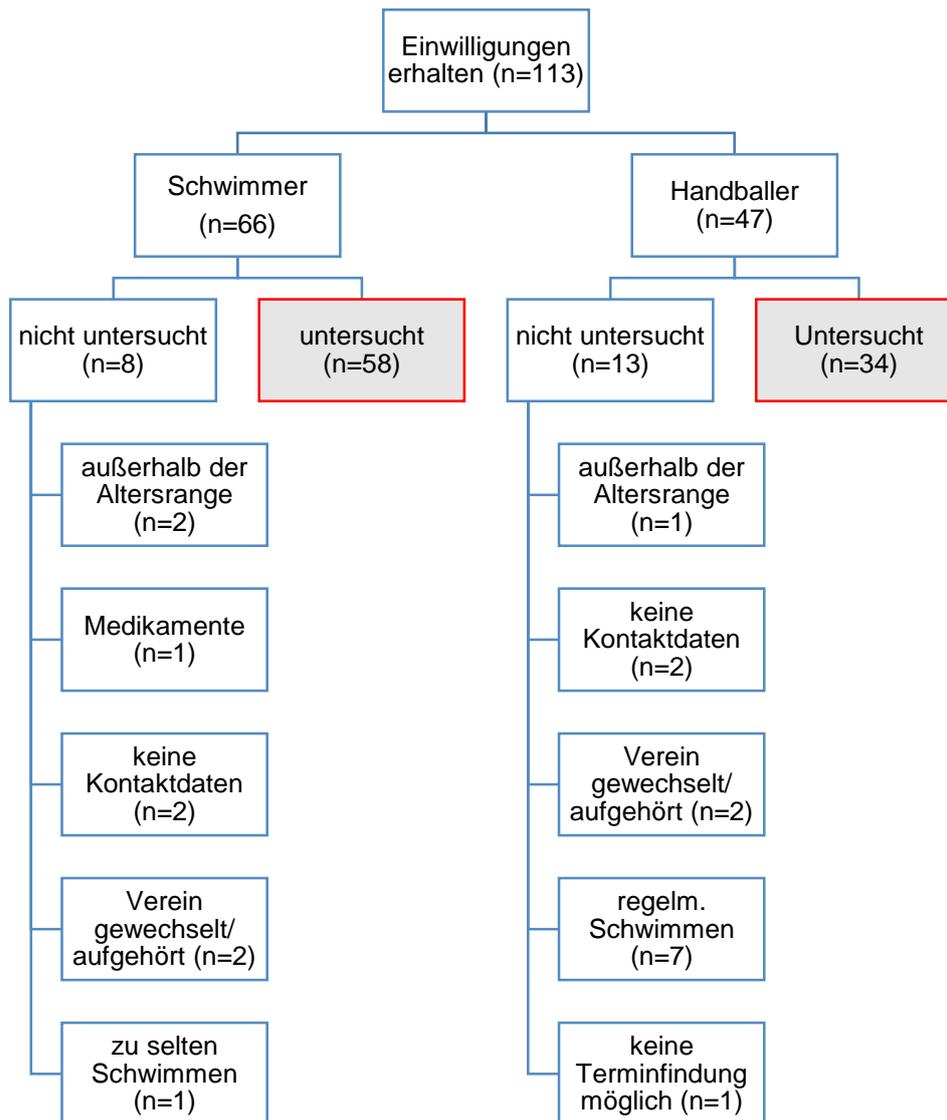


Abbildung 4: Ein- und Ausschlüsse der vorliegenden Studie.

Insgesamt willigten 113 Kinder und ihre Erziehungsberechtigten in die Studie ein. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien mussten 21 von ihnen aus der Studie ausgeschlossen werden, so dass insgesamt 58 Schwimmer und 34 Handballer untersucht werden konnten.

2.4 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung fand im Rahmen des Schwimm- bzw. Handballtrainings statt. Alle Untersuchungen fanden am Nachmittag oder Abend statt. Es wurden telefonisch Termine mit den Eltern, Kindern und Trainern vereinbart. Vor Beginn des Trainings wurde für jeden Teilnehmer alle relevanten Ergebnisse aus Anamnese und Untersuchung vermerkt. Außerdem wurden das an diesem Tag gemessene freie Chlor in den Schwimmhallen sowie eventuelle Probleme oder Auffälligkeiten an dem Untersuchungstag notiert. Wenn zum Untersuchungszeitpunkt keine Angestellten des Schwimmbades vor Ort waren, konnte das freie Chlor nicht ermittelt werden.

Alle Probanden wurden je einmal vor und nach dem Training untersucht. Als Dauer einer Trainingseinheit wurden einheitlich 60 Minuten festgelegt, um die Zeit des Chlorkontaktes und die körperliche Belastung vergleichbar zu halten. Für die Schwimmer bezogen sich die 60 Minuten auf die reine Aufenthaltsdauer im Wasser. Fand vor dem Schwimmen ein Trockentraining statt, erfolgte die erste Untersuchung vor diesem. Die Dauer des Trockentrainings wurde vermerkt.

Die Untersuchung dauerte vor dem Training etwa 30 Minuten, nach dem Training ungefähr 15 Minuten pro Kind. Um die Wartezeiten insbesondere nach dem Training kurz zu halten, wurde die maximale Gruppengröße je Untersuchungstag auf drei bis vier Probanden festgelegt. Andernfalls bestand die Möglichkeit, dass sich mögliche kurzfristige Effekte des Trainings auf Lungenfunktion oder FeNO bereits wieder normalisiert hätten.

2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung vor dem Training

Vor Beginn der Untersuchung wurde allen Probanden das Vorgehen am Tag erläutert und sie erhielten erneut die Möglichkeit, Fragen zu stellen.

Anamnestisch wurden Angaben zu aktuellen und kürzlich abgelaufenen Infekten, aktueller Medikation und Nikotinboxposition und -abusus erhoben. Gewicht und Größe aller Teilnehmer wurden als Grundlage für die Spirometrie ermittelt. Eine körperliche Untersuchung erfolgte mit besonderem Augenmerk auf ein pathologisches Atemgeräusch und Infektzeichen. Die körperliche Untersuchung umfasste eine Rachen- und Trommelfellinspektion, eine kardiale und pulmonale Auskultation sowie die Palpation der cervicalen und submandibulären Lymphknoten. Zudem wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci erhoben. Puls und periphere Sauerstoffsättigung wurden mit dem Pulsoxymeter des Spirometrie-Gerät MasterScreen™ Pneumo der Firma CareFusion gemessen.

2.4.2 FeNO-Messung

Mittels des POCT-Gerätes NO-Vario®-Analysator wurde das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid bestimmt. Nach einer In- und Expiration bei Raumluft nahmen die Probanden das Mundstück in den Mund, atmeten ein und dann über mehrere Sekunden aus. Hierbei musste für eine valide Messung der expiratorische Fluss bei 48-52mL/s liegen (ATS; ERS, 2005; Horváth *et al.*, 2017). Der optimale Flussbereich wurde dem Probanden als optisches Feedback auf einem Bildschirm gezeigt. Die Probanden trugen während der Untersuchung eine Nasenklammer. Die Untersuchung erfolgte zwei Mal, beide Werte wurden notiert und der Mittelwert bestimmt. Dieser wurde für weitere Analysen verwendet. Es erfolgte eine optische Qualitätskontrolle der Messungen.

Die FeNO-Messungen fanden entsprechend der Empfehlung der ATS und ERS immer vor der Spirometrie statt (ATS; ERS, 2005).

2.4.3 Spirometrie

Vor Beginn wurden in das Spirometrie-Gerät MasterScreen™ Pneumo der Firma CareFusion (Würzburg, Deutschland) die Initialen der Probanden, Geschlecht sowie Geburtsdatum, Größe und Gewicht als Berechnungsgrundlage eingegeben.

Anschließend fand die Spirometrie-Messung statt. Da die Untersuchungen in Umkleidekabinen von Sporthallen sowie kleinen Abstell- und Aufwärmräumen stattfanden, bestand nicht immer eine geeignete Sitzgelegenheit. Für eine einheitliche Messtechnik erfolgten daher die Spirometrie sowie die NO-Messung immer im Stehen. Die Probanden wurden durch die Doktorandin angeleitet. Zur Verhinderung der Nasenatmung wurde auch bei der Spirometrie eine Nasenklemme benutzt. Das Mundstück sollte fest mit den Lippen umschlossen und drei- bis viermal ruhig ein- und ausgeatmet werden. Die letzte Expiration sollte maximal forciert erfolgen. Anschließend waren drei forcierte In- und Expirationen gefordert, wobei ein besonderer Fokus auf dem unmittelbaren Beginn der Expiration lag. Die Spirometrie erfasst die Vitalkapazität (VC), die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1) und den Peak-Flow (PEF), der Tiffeneau-Index als berechnete Variable (FEV1/FVC) wird angezeigt. Auch wenn in aktuellen Leitlinien mindestens 3 akzeptable Versuche der Lungenfunktion gefördert werden (Graham *et al.*, 2019), gaben wir uns für diese Feldstudie mit zwei akzeptablen Versuchen zufrieden. Dies liegt unter anderem daran, dass es wichtig war, in einem engen zeitlichen Rahmen nach dem Training die Kinder zu untersuchen. Die Spirometrie wurde immer von derselben Untersucherin angeleitet, um den untersucherabhängigen Effekt möglichst gering zu halten.

2.4.4 Untersuchungen nach dem Training

Nach den in den Abschnitten 2.4.1 bis 2.4.3 beschriebenen Untersuchungen trainierten die Probanden für 60 Minuten. Im Anschluss wurden die Teilnehmer gefragt, ob ein Kribbeln in der Nase, eine Rhinitis oder eine erschwerte Atmung vorläge. Es erfolgten eine pulmonale Auskultation, Pulsoxymetrie, Blutdruckmessung, NO-Messung und Spirometrie analog zu den Untersuchungen vor dem Training.

2.5 Auswertung

2.5.1 Lungenfunktion

Die Spirometrien wurden in Supervision mit einem Kinderpneumologen hinsichtlich ihrer Auswertbarkeit anhand der Qualitätskriterien nach AWMF-Leitlinie Spirometrie (Criée *et al.*, 2015) beurteilt. Diese umfassen:

- In- und Expiration dauern etwa gleich lange, es bildet sich ein geschlossener Kreis.
- Expiration dauert länger als 3 Sekunden.

- Die Kurve der Expiration beginnt mit einem steilen Anstieg und spitzer oberer Spitze.
- Es finden sich keine Artefakte durch Husten, Lachen oder ähnliches.

Alle durchgeführten Spirometrien wurden nach ihrer technischen Verwertbarkeit bewertet:

1= sehr gute bis gute Verwertbarkeit

2= befriedigende Verwertbarkeit

3= keine Verwertbarkeit

Alle Spirometrien, welche mit einer „3“ bewertet waren oder bei denen Bedenken hinsichtlich der Verwertbarkeit bestanden, wurden einer zweiten, fachärztlichen Beurteilung unterzogen. Erfreulicherweise musste trotz der ungewöhnlichen und schwierigen Untersuchungsbedingungen keine Spirometrie ausgeschlossen werden. Lediglich einzelne Messungen wurden aus der Analyse ausgeschlossen, beispielsweise aufgrund von Artefakten durch Husten. Die im Spirometrie-Gerät MasterScreen™ Pneumo gespeicherten Daten konnten am Computer in die „Spirometry PC Software“ übertragen werden. Die Software bildete automatisch die Mittelwerte der eingeschlossenen Durchläufe, welche im Folgenden die Berechnungsgrundlage der einzelnen Parameter sind.

Zur vereinfachten Analyse erhielten alle Werte, die vor dem Training erhoben wurden das Suffix „pre“, beispielsweise (FEV1*pre*), alle Werte aus den Erhebungen nach dem Training das Suffix „post“, wie (FVC*post*).

2.5.2 Errechnete Variable

Es wurde eine neue Variable mit dem Titel „hyperreagibles Bronchialsystem“ berechnet. Teilnehmer, bei denen im Fragebogen angegeben wurde, jemals die Diagnose Asthma Bronchiale erhalten zu haben, jemals oder in den letzten zwölf Monaten keuchende Atemgeräusche gehabt zu haben, oder die in den vergangenen zwölf Monaten eine spezifische Asthma-Therapie mit Betamimetika und/ oder Inhalativen Kortikosteroiden (ICS) eingenommen hatten, wurden in der Subgruppe „hyperreagibles Bronchialsystem“ zusammengefasst (vergleiche Fragen 1.1, 1.3, 1.12, 2.2 im **Anhang 7.2**). Mit den Ergebnissen der Lungenfunktion dieser Kinder und Jugendlichen wurden die gleichen Analysen durchgeführt wie mit der Gesamtkohorte. Im Anschluss wurde verglichen, ob es bei dieser Subgruppe zu den gleichen Ergebnissen wie bei der Gesamtkohorte kommt.

2.5.3 Statistische Auswertung

Die Daten des Fragebogens, der „Checkliste Proband“, der Untersuchungen sowie die Spirometrie- und FeNO-Parameter wurden elektronisch pseudonymisiert gespeichert und in mittels Microsoft Excel erstellten Tabellen eingetragen.

Die Einteilung in die Gruppen „Schwimmen“ und „Handball“ erfolgte anhand der Vereine, über die die Anmeldung erfolgte. Gaben Kinder der Gruppe „Handball“ an, auch regelmäßig schwimmen zu gehen, so wurden sie von der Studie ausgeschlossen.

Die statistische Auswertung erfolgte in der Software IBM SPSS Statistics (Version 25) mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Die Daten werden im Folgenden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Es gilt das 95%-Konfidenzintervall, Gruppenunterschiede gelten als signifikant bei einem $p < 0,05$.

Aufgrund von teilweise sehr kleinen Gruppengrößen wurde für einige Analysen der exakte Test nach Fisher benutzt. Für andere Auswertungen konnte der Chi-Quadrat-Test herangezogen werden. Es wurden zweiseitige Testverfahren benutzt, da Effekte in beide Richtungen erfasst werden sollten (Du Prel *et al.*, 2010). Bei Vergleichen der Gruppen „Schwimmen“ und „Handball“ galten diese als unverbunden. Die Vergleiche innerhalb der Gruppen zwischen den Untersuchungszeitpunkten vor (*pre*) und nach (*post*) dem Sport wurden als verbundene Daten analysiert.

Für die Analyse der FeNO-Werte wurden ausschließlich die berechneten Mittelwerte von vor und nach dem Training benutzt („Mean FeNO_{pre}“ und „Mean FeNO_{post}“, siehe Abschnitt 2.4.2).

Als Nächstes wurde für jede der Variablen der Lungenfunktion und der FeNO-Messung ein Histogramm zur Analyse der Normalverteilung erstellt. Bei Werten, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurden die Variablen in eine Normverteilung transformiert und die weiteren Analysen mit den transformierten Daten berechnet.

Die Analyse der Lungenfunktions- sowie FeNO-Daten erfolgte mithilfe von Allgemeinen Linearen Modellen, so dass mit nur einem Test ein Zusammenhang zwischen den Sportarten und den Untersuchungszeitpunkten analysiert werden konnte.

Um die Veränderungen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten besser zu verstehen wurden Differenzwerte der Lungenfunktionsparameter berechnet, hierzu wurde von dem jeweiligen *pre*-Wert der zugehörige *post*-Wert subtrahiert. Diese Werte werden im Weiteren als Δ -Werte bezeichnet (beispielsweise Δ FEV1).

In einem weiteren Schritt wurde sich für alle Lungenfunktionsparameter sowie der FeNO-Werte die Quartile mit den höchsten Abweichungen von vor zu nach dem Training angeschaut (höchste und niedrigste Δ -Werte). In einer Kreuztabelle wurden die Quartile gegen die Sportart aufgetragen. So konnte analysiert werden, ob die Verteilung in die Quartile

gleichmäßig über die Sportarten erfolgt. Da hier die gesamte Studienpopulation untersucht wurde konnte der Chi-Quadrat-Test benutzt werden (Du Prel *et al.*, 2010).

3 Ergebnisse

3.1 Kohortencharakteristika

In die Studie wurden 92 Kinder und Jugendliche eingeschlossen, davon 58 in die Gruppe der Schwimmer und 34 in die Handball-Kontrollgruppe, die Kohortencharakteristika werden in **Tabelle 1** wiedergegeben. Die beiden Gruppen waren bezüglich Alter und Body-Mass-Index (BMI) vergleichbar: das Durchschnittsalter der Sportler unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,14$). Der BMI war zwischen den Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,07$). Allein die Anzahl der weiblichen Teilnehmer war unter den Schwimmern signifikant höher (58,6%) als unter den Handballern (29,4%; $p=0,006$). Da in der Analyse der Lungenfunktion nur geschlechtskorrelierte Alterssollwerte benutzt werden, konnte dieser Unterschied in der Teilnehmer-Rekrutierung akzeptiert werden.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)	p-Werte
Mädchen	44 (47,8%)	34 (58,6%)	10 (29,4%)	0,006*
Alter (in Jahren)				
$\bar{x} \pm SD$	12,9 \pm 2,9	12,7 \pm 2,8	13,6 \pm 3,0	0,14
Min - Max	6,5 - 17,9	6,5 - 17,9	6,8 - 7,1	
BMI (kg/m²)	\bar{x} 16,4 \pm 4,1	\bar{x} 15,8 \pm 4,0	\bar{x} 17,4 \pm 4,2	0,07
Asthma Diagnose	7 (7,6%)	3 (5,2%)	4 (11,8%)	0,42

Tabelle 1: Kohortencharakteristika aller untersuchten Teilnehmer.

Werte angegeben als Mittelwerte ($\bar{x} \pm$ Standardabweichung (SD)) oder als n (%). * Signifikant ($p < 0,05$) mehr Mädchen in der Gruppe der Schwimmer als bei den Handballern

3.2 Asthma & obstruktive Bronchitis

In der Gruppe „Schwimmen“ gaben 43,1% aller untersuchten Teilnehmer an, jemals pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb gehabt zu haben, wogegen dies in der Gruppe „Handball“ 30,3% angaben. Im Chi-Quadrat-Test ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,228$). Für das vergangene Jahr gaben beide Gruppen eine vergleichbare Häufigkeit für Atemwegssymptome an („Schwimmen“ 12,1%, „Handball“ 11,8%). Unter diesen Kindern kam es durchschnittlich 2,2 Mal zu Symptomen in den letzten zwölf Monaten, bei den Schwimmern lag der Durchschnitt bei 2,4 und bei den Handballern bei 1,8 Episoden mit Symptomen im vergangenen Jahr.

Drei Schwimmer und vier Handballer gaben an, die Diagnose „Asthma bronchiale“ erhalten zu haben. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Asthma-Häufigkeit in den beiden Gruppen (exakter Test nach Fisher $p=0,42$).

Auch in der Analyse des Auftretens obstruktiver Bronchitis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (exakter Test nach Fisher $p=0,65$) (**Abbildung 5**).

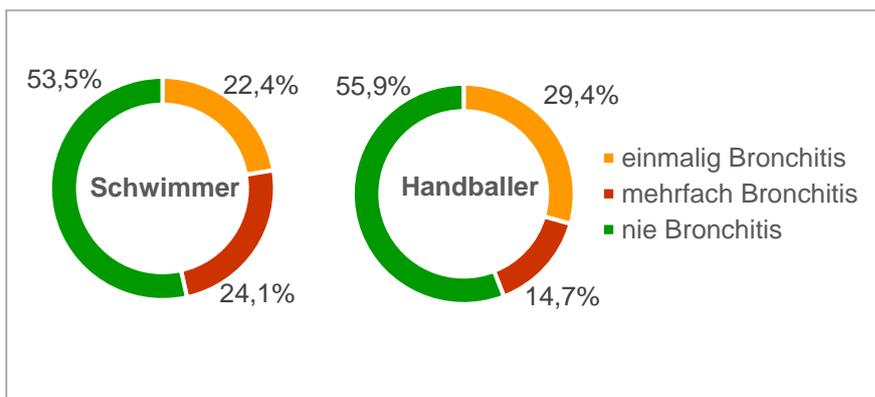


Abbildung 5: Häufigkeit der Diagnose Bronchitis in den Gruppen "Schwimmen" und "Handball".

Werte angegeben in %. Fehlende Angaben zu 100% beruhen auf fehlenden Angaben im Fragebogen.

Insgesamt gaben elf Teilnehmer an, im vergangenen Jahr pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb gehabt zu haben, davon sieben Schwimmer (11,8% der Schwimmer) und vier Handballer (11,8% der Handballer).

Im Fragebogen wurden die Eltern außerdem um eine Abschätzung des Schweregrades der Atemwegsbeschwerden ihrer Kinder im vergangenen Jahr gebeten (von 0 = keine Probleme bis 5 = sehr starke Probleme) (vergleiche **Abbildung 6**). Die Angaben der Eltern unterschieden sich hierbei nicht signifikant zwischen den Sportarten ($p=0,81$ im Exakten Test nach Fisher).

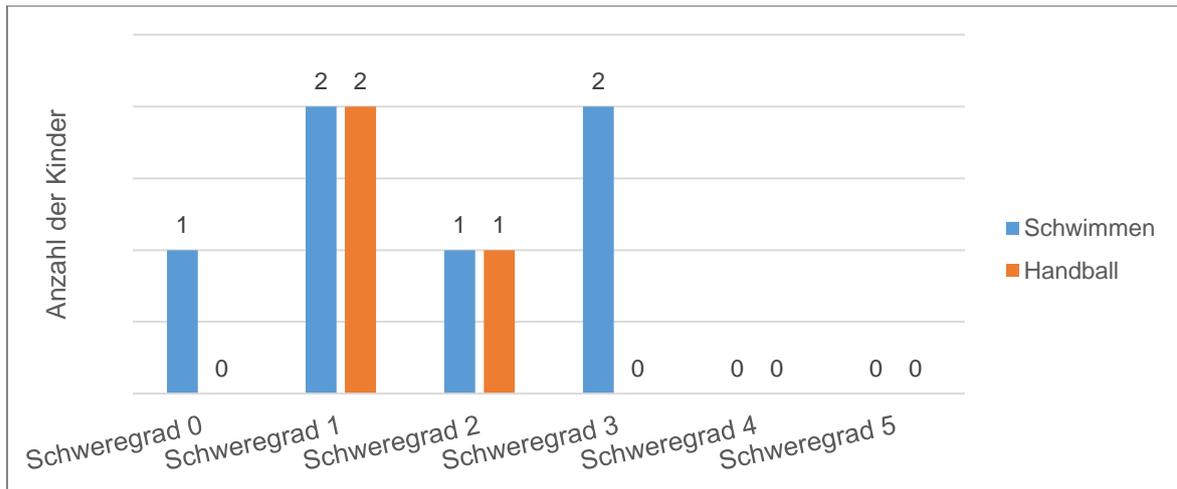


Abbildung 6: Schweregrad von Atemwegsbeschwerden im vergangenen Jahr.

$n=11$ Teilnehmer gaben Atemwegsbeschwerden im vergangenen Jahr an. Diese wurden durch die Eltern klassifiziert von Schweregrad 0 (keine Probleme) bis Schweregrad 5 (sehr starke Probleme). Zwei Teilnehmer mit Atemwegsbeschwerden in den letzten zwölf Monaten gaben keinen Schweregrad an.

In den beiden Gruppen befanden sich vergleichbar viele Kinder, die wegen Atemwegsbeschwerden an mindestens einem Tag im vergangenen Jahr nicht in die Schule gehen konnten (5,1% der Schwimmer und 5,8% der Handballer). Die maximale Anzahl an Fehltagen wegen Atemwegsbeschwerden im vergangenen Jahr lag bei sieben Tagen in der Gruppe der Schwimmer und bei fünf Tagen bei den Handballern.

3.2.1 Auslöser für Atemwegsbeschwerden

Insgesamt sieben Kinder gaben an, dass die Atemwegsbeschwerden in den letzten zwölf Monaten während oder nach körperlicher Anstrengung auftraten. Darunter waren fünf Schwimmer und zwei Handballer. Es gaben in den beiden Gruppen vergleichbar viele Teilnehmer an, dass ihre Beschwerden unter anderem durch körperliche Anstrengung ausgelöst werden können (Schwimmen: 5,2%; Handball: 5,9%, $p=0,84$), vergleiche **Anhang Tabelle 1**. Weitere auslösende Faktoren für pfeifende Atemgeräusche sind in **Abbildung 7** dargestellt.

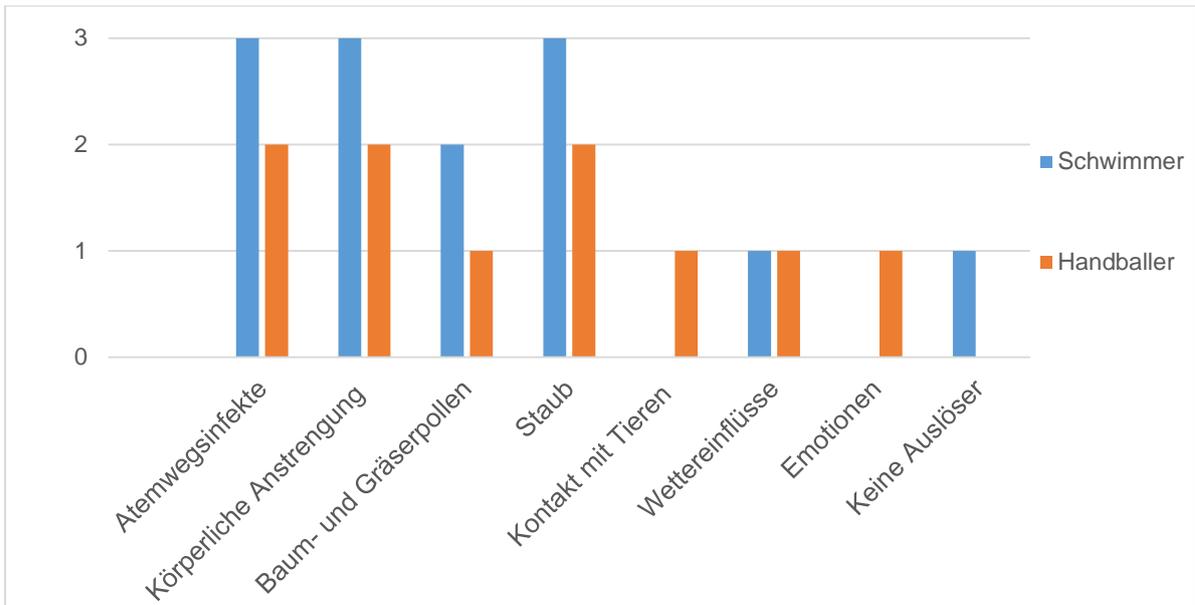


Abbildung 7: Auslöser für Atemwegsbeschwerden.

Die Werte werden angegeben als Anzahl der Teilnehmer n , die durch die genannten Auslöser Atemwegsbeschwerden angaben. Mehrfachantworten waren möglich.

3.2.2 Saisonalität der Symptome

Die Beschwerdemonate werden in **Abbildung 8** dargestellt. Es zeigt sich, dass Atembeschwerden in allen Monaten auftraten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Saisonalität der Beschwerden zwischen den Sportarten gefunden werden (vergleiche **Anhang Tabelle 2**).

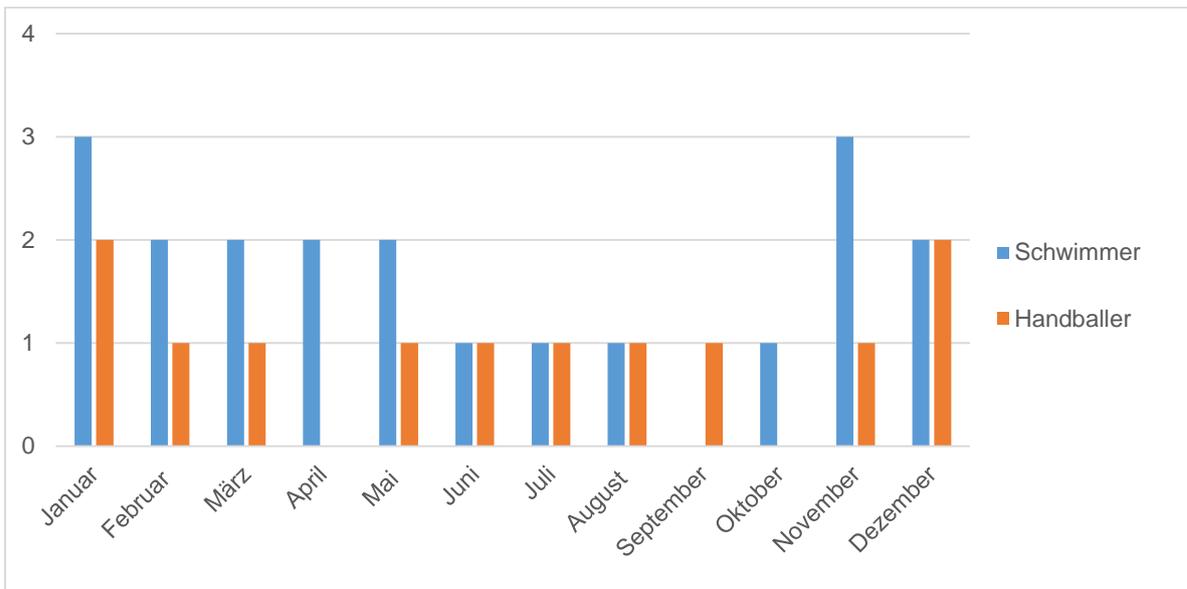


Abbildung 8: Saisonalität der Atembeschwerden.

Die Werte werden angegeben als Anzahl der Teilnehmer n , die für den jeweiligen Monat Beschwerden angaben. Mehrfachantworten waren möglich. Es gaben $n=7$ Teilnehmer Beschwerdemonate an.

3.2.3 Medikamente

Von den untersuchten Sportlern gaben insgesamt acht Kinder an, im letzten Jahr eine asthma-spezifische Therapie mit Betamimetika, inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und/ oder einem Kombinationsprodukt aus langwirksamen Betamimetika (LABA) und ICS benutzt zu haben. Schwimmer und Handballer unterschieden sich nicht in Bezug auf die Häufigkeit einer spezifischen Asthma-Therapie ($p=0,622$) im exakten Test nach Fisher (siehe **Tabelle 2**). Kein Teilnehmer nahm im vergangenen Jahr den Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (Singulair) ein.

Außer der spezifischen Asthma-Therapie nahmen drei Kinder eine unspezifische Therapie ein, diese bestand unter anderem aus Mukolytika und Paracetamol.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
Spezifische Asthma-Therapie	8 (8,7%)	5 (8,6%)	3 (8,8%)
Betamimetika	7 (7,6%)	5 (8,6%)	2 (5,9%)
ICS	2 (2,2%)	1 (1,7%)	1 (2,9%)
ICS+LABA	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Unspezifische Medikamente	3 (3,3%)	2 (3,4%)	1 (2,9%)

Tabelle 2: eingenommene Medikamente in den vergangenen zwölf Monaten.

Die Werte werden angegeben als Anzahl der Teilnehmer n (%). Mehrfachantworten waren möglich.

3.2.4 Weitere atopische Symptome

Signifikant mehr Schwimmer (39,7%) als Handballer (17,6%) gaben an, im Lauf des Lebens Niesanfalle gehabt zu haben, ohne erkältet gewesen zu sein ($p=0,038$ im Exakten Test nach Fisher). Auch Hautausschläge im vergangenen Jahr lagen in der Gruppe „Schwimmen“ signifikant häufiger vor als in der Gruppe „Handball“ (siehe **Tabelle 3**).

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)	p-Werte
Niesen jemals	28 (31,5%)	23 (39,7%)	6 (17,6%)	0,038*
Niesen im letzten Jahr	28 (30,4%)	22 (37,9%)	6 (17,6%)	0,061
Heuschnupfen	14 (15,2%)	11 (19,0%)	3 (8,8%)	0,245
Hautauschlag jemals	11 (12,0%)	10 (17,2%)	1 (2,9%)	0,052
Hautauschlag im letzten Jahr	7 (7,6%)	7 (21,1%)	0 (0%)	0,043*
Neurodermitis	12 (13%)	10 (17,2%)	2 (5,9%)	0,198

Tabelle 3: Verteilung der Häufigkeiten weiterer atopischer Erkrankungen und Symptome.

Statistische Auswertung mittels exaktem Test nach Fisher. Signifikante Unterschiede ($p<0,05$) zwischen Schwimmern und Handballern bei Auftreten von Niesanfällen jemals und Hautauschlag im vergangenen Jahr (mit * markiert). Angaben in n (%).

3.3 Klinische Untersuchung

3.3.1 Vor dem Training

Zum Untersuchungszeitpunkt konnten bei insgesamt zwölf Kindern vor dem Training leichte Infektzeichen wie Rachenrötung, Trommelfellrötung und Obstruktion beobachtet werden, davon elf Schwimmer und ein Handballer. Ein Schwimmer hatte vor dem Training eine hörbare Obstruktion. Trotz dieser Hinweise auf leichte Infekte galten die Kinder als gesund, wenn sie am Training teilnehmen konnten und konnten somit in die Studie eingeschlossen werden.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
Infektzeichen	12 (13,0%)	11 (19,0%)	1 (2,9%)
Rachenrötung	9 (9,8%)	8 (13,8%)	1 (2,9%)
Trommelfellrötung	4 (4,3%)	4 (6,9%)	0 (0%)
Obstruktion	1 (1,1%)	1 (1,7%)	0 (0%)
Rhinitis vor Training	13 (14,1%)	7 (12,1%)	6 (17,6%)
Zervikale Lymphknoten	11 (12,0%)	10 (17,2%)	1 (2,9%)

Tabelle 4: Verteilung der Häufigkeiten von klinischen Infektzeichen.

Die Werte werden angegeben als Anzahl der Teilnehmer n (%). Mehrfachnennungen waren möglich.

3.3.2 Nach dem Training

In der klinischen Untersuchung nach dem Training gaben 13 Schwimmer und kein Handballer Kribbeln in der Nase an. Im Exakten Test nach Fisher ist dies ein signifikanter Unterschied ($p=0,02$). In der Frage nach Dyspnoe sowie Rhinitis aber auch in der körperlichen Untersuchung hinsichtlich einer Obstruktion unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (siehe **Tabelle 5**).

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)	p-Werte
Dyspnoe-Gefühl	14 (15,2%)	10 (17,2%)	4 (11,8%)	0,56
Kribbeln in der Nase	13 (14,1)	13 (22,4%)	0 (0%)	0,02*
Obstruktion	1 (1,1%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1
Rhinitis	23 (25%)	17 (29,3%)	6 (17,6%)	0,32

Tabelle 5: Verteilung der Häufigkeiten von klinischen Symptomen nach 60min Sporttraining. Signifikante Unterschiede ($p<0,05$) zwischen Schwimmern und Handballern in Parameter „Kribbeln in der Nase“ (mit * markiert). Angaben in n (%).

3.4 Spirometrie-Ergebnisse

3.4.1 FEV1

In der Analyse der normalverteilten FEV1-Werte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Schwimmen“ und „Handball“ ($p=0,002$) bei Mittelung über die Zeitpunkte (**Abbildung 9**). Die FEV1 bei den Schwimmern war durchschnittlich sowohl vor (106,6 %Soll), als auch nach dem Training (103,6 %Soll) höher als bei der Kontrollgruppe (96,7% Soll *pre* und 95,8 %Soll *post*) (**Tabelle 6**).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten ($p=0,083$) bei Mittelung über die Sportarten.

Die Gruppen „Schwimmen“ und „Handball“ unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf die Differenzwerte der FEV1 (Δ FEV1, $p=0,7$ im Mann-Whitney-U-Test) (**Abbildung 10**).

Insgesamt zeigten sich normwertige FEV1-Werte in beiden Gruppen.

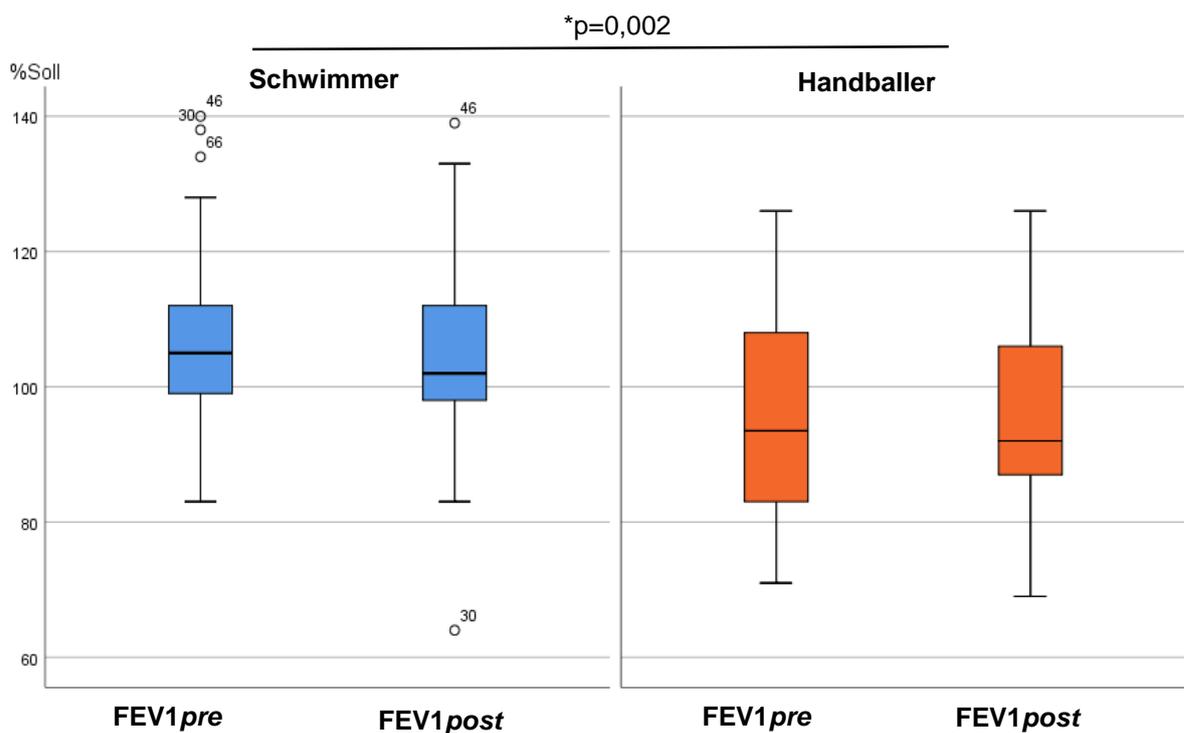


Abbildung 9: Ergebnisse der FEV1 im Vergleich der Sportarten sowie der Untersuchungszeitpunkte.

Werte werden in %Soll angegeben. Statistische Auswertung mittels allgemeinem linearem Modell. Signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen Schwimmern und Handballern beim Mitteln über die Zeitpunkte (mit * markiert).

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
FEV1_{pre} (%Soll)			
$\bar{x} \pm SD$	102,9 \pm 14,6	106,6 \pm 12,9	96,7 \pm 15,4
FEV1_{post} (%Soll)			
$\bar{x} \pm SD$	100,7 \pm 14,4	103,6 \pm 13,6	95,8 \pm 14,6
Δ FEV1			
$\bar{x} \pm SD$	2,1 \pm 0,7	1,3 \pm 16,4	0,9 \pm 6,8
(min; max)	(-15; 75)	(-9; 75)	(-15; 25)

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der FEV1-Werte.

Angegeben sind Mittelwerte (\bar{x}) sowie Standardabweichungen (SD). Δ FEV1 entspricht den Differenzen zwischen pre- und post-Werten. Mit den Werten (min; max) sind stärksten Veränderungen in beide Richtungen angegeben.

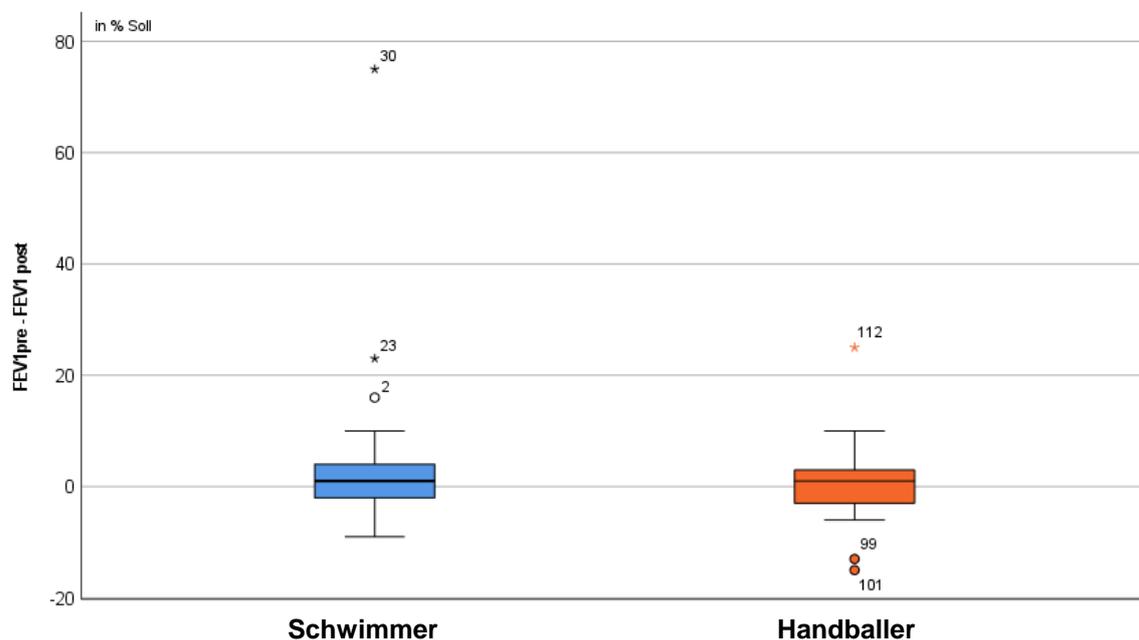


Abbildung 10: Verteilung Δ FEV1 (in % Soll) aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.

Werte in %Soll angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportgruppen. Wenige Ausreißer in beiden Sportgruppen zeigten starke Veränderungen der FEV1 hin zu höheren und niedrigeren Werten nach 60-Minütigem Training.

3.4.2 FVC

In der Analyse der forcierten Vitalkapazität (FVC) ergab sich ein ähnliches Bild. Auch diese Werte waren normalverteilt. Es zeigte sich auch hier im Allgemeinen Linearen Modell bei Mittelung über die Untersuchungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Schwimmen“ und „Handball“ mit einem p-Wert $<0,001$. Die durchschnittlichen FVC-Werte der Gruppe „Schwimmen“ waren höher als die der Handball-Gruppe (**Tabelle 7**).

Auch bei der FVC gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten, wenn über die Sportarten gemittelt wurde ($p=0,31$) (**Abbildung 11**).

Anhand eines Histogramms wurde eine Normalverteilung der Differenzwerte ausgeschlossen, so dass zur Analyse der ΔFVC der Mann-Whitney-U-Test benutzt wurde. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,62$) (**Abbildung 12**).

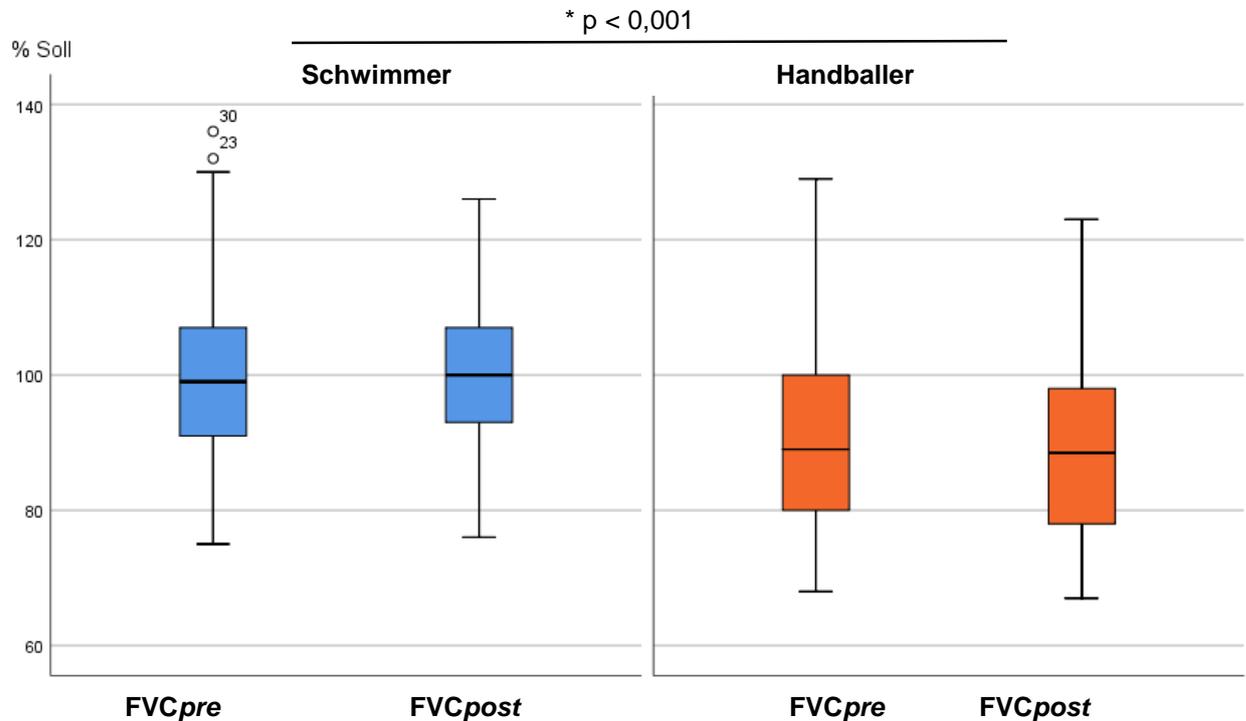


Abbildung 11: Ergebnisse der FVC im Vergleich der Sportarten sowie der Untersuchungszeitpunkte.

Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Schwimmern und Handballern beim Mitteln über die Zeitpunkte (mit * markiert). Werte werden in %Soll angegeben.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
FVCpre (%Soll)			
$\bar{x} \pm SD$	97,2 \pm 14,2	101,2 \pm 13,2	90,5 \pm 13,5
FVCpost (%Soll)			
$\bar{x} \pm SD$	96,3 \pm 13,2	99,9 \pm 11,5	90,1 \pm 13,8
ΔFVC			
$\bar{x} \pm SD$	0,9 \pm 7,2	1,2 \pm 7,5	0,4 \pm 6,9
(min; max)	(-21; 42)	(-9; 42)	(-21; 22)

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der FVC-Werte.

Angegeben sind Mittelwerte (\bar{x}) sowie Standardabweichungen (SD). ΔFVC entspricht den Differenzen zwischen pre- und post-Werten. Es zeigen sich über beiden Sportgruppen hinweg Normalwerte. Mit den Werten (min; max) sind stärksten Veränderungen in beide Richtungen angeben.

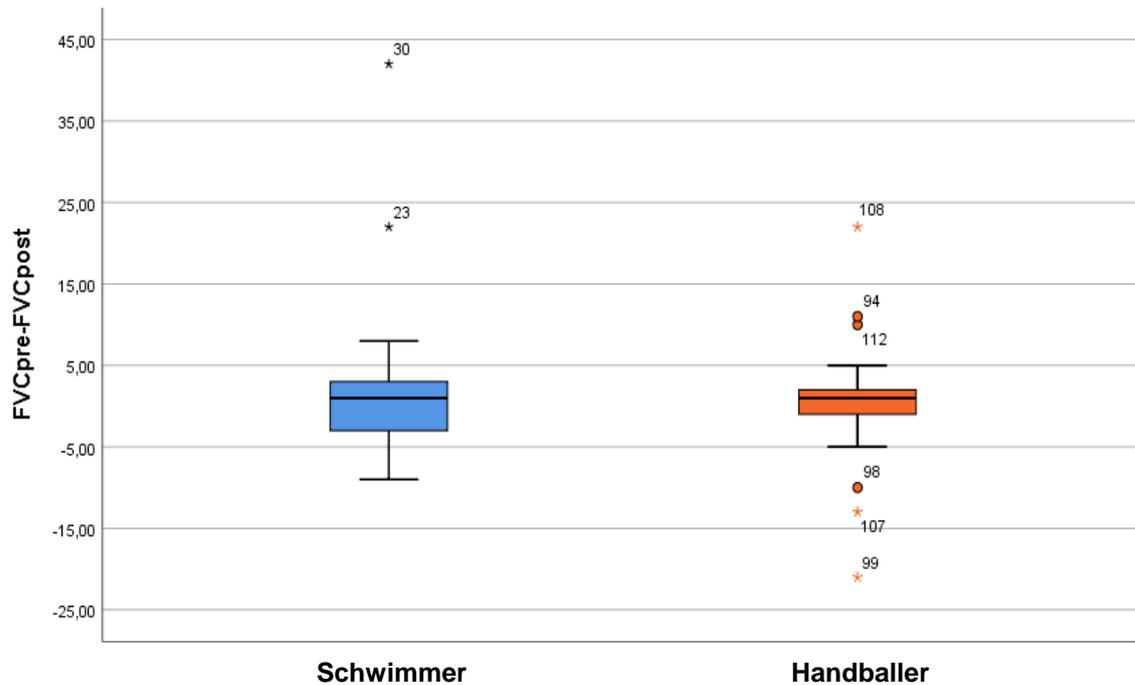


Abbildung 12: Verteilung ΔFVC (in % Soll) aufgeteilt in Schwimmer und Handballer. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportgruppen. Wenige Ausreißer in beiden Gruppen zeigten starke Veränderungen der FVC nach dem Training. Angaben in %Soll.

3.4.3 Peakflow

Die Peakflow-Werte zeigten sich normalverteilt. Im Allgemeinen Linearen Modell konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportarten ($p=0,06$) und den Untersuchungszeiträumen ($p=0,3$) bei Mittelung über den jeweils anderen Parameter gefunden werden.

Die Werte lagen im Normalbereich (**Abbildung 13, Tabelle 8**). Auch die Differenzwerte waren normalverteilt, mittels T-Test konnten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,42$). Wenige Sportler in beiden Gruppen zeigten starke Veränderungen nach dem Training (**Abbildung 14**).

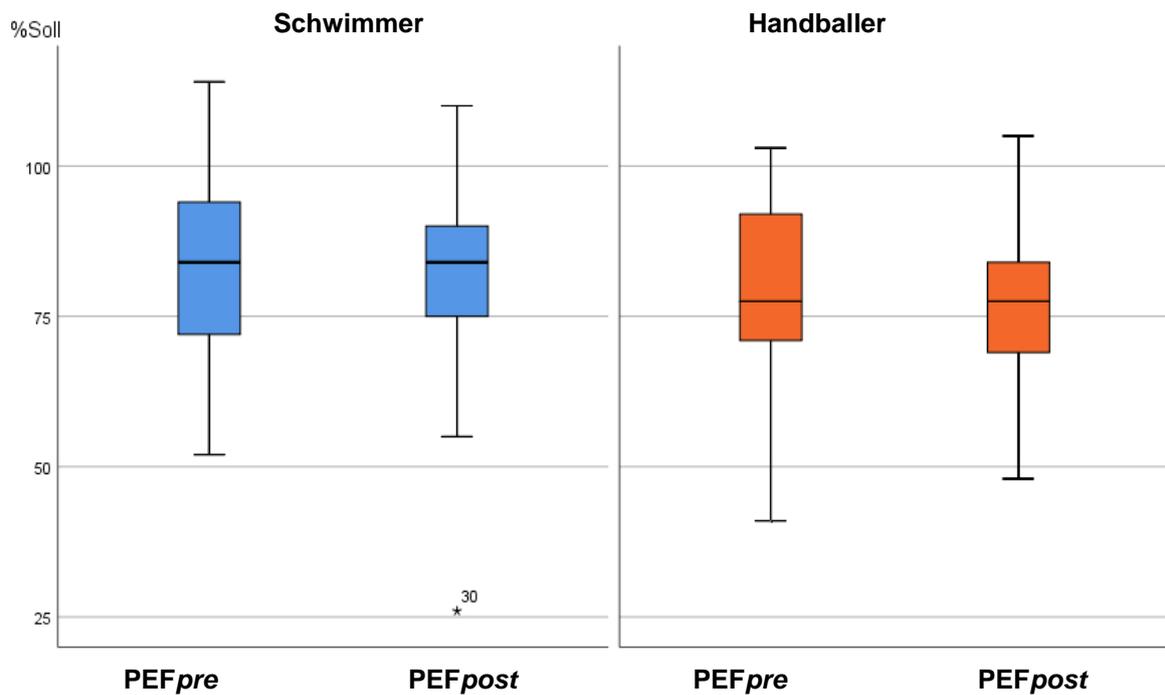


Abbildung 13: Unterschiede im Peakflow zwischen Schwimmern und Handballern und den beiden Untersuchungszeitpunkten
Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportarten und Untersuchungszeitpunkten. Angaben in %Soll.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
PEFpre (%Soll)			
$\bar{x} \pm SD$	80,7 ± 15	82,5 ± 14	77,7 ± 16,3
PEFpost (%Soll)			
$\bar{x} \pm SD$	79,7 ± 14,1	82,1 ± 14,7	75,8 ± 2,2
ΔPEF			
$\bar{x} \pm SD$	0,9 ± 9,4	0,3 ± 9,5	1,9 ± 9,4
(min; max)	(-27; 38)	(-27; 38)	(-25; 26)

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der PEF-Werte.

Angegeben sind Mittelwerte (\bar{x}) sowie Standardabweichungen (SD). Δ PEF entspricht den Differenzen zwischen pre- und post-Werten. Es zeigen sich über beiden Sportgruppen hinweg Normalwerte. Mit den Werten (min; max) sind stärksten Veränderungen in beide Richtungen angeben.

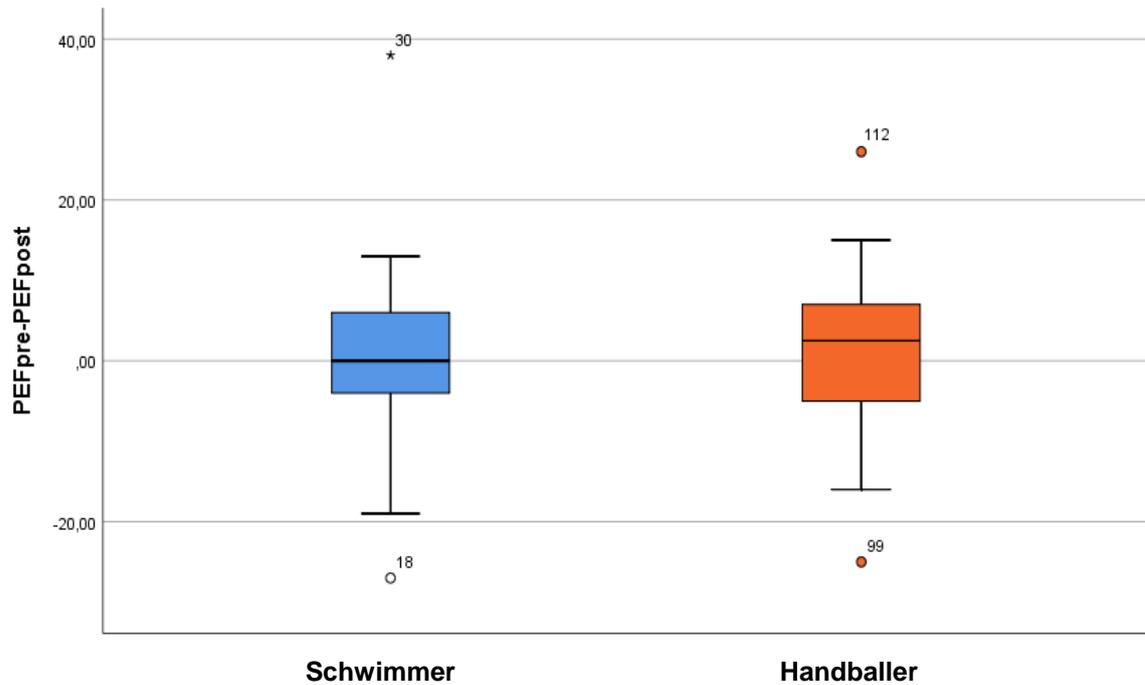


Abbildung 14: Verteilung Δ PEF aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportgruppen. Wenige Ausreißer in beiden Gruppen zeigten starke Veränderungen des Peakflows nach dem Training. Angaben in %Soll.

3.4.4 Tiffeneau-Index (FEV1/ FVC)

In der Analyse des normalverteilten Tiffeneau-Index fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Sportgruppen auf (**Abbildung 15; Tabelle 9**). Weder bei Mittelung über die Sportart ($p=0,15$), noch bei Mittelung über den Untersuchungszeitpunkt ($p=0,7$) kam es zu signifikanten Unterschieden. Δ FEV1/FVC war nicht normalverteilt. Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,66$) (**Abbildung 16**).

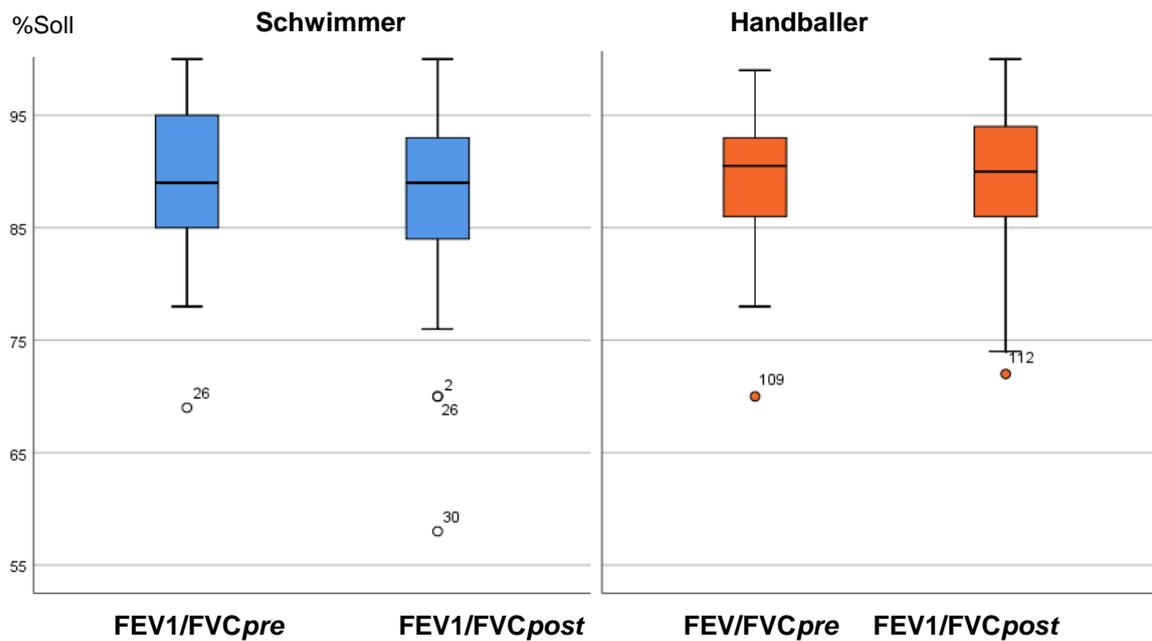


Abbildung 15: Ergebnisse des Tiffeneau-Index im Vergleich der Sportarten sowie der Untersuchungszeitpunkte.

Werte werden in %Soll angegeben. Statistische Auswertung mittels Allgemeinem Linearem Modell. Kein signifikanter Unterschied zwischen Sportgruppen oder Zeitpunkten.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
FEV1/FVCpre			
$\bar{x} \pm SD$	88,3 ± 6,6	89,3 ± 7	89,3 ± 6,1
FEV1/FVCpost			
$\bar{x} \pm SD$	88,2 ± 7,7	87,8 ± 8,3	88,9 ± 6,5
ΔFEV1/FVC			
$\bar{x} \pm SD$	1,1 ± 5,8	1,5 ± 5,8	0,4 ± 5,8
(min; max)	(-15; 30)	(-11; 30)	(-15; 11)

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der FEV1/FVC-Werte.

Angegeben sind Mittelwerte (\bar{x}) sowie Standardabweichungen (SD). ΔFEV1 entspricht den Differenzen zwischen pre- und post-Werten. Die Werte liegen im normalen Bereich. Mit den Werten (min; max) sind stärksten Veränderungen in beide Richtungen angeben.

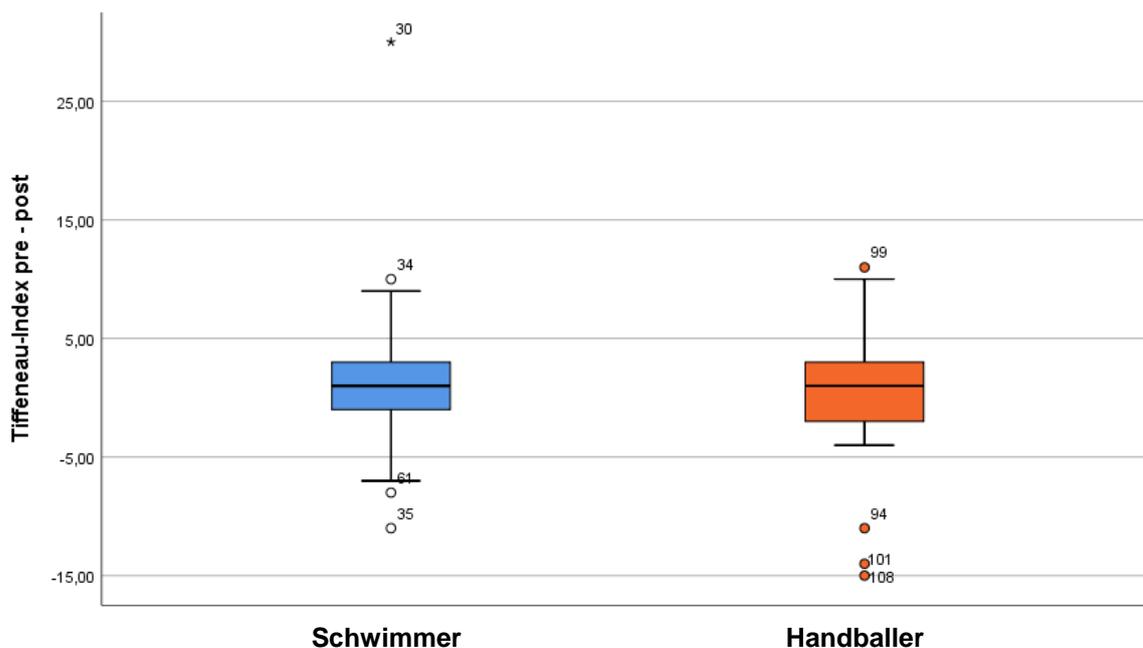


Abbildung 16: Verteilung $\Delta FEV1/FVC$ aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.
 Es gab keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Sportgruppen. Wenige Ausreißer zeigten starke Veränderungen des Tiffeneau-Index nach dem Training. Angaben in %Soll.

3.5 FeNO-Ergebnisse

Die FeNO-Werte beider Gruppen lagen durchschnittlich im hoch-normalen Bereich ($FeNO_{pre}$ Schwimmer 22,2 ppb vs. Handballer 19,8 ppb).

Bei der Analyse der FeNO-Werte, fielen in beiden Sportgruppen Ausreißer-Werte auf, vor allem in den Werten nach dem Training.

Bei der Analyse der Normalverteilung zeigten sich weder $FeNO_{pre}$ noch $FeNO_{post}$ normalverteilt. Beide Werten wiesen eine Rechtsverschiebung auf. Daher wurden beide Werte logarithmisch transformiert. In dem darauffolgenden Allgemeinen Linearen Modell zeigten sich bei Mittelung über die Sportart keine signifikanten Unterschiede für den Untersuchungszeitpunkt ($p=0,12$), bei Mittelung über den Untersuchungszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sportart ($p=0,81$) (**Abbildung 17, Tabelle 10**).

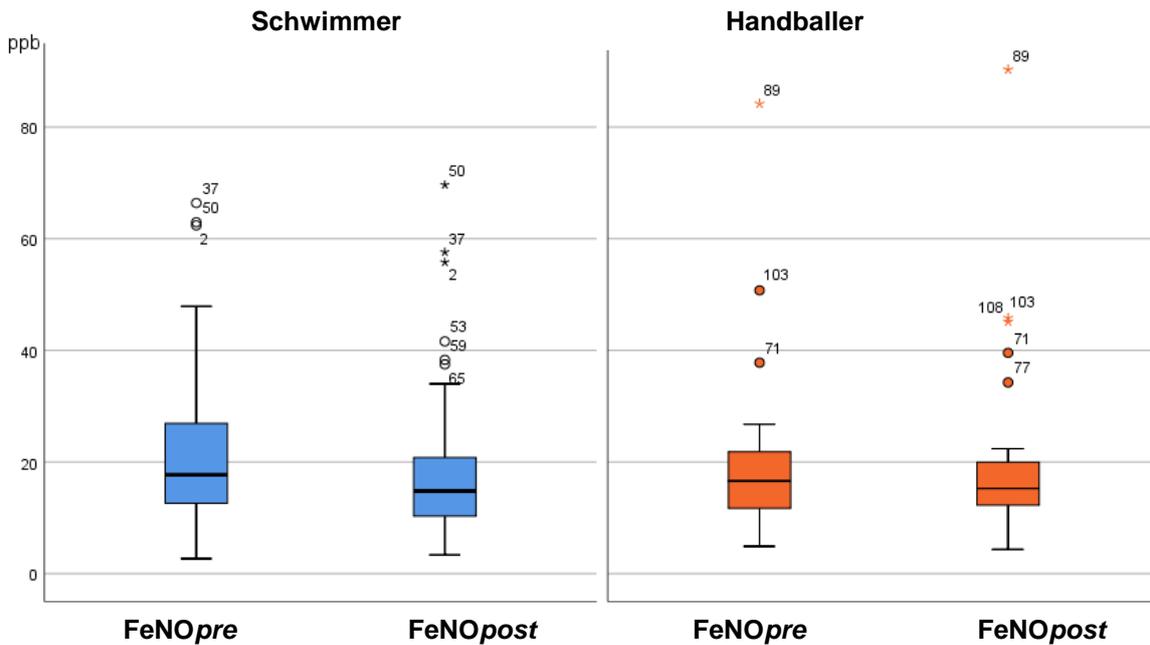


Abbildung 17: Unterschiede der FeNO-Werte im Vergleich der Sportarten und der Untersuchungszeitpunkte.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportarten oder den Untersuchungszeitpunkten. Werte werden in ppb angegeben.

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)
FeNOpre (in ppb)			
$\bar{x} \pm SD$	21,3 ± 14,8	22,2 ± 14,8	19,8 ± 15
FeNOpost (in ppb)			
$\bar{x} \pm SD$	19,5 ± 14,6	19,1 ± 13,5	20,2 ± 16,5
$\Delta FeNO$			
$\bar{x} \pm SD$	1,6 ± 6,9	2,8 ± 7,1	0,4 ± 6,2
(min; max)	(-19,6; 42)	(-7,5; 42)	(-19,6; 9)

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der FeNO-Werte.

Angegeben sind Mittelwerte (\bar{x}) sowie Standardabweichungen (SD). $\Delta FeNO$ entspricht den Differenzen zwischen pre- und post-Werten. Die Werte liegen im normalen Bereich. Mit den Werten (min; max) sind stärksten Veränderungen in beide Richtungen angeben.

Da sich die Werte für $\Delta FeNO$ im Histogramm normalverteilt zeigten, wurde ein T-Test durchgeführt. Hierbei ergab sich mit $p=0,038$ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sportarten. Dabei ergab sich bei den Schwimmern eine signifikant stärkere Änderung der FeNO-Werte nach dem Training. Das FeNO lag nach dem Training der Schwimmer niedriger als vor dem Training. Auch hier gab es in beiden Gruppen einige Ausreißer.

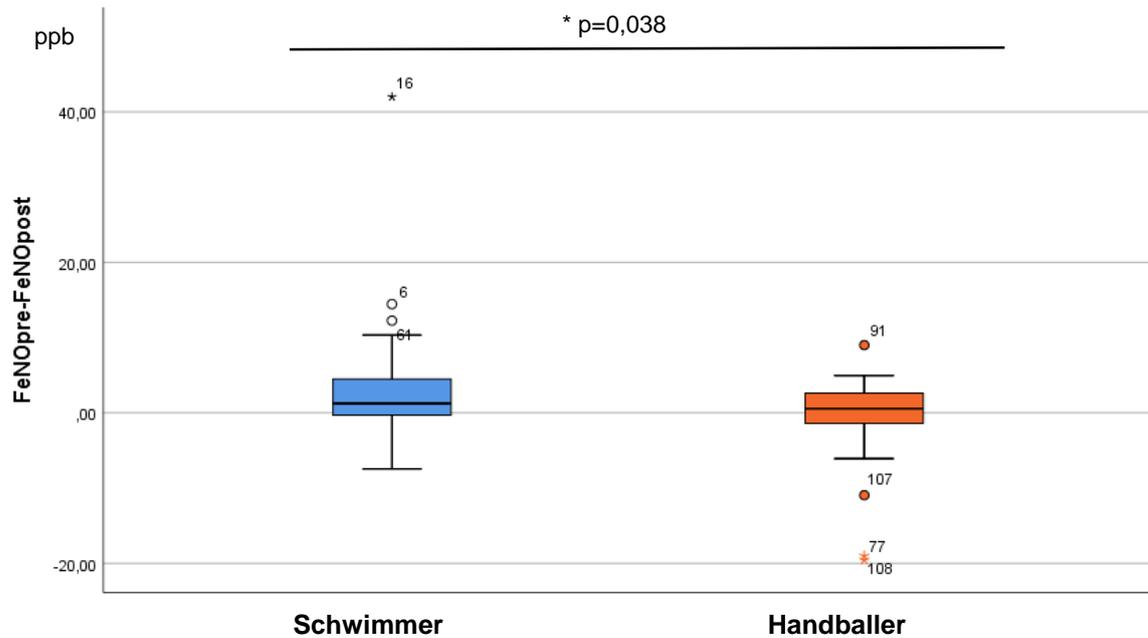


Abbildung 18: Verteilung Δ FeNO aufgeteilt in Schwimmer und Handballer

* Signifikanter Unterschied ($p=0,038$) zwischen den beiden Sportgruppen. Δ FeNO berechnet aus FeNOpre - FeNOpost. Es gab daher signifikant stärkere Veränderungen bei den Schwimmern nach dem Training. Werte werden in ppb angegeben.

3.6 Analyse von Untergruppen

3.6.1 Hyperreagibles Bronchialsystem

Anhand des Fragebogens wurde die Variable „hyperreagibles Bronchialsystem“ errechnet: Wurden Fragen im Fragebogen nach einer spezifischen Asthma-Therapie, nach keuchenden Geräuschen im Brustkorb oder bei der Frage nach der Diagnose eines Asthmas Bronchiale oder einer/ mehrerer Bronchitiden mit „ja“ geantwortet wurde, so galten diese Kinder als Teilnehmer mit hyperreagiblem Bronchialsystem. Insgesamt umfasst die Gruppe 36 Kinder und Jugendliche, davon 26 Schwimmer und zehn Handballer. In der deskriptiven Analyse dieser Subgruppe zeigten sich die Teilnehmer der beiden Sportarten im Alter und BMI ohne signifikante Unterschiede ($p=0,5$ respektive $p=0,3$). In der Gruppe der Schwimmer lag ein nicht-signifikant höherer Anteil an weiblichen Teilnehmern (53,8%) als in der Gruppe der Handballer (20%) vor ($p=0,07$) (siehe **Tabelle 11**).

	Gesamt (n=36)	Schwimmer/-innen (n=26)	Handballer/-innen (n=10)
weiblich	16 (44,4%)	14 (53,8%)	2 (20%)
Alter (in Jahren)			
Ø ± SD	12,9 ± 3,2	13,1 ± 3,0	12,3 ± 3,6
min - max	6,5 - 17,9	6,5 - 9,2	6,8 - 16,6
BMI kg/m²	Ø 16,3 ± 4,0	Ø 15,9 ± 3,6	Ø 17,3 ± 5,0

Tabelle 11: Kohortencharakteristika der Subgruppe "hyperreagibles Bronchialsystem".
Werte angegeben als Ø (Mittelwerte) ± SD (Standardabweichung) oder als n (%).

In der Gruppe „Schwimmen“ konnten 43,1% und in der Gruppe „Handball“ 29,4% der Untergruppe des hyperreagiblen Bronchialsystems zugeordnet werden. Dieser Unterschied erwies sich als nicht-signifikant im exakten Test nach Fisher ($p=0,27$).

Es wurden für alle Lungenfunktionsparameter sowie die FeNO-Werte Allgemeine Lineare Modelle berechnet in denen die Sportarten sowie die Untersuchungszeitpunkte durch Mittelung über den jeweils anderen Parameter auf Gruppenunterschiede analysiert wurden. Es fand sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,5$) zwischen den Sportarten bei Mittelung über den Untersuchungszeitpunkt in der Analyse der Einsekundenkapazität (FEV1) sowie der FVC. Dies ist äquivalent zu den Ergebnissen der Gesamtkohorte (siehe **Tabelle 12**).

	FEV1 (p-Wert)	FVC (p-Wert)	PEF (p-Wert)	FEV1/FVC (p-Wert)	FeNO (p-Wert)
Sportart	0,008*	0,002*	0,12	0,4	0,95
Untersuchungszeitpunkt	0,4	0,77	0,53	0,5	0,98

Tabelle 12 Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells der Subgruppe „hyperreagibles Bronchialsystem“.

Signifikante Unterschiede ($p<0,05$) zwischen den Sportarten bei Mittelung über den Untersuchungszeitpunkt bei der Analyse der FEV1 sowie FVC (mit * markiert).

3.6.2 Stärkste Veränderungen nach Training

In einem weiteren Schritt wurden die Sportler, mit den stärksten Abweichungen der Lungenfunktion und der FeNO-Werte gesondert analysiert. Hierfür wurden für jeden Parameter einzeln die Quartile mit der niedrigsten und der höchsten Abweichung der Δ -Werte berechnet. Im Anschluss wurde analysiert, ob die Sportarten im ersten und vierten Quartil signifikant unterschiedlich häufig vorkommen. Dabei konnten im Chi-Quadrat-Test für keinen der Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Sportarten festgestellt werden (**Tabelle 13**).

	FEV1	FVC	PEF	FEV1/FVC	FeNO
Chi-Quadrat nach Pearson	0,35	0,11	0,87	0,89	0,19

Tabelle 13: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests.

Unter Teilnehmern mit den stärksten Veränderungen nach dem Training bezogen auf die Spirometrie und die FeNO-Werte gab es vergleichbar viele Schwimmer und Handballer.

3.7 Baby-Schwimmen als möglicher Risikofaktor für Asthma

47,2 % aller teilnehmenden Kinder gaben an, an Baby-Schwimmen teilgenommen zu haben. Anhand eines Chi-Quadrat-Testes konnte kein signifikanter Hinweis darauf gefunden werden, ob diese Kinder häufiger ein hyperreagibles Bronchialsystem entwickelten ($p=0,976$).

		Hyperreagibles Bronchialsystem		
		ja	nein	Gesamt
Baby-Schwimmen	Ja	18	32	50
	nein	20	36	56
Gesamt		38	68	106

Tabelle 14: Kreuztabelle mit den Häufigkeiten von Baby-Schwimmen und dem Vorkommen von hyperreagiblem Bronchialsystem.

Für die Analyse dieser Fragestellung wurde die Gesamtkohorte, inklusive nicht untersuchter Kinder eingeschlossen. Werte angegeben als Teilnehmerzahl n .

4 Diskussion

Seit einigen Jahren stehen Chlor und Chlorabbaustoffe im Verdacht, bronchiale Obstruktion und Inflammation bei Kindern auszulösen (Bernard *et al.*, 2009). Daher sollten in dieser Studie die Effekte durch regelmäßiges Schwimmtraining in chlorhaltigem Wasser auf die Lungenfunktion und das ausgeatmete Stickstoffmonoxid (FeNO) untersucht werden.

Hierfür wurden die Lungenfunktionen und das FeNO von regelmäßig schwimmenden Kindern im Alter von sechs bis 17 Jahren vor und nach 60-minütigem Training analysiert. Als Kontrollgruppe wurden handballspielende Kinder vor und nach dem Training untersucht und die Ausgangswerte sowie die Veränderungen durch das Training zwischen den beiden Gruppen verglichen. Für die Kohorte konnten $n = 92$ Kinder rekrutiert werden, davon $n = 58$ Schwimmer und $n = 34$ Handballer.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

In der Gruppe der regelmäßig schwimmenden Kinder fanden sich eine signifikant höhere FEV1 und FVC als in der Kontrollgruppe. Alle anderen Lungenfunktionsparameter sowie die FeNO-Werte waren zwischen den beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Die Ergebnisse dieser Studie liefern also keinen Anhaltspunkt für die Hypothese, dass eine Exposition mit Chlorabbaustoffen im Rahmen von Schwimmtraining zu einem Anstieg der FeNO-Konzentration oder einer bronchialen Obstruktion führt.

Die hier vorliegende Studie ist, nach unserem Wissen, neben einer Studie von Kotsiou *et al.* eine der größten jemals durchgeführten Studien, die systematisch Kinder mit regelmäßigem Chlorkontakt durch Schwimmtraining mit anderen sportlich aktiven Kindern hinsichtlich ihrer Lungenfunktion und dem exhalieren NO untersucht hat (Kotsiou *et al.*, 2019).

Anhand einer Fallzahlschätzung, die vor Beginn der Studie gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) der Universität zu Lübeck durchgeführt wurde, war eine Gesamtkohorte von 116 Kindern geplant. Diese sollte zu gleichen Teilen aus Schwimmern und Handballern bestehen. Es wurde mit einem Dropout von 15% gerechnet. Ziel waren also zwei Gruppen mit je 58 Teilnehmern, von denen je 49 untersucht werden sollten. In der Gruppe der Schwimmer konnten wir dieses Ziel sogar übertreffen mit 58 untersuchten Kindern und Jugendlichen (vergleiche Abschnitt 2.3). Bei den Handballern ließ sich das Ziel nicht ganz erreichen. Es zeigten sich bei den Handballern höhere Dropout-Quoten als vorher angenommen. Dies lag hauptsächlich an vielen Kindern, die am Schulschwimmen teilnahmen und aufgrund dieses regelmäßigen Chlorkontaktes aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Der Anteil an Mädchen lag bei den Schwimmern signifikant höher als bei den Handballern. Der Überhang an männlichen Teilnehmern innerhalb der Kontrollkohorte lässt sich auf die getrennt-geschlechtlichen Trainingsgruppen im Handball zurückführen, die weniger Einfluss auf das Geschlecht der Teilnehmer ließen. Da alle Lungenfunktionswerte als Prozent des Sollwertes ausgewertet wurden und damit korrigiert nach Alter und Geschlecht sind, hat die unterschiedliche Geschlechtsverteilung keinen Einfluss auf das Ergebnis.

In unserer Studie gaben 5,8% der Schwimmer und 11% der Handballer an, die ärztliche Diagnose eines Asthmas Bronchiale gestellt bekommen zu haben; mehr als 40% aller Teilnehmer gaben an, jemals keuchende Atemgeräusche gehabt zu haben (vergleiche Abschnitt 3.2). Die epidemiologischen Daten zu Asthma Bronchiale sowie Atemwegsbeschwerden im Kindesalter sind sehr heterogen. So ergab die deutsche KIGGS-Kohorte eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma Bronchiale im Kinder- und Jugendalter von 4,0% (Robert-Koch-Institut (RKI), 2018). Eine telefonische Befragung durch eine dänische Forschergruppe fand heraus, dass ungefähr ein Drittel der befragten Kinder während der Wintermonate mit asthma-ähnlichen Symptomen wie Wheezing, Atemnot und Husten auffiel (Bisgaard and Szeffler, 2007). Es zeigt sich ein höheres Vorkommen von Asthma in unserer Kohorte im Vergleich zu den KIGGS-Daten (Robert-Koch-Institut (RKI), 2018). Dies kann unter anderem an einer Selektion durch das vorgegebene Thema liegen: Da die Teilnahme an der vorliegenden Studie für alle Kinder und Jugendlichen freiwillig war, könnte es zu einem Selektions-Bias durch vermehrte Anmeldungen von Kindern und Jugendlichen mit persönlichem oder familiärem Interesse an der Forschung zu Atemwegsinflammation, zum Beispiel Kinder aus Familien mit atopischen Erkrankungen oder Kinder mit Asthma Bronchiale, gekommen sein. Auch statistische Auswirkungen durch die geringere Kohortengröße unserer Studie sind denkbar (15.023 Teilnehmer in der KIGGS-Kohorte vs. 92 in der vorliegenden Studie) (Robert-Koch-Institut (RKI), 2018).

Die rein anamnestische Erfragung der Asthma-Diagnose kann zu einer möglichen Ungenauigkeit der Erfassung beigetragen haben. Bei einer möglichen nächsten Studie wäre die Ergänzung der Anamnese um eine leitliniengerechte Diagnostik sinnvoll.

Asthma Bronchiale ist im Kinder- und Jugendalter bei dem männlichen Geschlecht etwas häufiger vertreten als beim weiblichen (5,0% vs. 3,0%) (Robert-Koch-Institut (RKI), 2018). In unserer Studie lag der Anteil an Jungen bei den Handballern signifikant höher als bei den Schwimmern (70,6% Jungen bei den Handballern vs. 41,4% Jungen bei den Schwimmern). Ein höherer Anteil von Kindern mit Asthma bronchiale in der Gruppe der Handballer wäre also denkbar. Es zeigte sich allerdings ein vergleichbares häufiges Auftreten von Asthma bronchiale zwischen den Gruppen der Handballer und der Schwimmer ($p=0,23$) (siehe Kapitel 3.2).

In einer schwedischen Kohortenstudie wurde ein höheres Risiko für ärztlich diagnostiziertes Asthma Bronchiale bei Kindern und Jugendlichen beschrieben, die mindestens einmal pro Woche schwimmen gingen (Andersson *et al.*, 2015). Auch bei Erwachsenen ergab sich der Hinweis auf eine höhere Inzidenz von Asthma bronchiale sowie allergischer Rhinitis bei Schwimmern im Vergleich zu anderen Sportlern (Rong *et al.*, 2008). Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden (vergleiche Abschnitt 3.2). Zu einem ähnlichen Ergebnis wie unsere Studie kommt eine Meta-Analyse von Valeriani *et al.*, die sieben Primärpublikationen mit insgesamt 5851 Teilnehmern verglich. Auch hier konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Chlorkontakt und einer Asthma-Diagnose gefunden werden (Valeriani *et al.*, 2017).

Zu beachten ist, dass Kinder mit einer Asthma-Dauermedikation aufgrund des Studiendesigns nicht an unserer Studie teilnehmen konnten. Aufgrund einer Medikation mit einem inhalativen Steroid in Kombination mit einem LABA wurde ein Kind aus der Schwimm-Kohorte ausgeschlossen, bei den Handballern musste kein Teilnehmer ausgeschlossen werden. Allerdings wurden die Eltern bereits bei der ersten Kontaktaufnahme darüber informiert, dass die Teilnahme bei Einnahme einer Dauermedikation nicht möglich ist. Es ist also wahrscheinlich, dass sich aus diesem Grund keine weiteren Kinder mit einer Asthma-Dauertherapie anmeldeten. Daher ist eine Aussage über die Anzahl an schwerer erkrankten Asthmatikern in den untersuchten Sportvereinen dieser Kohorte nicht möglich.

In unserer Studie gaben mehr Kinder der Schwimmgruppe als Kinder aus der Vergleichsgruppe ohne Chlorkontakt Niesanfälle in der Vergangenheit an. Nach dem Training hatten signifikant mehr Schwimmer als Handballer eine Rhinitis. Die Arbeitsgruppe von Massin *et al.* sieht Symptome wie eine Rhinitis, gerötete und brennende Augen eher als ausgelöst durch chemische Reizung durch das Chlor und Chlorabbaustoffe und weniger als akute oder chronische Inflammation (Massin *et al.*, 1998). In ihrer Arbeit fanden sie FEV1- und FVC-Werte, die höher als die Normwerte lagen, was gegen eine akute inflammationsbedingte Bronchoobstruktion spricht (Massin *et al.*, 1998). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den hier vorliegenden. Auch die Analyse unserer Daten ergab signifikant höhere FEV1- und FVC-Werte bei den schwimmenden Kindern im Vergleich zu der Kontrollgruppe. In der Literatur findet man viele weitere Berichte von größeren Lungenvolumina und besseren Spirometrie-Ergebnissen bei Schwimmern verglichen mit anderen Sportlern oder sportlich nicht-aktiven Menschen (Clanton *et al.*, 1987; Armour, Donnelly and Bye, 1993; Arandelović, Stanković and Nikolić, 2007; Rong *et al.*, 2008; Lazovic-Popovic *et al.*, 2016; Bovard *et al.*, 2018). So konnten Bovard *et al.* 2018 in einer Kohorte mit zehn Schwimmerinnen und elf anderen sportlich aktiven Mädchen zeigen, dass das Lungenvolumen der

Schwimmerinnen größer war, unabhängig von der Anzahl an Jahren, die die Mädchen trainierten (FVC 123% Soll vs. 102% Soll; TLC 110% Soll vs. 94% Soll) (Bovard *et al.*, 2018). Auch in einem Vergleich von Schwimmern, Fußballern und sportlich nicht-aktiven Menschen konnten signifikant höhere Lungenvolumina bei den Schwimmern gefunden werden (Lazovic-Popovic *et al.*, 2016). Eine spanische Arbeitsgruppe zeigte einen Anstieg der FVC nach Schwimmtraining im Verhältnis zu keinem Training (Fernández-Luna *et al.*, 2013). In der gleichen Arbeit wurde allerdings auch gezeigt, dass Schwimmen in einem gechlorten Schwimmbecken zu einer Erniedrigung der FEV₁, also einer Obstruktion der Atemwege, führte (Fernández-Luna *et al.*, 2013). Dieser Effekt konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden.

Wie auch in der vorliegenden Studie, so beschrieben bereits 2008 Rong *et al.* ein höheres Ventilationsvolumen bei Schwimmern im Gegensatz zu anderen Sportlern. In dieser Studie wurden die erwachsenen Schwimmer mit Sportlern unter anderem aus Fußball, Kickboxen und Judo verglichen (Rong *et al.*, 2008). Interessanterweise fanden sie einen verringerten Fluss durch die kleinen Atemwege nach längerem Ausdauertraining von Schwimmern und Läufern (Rong *et al.*, 2008). In unserer Studie wurden die Parameter FEF₂₅ bis FEF₇₅ nicht eingeschlossen, damit ist eine Beurteilung des Flusses durch die kleineren Atemwege und ein Vergleich zu der Studie von Rong *et al.* nicht möglich. Die Kinder und Jugendlichen unserer Studie haben vermutlich am Tag der Untersuchung nur wenig Ausdauerübungen durchgeführt, da nur 60 Minuten Zeit zwischen den beiden Untersuchungseinheiten lagen. Ein möglicher Effekt von umfangreichem Ausdauertraining kann daher anhand unserer Daten nicht diskutiert werden.

Für das vielfach beschriebene größere Lungenvolumen der Schwimmer werden unterschiedliche Erklärungsansätze diskutiert. Teilweise wird der Effekt durch das Training der Atemhilfsmuskulatur beim Schwimmen erklärt (Massin *et al.*, 1998). Hierzu passend konnte durch ein gezieltes Training der inspiratorischen Muskulatur eine Erhöhung der Lungenkapazität beobachtet werden (Clanton *et al.*, 1987). Auch ein durch das Schwimmtraining vergrößerter Thoraxumfang wird mit dem größeren Lungenvolumen in Verbindung gebracht (Armour, Donnelly and Bye, 1993). Eine weitere diskutierte Erklärung für das größere Lungenvolumen bei Schwimmen ist eine positive Selektion von Menschen mit genetischem Vorteil (Lazovic-Popovic *et al.*, 2016), dass sich also Menschen mit der genetischen Veranlagung für größere Lungenvolumina eher dem Schwimmsport widmen.

Der Effekt von verbesserten Lungenfunktionsparametern durch Schwimmen konnte durch Arandelović *et al.* auch für Asthmatiker gezeigt werden: In einer Interventionsstudie zeigten die Forscher, dass Patienten mit mildem Asthma, die neben ihrer medikamentösen Thera-

pie auch eine Intervention durch regelmäßiges Schwimmen erhielten, eine signifikant stärkere Verbesserung von FEV₁, PEF und FVC aufwiesen als Patienten der Kontrollgruppe mit rein medikamentöser Therapie (Arandelović, Stanković and Nikolić, 2007). Da in dieser Studie in der Kontrollgruppe keine Sportart ohne Chlorkontakt durchgeführt wurde, kann ein Effekt durch die allgemeine sportliche Tätigkeit nicht ausgeschlossen werden. Arandelović et al. zeigten allerdings, dass die Lungenfunktion von Asthmatikern zumindest nicht schlechter wird durch Sport mit Kontakt in gechlortem Wasser. Auch hier kommen wir zu vergleichbaren Ergebnissen. Eine Meta-Analyse von 29 Studien kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Schwimmen gesundheitsförderliche Effekte auf Sportler hat, unabhängig ob diese lungengesund oder an Asthma Bronchiale erkrankt waren (Lahart and Metsios, 2018).

Neben den beschriebenen, meistens positiven Veränderungen der Spirometrie durch Schwimmen, analysierten andere Arbeitsgruppen auch Auswirkungen auf das exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) durch Chlorkontakt. So berichteten Kotsiou et al. 2019 von einer ähnlichen Studie wie der hier vorgestellten (Kotsiou *et al.*, 2019). Sie untersuchten 132 Kinder vor und nach Schwimmtraining hinsichtlich ihrer FeNO-Werte und ihrer Lungenfunktion. Eine Vergleichsgruppe aus 14 Kindern, davon zehn Asthmatiker und vier lungengesunde Kinder, fuhr auf einem Fahrradergometer (Kotsiou *et al.*, 2019). In beiden Studien wurden insgesamt wenige Kinder mit Asthma Bronchiale beziehungsweise hyperreagiblem Bronchialsystem untersucht. So diagnostizierten Kotsiou et al. bei insgesamt 15,8% der Teilnehmer ein Asthma durch einen Reversibilitätstest. In unserer Studie gaben 7,6% der Teilnehmer ein diagnostiziertes Asthma und 39,1% der Kinder Symptome eines Hyperreagiblen Bronchialsystems an. Diese Unterschiede könnten auf der unterschiedlichen Definitionsart der Asthma-Untergruppen beruhen. Die Arbeitsgruppe von Kotsiou kam zu dem Ergebnis, dass die FeNO-Werte nach dem Training einheitlich über die Sportgruppen signifikant niedriger waren als vor dem Training; auch in der Untergruppe der Asthmatiker sank das FeNO nach dem Sport ab. Bei den Radfahrern konnte ein stärkeres Absinken nach dem Sport beobachtet werden als bei den Schwimmern, ebenso sanken die FeNO-Werte der lungengesunden Kinder stärker als die von Kindern mit Asthma bronchiale (Kotsiou *et al.*, 2019). Im Vergleich dieser griechischen Studie mit unseren Ergebnissen fällt auf, dass übereinstimmend kein Anstieg der FeNO-Werte nach dem Schwimmen beschrieben wird. Durch die insgesamt kleinen Gruppengrößen kann es in beiden Studien zu Verzerrungen gekommen sein, größere Kohorten sollten untersucht werden um diesen Effekt genauer zu erforschen.

In unserer Studie ergab sich ein signifikant größeres durchschnittliches Δ FeNO bei den Schwimmern als in der Kontrollgruppe ohne Chlorkontakt, also einen stärkeren Abfall des FeNO nach dem Schwimmtraining. Kotsiou et al. stellten einen stärkeren Rückgang des

FeNO dagegen bei allen Kindern mit Asthma fest, ohne Einfluss durch die Sportart. Diese Beobachtung ließ sich in unserer Studie nicht nachvollziehen. Hier kam es zu keinen signifikanten Unterschieden in den FeNO-Werten zwischen Kindern mit Hyperreagiblem Bronchialsystem und der Gesamtkohorte (siehe Abschnitt 3.6.1).

Möglicherweise kann der Abfall des FeNO in unserer, wie auch in der Studie von Kotsiou et al. auf einen Wash-Out-Effekt durch vermehrtes Abatmen beruhen. Je nach Trainingskonzept und persönlichem Trainingsstand können Schwimm- und Handballtraining zu einem unterschiedlichen starken Anstieg der Atemfrequenz führen. Dies könnte bei anstrengendem Training zu einem vermehrten Abatmen des FeNO und damit bei den betroffenen Kindern zu einem falsch-niedrigen FeNO-Wert nach dem Training geführt haben (Gabriele et al., 2005). Bei Erwachsenen ist solch ein Effekt von erniedrigtem FeNO für ungefähr 30 Minuten nach körperlicher Anstrengung und forcierten Atemmanövern bereits mehrfach beschrieben (Persson, Wiklund and Gustafsson, 1993; Verges et al., 2006; Stang et al., 2015). Dies ist der Grund für die Empfehlung der ATS/ ERS, FeNO-Messungen immer vor der Lungenfunktionsmanövern mit forcierter Atmung durchzuführen (ATS; ERS, 2005).

Interessanterweise konnten bei Jugendlichen und Erwachsenen bereits in der Vergangenheit keine Veränderung des FeNO nach Schwimmtraining gefunden werden (A Moreira et al., 2008; Font-Ribera et al., 2010). Passend hierzu sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie (vergleiche Abschnitt 3.5). Bezogen auf einen möglichen Effekt durch Chlorkontakt veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Löfstedt et al. Ergebnisse, in denen bei Arbeitern mit Chlorexposition nach einer Arbeitsschicht ein signifikant höheres FeNO gemessen werden konnte als bei Büromitarbeitern ohne Chlorexposition (Löfstedt et al., 2016; Westerlund et al., 2019). Ein normwertiger Wert nach vermehrter Atemarbeit durch Sport mit vermehrtem Abatmen des eigentlich erhöhten ausgeatmeten Stickstoffmonoxides nach Chlorexposition ist demnach theoretisch möglich.

Dadurch, dass die Kinder der Schwimmgruppe in unserer Studie vor dem Training keine signifikant höheren FeNO-Werte als die Kontrollgruppe aufwiesen, ist eine chronische eosinophile Inflammation durch den Chlorkontakt eher unwahrscheinlich. In einer möglichen nächsten Studie sollten allerdings auch mit etwas zeitlichem Abstand nach dem Training weitere FeNO-Messungen stattfinden um den Verlauf und einen möglichen Wash-Out-Effekt besser beurteilen zu können.

Bei Kindern mit Asthma ist ein Abfall des FeNO nach Anstrengung oder nach vorheriger Spirometrie beschrieben (Gabriele et al., 2005). Bei Lungen-gesunden Kindern ist die Studienlage hierzu nicht eindeutig. Teilweise wurde über einen Abfall des FeNO nach Sport berichtet, teilweise von gleichbleibenden Werten: Evjenth, Hansen und Holt zeigten in einer

Studie, dass ein Abfall des FeNO nach körperlicher Anstrengung bei Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis vorkommt, konnten aber bei Kindern mit Asthma keine Reduktion der FeNO-Werte nach Anstrengung finden (Evjenth, Hansen and Holt, 2015). In anderen Studien wurde ein reduziertes FeNO nach dem Sport gesehen, allerdings ohne Einfluss einer belastungsinduzierten Bronchoobstruktion (Petsky *et al.*, 2013); Kotsiou *et al.* berichten in ihrer Studie über einen Abfall von FeNO-Werten nach Schwimmen in gechlortem Wasser wie auch nach dem Benutzen eines Fahrradergometers. In der Studie war der Abfall des FeNO bei Kindern mit Asthma signifikant stärker als bei gesunden Kindern und Jugendlichen (Kotsiou *et al.*, 2019). Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt ist, dass das exhalierete NO durch forcierte Atemmanöver oder eine erhöhte Atemfrequenz absinkt. Bei Personen mit einer erhöhten Stickstoffmonoxid-Sekretion in den Atemwegen, zum Beispiel durch eine anstrengungsinduzierte Bronchoobstruktion (EIB) oder durch Inflammation ausgelöst bei Chlorkontakt, sinkt deswegen das FeNO nach der Belastung nicht ab, sondern ist auf einem gleichbleibenden Niveau. Dagegen spricht, dass in unserer Studie keine Unterschiede nach dem Sport zwischen Schwimmern und Handballern zu verzeichnen waren. Auch lag bei den Handballern kein signifikanter Unterschied zwischen vor und nach dem Training in den FeNO-Werten vor.

Auch wenn in unserer Studie keine Hinweise für eine erhöhte Atemwegsinfektion gefunden werden konnten, konnte unter anderem eine spanische Gruppe zeigen, dass es bei Schwimmern aus gechlortem Wasser zu einer höheren Atemwegspereabilität als Zeichen einer Inflammation im Gegensatz zu Schwimmern aus Ozon-desinfiziertem Wasser kommt. Allerdings lag hier nur eine geringe Teilnehmerzahl von 13 Schwimmern pro Gruppe vor (Fernández-Luna *et al.*, 2013).

Neben kurzfristigen Effekten wurden in anderen Studien auch langfristige Effekte durch Chlor-Kontakt in der Kindheit untersucht. So beschreibt die Gruppe um Kohlhammer *et al.* eine Kohorte von 2606 Erwachsenen, die retrospektiv zu Schwimmbadbesuchen seit ihrer Kindheit und ihrer Krankengeschichte befragt wurden. Es zeigte sich hier ein möglicher Zusammenhang zwischen häufigen Schwimmbadaufenthalten während der Schulzeit und dem Vorkommen von allergischer Rhinitis, allerdings beruhen diese Ergebnisse auf retrospektiv erhobenen, anamnestischen Angaben (Kohlhammer *et al.*, 2006). Die Gruppe um Bernard *et al.* sieht einen Zusammenhang von Atemwegsinfektion und Chlorkontakt (unter anderem: Hermans and Bernard, 1998; Bernard *et al.*, 2003, 2006, 2009). Aufgrund von erhöhten Werten von Serum-Lungenprotein SP-A und SP-B mit steigender Stundenanzahl in gechlorten Hallenbädern werde eine vermehrte Permeabilität des Lungengewebes angenommen, die zu dem vermehrten Auftreten von Asthma in dieser Gruppe führen

kann (Bernard *et al.*, 2003). In unserer Studie zeigten sich keine generellen Unterschiede zwischen den beiden Sportgruppen, langfristige Effekte scheinen nicht vorzukommen.

Als ein Nebenaspekt dieser Arbeit wurde außerdem untersucht, wie viele Kinder der Gesamtkohorte am Baby-Schwimmen teilgenommen haben und ob diese häufiger ein hyperreagibles Bronchialsystem entwickelten. Anhand der Kohorte konnten keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Baby-Schwimmen und der späteren Entwicklung eines hyperreagiblen Bronchialsystems gefunden werden (siehe Kapitel 3.7). Allerdings war unsere Studie auch nicht darauf ausgelegt, die Auswirkungen von früher Chlorbelastung zu überprüfen. Methodenkritisch muss angemerkt werden, dass diese retrospektive Befragung viele Jahre nach dem Babyschwimmen erfolgte und eine genauere Quantifizierung des Babyschwimmens nicht erfolgte.

In der Auswertung einer Nordschwedischen Kinderkohorte konnte in einer retrospektiven Betrachtung eine Assoziation zwischen vermehrten Aufenthalten in gechlorten Schwimmbädern in der frühen Kindheit und dem erhöhten Auftreten von Asthma im Vorschulalter gefunden werden (Andersson *et al.*, 2018). In einer anderen Studie zeigte sich, dass Kinder aus Atopie-belasteten Familien, die am Baby-Schwimmen teilnahmen, zu rezidivierenden Infekten der Atemwegen und Mittelohrentzündungen neigen, im Gegensatz zu Kindern ohne Atopie-Belastung (Nystad *et al.*, 2003).

Es fehlen in diesem Themenbereich prospektive Studien, um konkrete Empfehlungen bezüglich Vor- und Nachteilen von Baby-Schwimmen für Kinder und ihre Familien aussprechen zu können.

4.2 Diskussion des Studiendesigns

Um eine mögliche Inflammation und bronchiale Obstruktion durch Sport in gechlortem Wasser zu analysieren, wurden Spirometrien und FeNO-Messungen vor und nach dem Sport durchgeführt. Die Spirometrie entspricht der nach der aktuellen Versorgungsleitlinie Asthma empfohlenen diagnostischen Methode zur Objektivierung von bronchialer Obstruktion (Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2020). Allerdings ist die Spirometrie für die Detektion von peripheren Obstruktionen nicht sehr sensitiv (Smith *et al.*, 2020). Dies ist einer der Gründe dafür, dass sich in spezialisierten pulmologischen Zentren die Untersuchung per Gasauswaschverfahren (multiple breath wash-out, MBW) als zusätzliche Untersuchungsmethode zunehmend verbreitet. Hierbei können bereits frühzeitig Ventilationsinhomogenitäten der Lunge detektiert werden und damit eine periphere Obstruktion erkannt werden (Usemann *et al.*, 2017). Auch in klinischen

Studien, wie zum Beispiel der Alliance-Kohorte des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), werden MBW-Messungen zur Verlaufs-Beobachtung von Asthma-Patienten angewandt (Fuchs *et al.*, 2018). Allerdings ist derzeit der Einsatz nur im klinischen Setting umsetzbar. Die Untersuchungen sind langwieriger als bei der Spirometrie, so dass mögliche kurzfristige Effekte nach dem Sport eventuell nicht mehr messbar gewesen wären. Aufgrund der Größe und der Sensibilität des Gerätes für Umgebungsfaktoren wie Luftfeuchtigkeit und Umgebungstemperatur ist ein Transport zu Schwimm- und Sporthallen nicht gut umsetzbar. Aus diesen Gründen war eine Anwendung im Rahmen der hier vorgestellten Studie nicht als sinnvoll erachtet. Gegebenenfalls könnte das MBW als Untersuchungsmethode für zukünftige Studien im Hinblick auf die Analyse der peripheren Atemwege von schwimmenden Kindern eine Bereicherung sein.

Alle Spirometrie-Parameter sind in früheren Studien als stark alters- aber auch größen- und gewichtsabhängig beschrieben worden (Talaminos Barroso *et al.*, 2018). Da die Altersspanne der Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Studie sehr breit ist, wurde sich für die Auswertung der reinen %-Sollwerte (*% predicted*) entschieden. Auch wenn sich aktuell die Angabe in z-Werte in der Fachliteratur durchsetzt (Quanjer *et al.*, 2012; Culver *et al.*, 2017), haben wir aufgrund der Möglichkeiten der Analyse-Software der Spirometrie die %-Sollwerte angewandt. Bei einer zukünftigen Studie sollten für die bessere Vergleichbarkeit mit internationalen Studien z-Werte benutzt werden.

Für die Analyse möglicher Inflammation der Atemwege entschieden wir uns für die Methode der Messung von exhaliertem Stickstoffmonoxid (FeNO). FeNO-Messungen sind auch für jüngere Kinder anwendbar und mit geringem zeitlichen Aufwand durchführbar (Hanson *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2019). Die Arbeitsgruppe von Moreira konnte im Bronchialsekret von Schwimmern erhöhte Konzentrationen an Leukotrienen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten nachweisen, was auf einen Mischtyp der bronchialen Inflammation hindeutet (Moreira *et al.*, 2008). Da FeNO-Messungen vor allem eosinophile Inflammationen detektieren (Dweik *et al.*, 2011; Pijnenburg, 2019), ist hier eine diagnostische Lücke im Hinblick auf die gemischte Inflammation denkbar. Für die genauere Detektion wären hierfür Analysen von Zytokinen aus Serum und Nasensekret durchzuführen.

Insgesamt kann für unsere Studie für eine ausreichende Abdeckung der möglichen bronchialen Obstruktion und Inflammation durch die beiden Methoden Spirometrie und FeNO-Messung ausgegangen werden. Weitere Untersuchungen mit Durchführung von zum Beispiel MBW-Messungen und Analysen von Zytokinen wären in Zukunft als ergänzende Untersuchungen denkbar.

Alle teilnehmenden Kinder und Jugendlichen wurden jeweils an einem Tag zwei Mal untersucht. Es fanden keine weiteren Verlaufsuntersuchungen statt. Allerdings mussten die Kinder der Schwimmgruppe alle einen regelmäßigen Chlorkontakt in Form von Schwimmtraining mindestens zwei Mal die Woche seit mindestens zwei Jahren aufweisen. So ermöglichte das Studiendesign einen grundsätzlichen Vergleich der Sportler mit und ohne Chlorkontakt sowie den direkten Vergleich von Lungenfunktion und FeNO von vor zu nach dem Training. Es konnten kurz- sowie langfristige mögliche Effekte des Chlorkontaktes analysiert werden: Langfristige Effekte sollten durch das Einschlusskriterium des regelmäßigen Chlorkontaktes über mindestens zwei Jahre für mindestens zwei Termine pro Woche identifiziert werden; Durch die zwei Untersuchungen am Untersuchungstag konnten kurzfristige Effekte analysiert werden.

Dadurch, dass die Untersuchungen nur an einem Tag stattfanden, könnten tagesspezifische Effekte, zum Beispiel durch virale Infekte oder leichte allergische Symptome zum Beispiel bei Pollensensibilisierung, nicht sicher ausgeschlossen worden sein. Auch Effekte durch saisonale Einflüsse wie der Außentemperatur sind nicht zu untersuchen in unserer Kohorte. Die Außentemperatur kann Auswirkungen auf die Lungenfunktion haben, wie in der Vergangenheit gezeigt werden konnte (Rice *et al.*, 2019). Neben dieses von Rice *et al.* beschriebenen Effektes können auch saisonale Effekte eine Rolle spielen. So beschrieben Weckmann *et al.* kürzlich saisonale Veränderungen der Zytokin-Level (Weckmann *et al.*, 2021), welche einen Einfluss auf die Inflammation der Atemwege haben können. Auch durch saisonale Allergene wie Pollen von Frühblühern oder Gräsern sind Effekte auf die Spirometrie denkbar. Um einen möglichen Einfluss dieser exogenen Allergene möglichst stark zu reduzieren, wurden die Kinder in allergenarmen Umgebungen untersucht und es wurde als Kontrollgruppe auf eine Rasensportart verzichtet. Die Teilnehmer unserer Studie gaben etwas häufiger Beschwerden in den Wintermonaten an (siehe Abschnitt 3.2.2), der Effekt zeigte sich nicht signifikant. Da allerdings nur sieben Kinder überhaupt Beschwerdemonate angaben, ist ein Effekt der Saisonalität der Beschwerden hier schwer abschätzbar, aber vermutlich als eher gering einzuschätzen.

Um einem möglichen Effekt durch saisonal vermehrte Infekte, vor allem der Atemwege, vorzubeugen, wurden nur Kinder untersucht, die am Untersuchungstag gesund waren, sie durften kein Fieber aufweisen und mussten sich fit genug fühlen, um aktiv am Training teil zu nehmen. Bei insgesamt 12 der 92 Teilnehmer konnten Zeichen eines akuten Infektes in der körperlichen Untersuchung gefunden werden (unter anderem gerötete Trommelfelle, geröteter Rachen) (siehe **Tabelle 4**). Bei der genaueren Betrachtung dieser Teilnehmer konnte festgestellt werden, dass sie in den Monaten März bis November untersucht wurden, ein jahreszeitlicher Effekt durch Atemwegsinfekte kann also eher ausgeschlossen werden.

Im Laufe der Studiendurchführung zeigte sich die Rekrutierung der Teilnehmer als deutlich schwieriger und zeitaufwendiger als erwartet. Die initiale Methode, an die Vereinsleitungen fertige Pakete mit Fragebögen, Aufklärungsbögen und frankierten Briefumschlägen zu geben, erwies sich als wenig effektiv. Als vorteilhafter zeigte sich im Verlauf, nach dem Einverständnis der Vereinsleitung zügig mit einzelnen Trainern in Kontakt zu kommen. So konnte in einem Handballverein ein Großteil einer Handballgruppe in die Studie eingeschlossen werden, nachdem die beiden Trainer der Gruppe Interesse an der Studie hatten und den Eltern und Kindern empfahlen, teilzunehmen. Die Trainer informierten dann die Eltern und teilten Informationsmaterial sowie Einwilligungs- und Fragebögen aus. Die Eltern konnten auf einem Rückmeldebogen ihre Kontaktdaten schreiben. Die Aufklärung der Eltern und das anschließende Ausfüllen des Fragebogens erfolgten telefonisch. Dies verbesserte auch die Qualität des Ausfüllens der Fragebögen. Außerdem wurden auch Weihnachtsfeiern und Elternabende der Sportvereine besucht, um einen direkten Kontakt zu Trainern und Eltern herzustellen. Sportler aus sechs Schwimm- und fünf Handballvereinen aus Lübeck und Umgebung konnten so in die Studie aufgenommen werden.

Aufgrund des Studiendesigns durften die teilnehmenden Kinder am Untersuchungstag nur genau 60 Minuten am Training teilnehmen, um danach zu den Nachuntersuchungen zu gehen, was häufig eine Verkürzung des Trainings darstellte. Das bedeute, vor allem in der Zeit der Wettkampfvorbereitung, eine Verkürzung oder Unterbrechung von Trainingszeiten. Untersuchungstermine wurden daher auf Wunsch der Trainer in andere Zeiträume verschoben.

Durch personell bedingte Verzögerungen zwischen erstem Kontakt mit den Eltern und dem geplanten Untersuchungszeitpunkt, erreichten manche interessierte Jugendliche den 18. Geburtstag, so dass sie aus der Studie ausgeschlossen werden mussten und deswegen nicht untersucht wurden. Bereits ausgefüllte Fragebögen dieser Jugendlichen wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Es ist im Nachhinein nicht mehr exakt nachvollziehbar, wie viele Kinder insgesamt für die Studie angesprochen wurden, da einige Vereine keine genauen Angaben über die Mitgliedszahlen beziehungsweise die angesprochenen Kinder und Jugendlichen machten. Einige Vereine forderten mehrfach Anmeldeformulare und Fragebögen nach, es meldeten sich aber nur wenige Kinder von ihnen an. Ob diese Bögen alle bei Kindern und Jugendlichen verblieben oder die Familien nie erreicht haben, entzieht sich unserer Kenntnis. Wir schätzen, dass mindestens 250 bis 300 Kinder für die Studie angesprochen wurden, davon haben wir 113 vollständige Einwilligungen zurückerhalten und konnten 92 Kinder und Jugendliche untersuchen.

Durch die langwierigere Rekrutierung ergab sich eine längere Laufzeit als ursprünglich geplant. Die Untersuchungen fanden über insgesamt vier Jahre statt.

Da bei Schwimmern nicht nur die Auswirkungen des akuten Chlorkontaktes getestet werden sollten, sondern auch mögliche Effekte durch einen längerfristig bestehenden Chlorkontakt, mussten sie mindestens seit einem Jahr und mindestens zweimal die Woche trainieren. In der Kontrollgruppe wurde auf dieses Einschlusskriterium verzichtet.

Neben den schwimmenden Kindern als Interventionsgruppe, wurden für die Studie handballspielende Kinder als Kontrollgruppe untersucht. Hierfür gab es verschiedene Gründe: Die allergenarme Umgebung des Handballtrainings sprach für diese Sportart als Vergleich zu den Schwimmern. Im Gegensatz zu anderen populären Sportarten wie Fußball oder Tennis wird Handball in der Halle trainiert, so dass die Kinder keiner höheren Pollenbelastung ausgesetzt waren als die Schwimmer, die in Hallenbädern trainieren. Des Weiteren besteht Handballtraining, ähnlich wie Schwimmen, aus einer Mischung aus Sprint- und Konditionsübungen, so dass von einer ähnlichen Belastung der Teilnehmer in beiden Gruppen ausgegangen werden kann. Ein weiterer Grund für die Entscheidung war, dass in Norddeutschland, wo die Studie durchgeführt wurde, viele Kinder und Jugendliche Handball spielen, so dass eine rasche Probandenrekrutierung erhofft wurde. Außerdem spielen ähnlich viele Jungen und Mädchen Handball, so dass eine gleichmäßige Rekrutierung bezogen auf das Geschlecht möglich war.

Mit dieser Studie ist es uns gelungen, eine eigene Kinder-Kohorte zur Untersuchung von möglichen Effekten von Chlor und Chlorabbaustoffen auf die Lungenfunktion und -inflammation aufzubauen. Auch wenn die Studie eine der größten Kohorten im Kinder- und Jugendbereich ist, die systematisch Sportler mit und ohne Chlorkontakt untersucht haben, erreichten wir nicht die angestrebte Fallzahl von 49 Teilnehmern in der Kontrollgruppe. Die Gründe hierfür waren vielfältig, wie hier bereits diskutiert wurde. Die Reduktion der Fallzahlen erfolgte in Rücksprache mit den Kollegen des IMBS. Bei den Schwimmern hingegen konnten wir sogar die angestrebten Zahlen übertreffen.

Einige Schwächen der Arbeit sind auf den angewendeten Fragebogen (vergleiche Abschnitt 7.2) zurückzuführen. Anhand der Fragen ist eine genauere Berechnung der kumulativen Chlorexposition nicht durchführbar. Weder die genaue Anzahl an Trainingsjahren noch die genaue Anzahl an Trainingseinheiten pro Woche konnten angegeben werden. Es kann also sein, dass Kinder mit zwei Mal wöchentlich einer Stunde Training verglichen wurden mit Kindern, die sieben Mal die Woche für zwei Stunden Chlor und Chlorabbaustoffen ausgesetzt waren. Allerdings wäre die Teilnehmergruppe kleiner geworden beziehungsweise hätte sich die Rekrutierung der Teilnehmer weiter verzögert, wenn nur Kinder mit der gleichen Chlorbelastung in einer Gruppe gewesen wären.

Über einen möglichen Dosis-Wirkungseffekt von Chlor gibt es bisher unterschiedliche Ansichten in der Fachliteratur: Bernard *et al.* beschrieben solch einen Effekt 2006 (Bernard *et al.*, 2006). Auch laut Massin *et al.* treten durch Chlor hervorgerufene Symptome konzentrationsabhängig auf (Massin *et al.*, 1998). Im Gegensatz dazu konnten andere Forscher keinen Effekt der kumulativen Chlorexposition auf die Spirometrie sehen (Lazovic-Popovic *et al.*, 2016). Aus unseren Studiendaten lässt sich keine Aussage zu dieser Fragestellung beitragen. Gerne hätten wir analysiert, ob Beschwerden nach dem Training sowie Veränderungen der Lungenfunktion und des FeNO mit dem aktuellen Gehalt an freiem Chlor in der jeweiligen Schwimmhalle korrelieren. Allerdings konnten nur in wenigen Schwimmhallen die Fachangestellten für Bäderbetriebe mit diesen Werten aushelfen, so dass kein Vergleich zwischen Schwimmhallen mit höheren und niedrigeren Chlorgehalt durchgeführt werden kann. Grundsätzlich gelten in Deutschland strenge DIN-Normen, die einen nur geringen Gehalt an freiem Chlor in Schwimmbädern erlauben (Umweltbundesamt, 2014).

Ein weiteres Manko der Studie besteht in der Definition der Asthma-Untergruppe. Hierbei galt allein die anamnestische Aussage der Eltern im Fragebogen nach einer Asthma-Diagnose in der Vergangenheit. Um nicht nur Angaben der Eltern zu berücksichtigen, wurde die Variable „Hyperreagibles Bronchialsystem“ errechnet. Hier flossen obstruktive Atemwegsbeschwerden in der Vergangenheit ebenso wie eine spezifische Asthma-Therapie ein. Damit erhielten wir eine zusätzliche Information über Teilnehmer mit Lungenvorerkrankung.

Gemäß den ATS-Empfehlungen sollen Lungenfunktionsmessungen durch geschultes und erfahrenes Personal durchgeführt werden, damit standardisierte und vergleichbare Ergebnisse entstehen (Graham *et al.*, 2019). Die vorliegende Studie fand als Feldstudie in den Schwimm- und Turnhallen der jeweiligen Vereine statt, die Untersuchungen wurden durch die zwei Doktorandinnen sowie einen studentischen Mitarbeiter durchgeführt. Die Durchführung der Lungenfunktionen wurde vor dem Start der Studie bei erfahrenen medizinisch-technischen Assistentinnen der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Lübeck, erlernt. Dabei wurde auf ein standardisiertes Vorgehen, gemäß den Empfehlungen der ATS/ ERS (Graham *et al.*, 2019), Wert gelegt. Gemäß diesen Empfehlungen sollten Lungenfunktionen standardmäßig im Sitzen in aufrechter Position durchgeführt werden, auch wenn bisher kein signifikanter Einfluss einer aufrecht stehenden Position gefunden werden konnte (Swamy *et al.*, 2016). Da die Untersuchungen dieser Studie in sehr unterschiedlichen Räumen mit verschiedenen Sitzmöglichkeiten wie beispielsweise engen Bänken und Hockern in unterschiedlichen Höhen stattfanden, wurde sich für die bessere Vergleichbarkeit für eine einheitliche Durchführung im Stehen entschieden.

Die Durchführung der Untersuchungen war für die Anwenderin neu, es kann im Verlauf der Studie zu Lerneffekten bei ihr gekommen sein. Diese liegen vermutlich am stärksten in der

Anleitung der Kinder und Jugendlichen sowie der Entscheidung, ob eine Spirometrie den Anforderungen entspricht oder wiederholt werden soll. Da Untersuchungen beider Gruppen über die gesamte Studiendauer stattfanden, und ein möglicher Lerneffekt damit in beiden Gruppen auftrat, sollte es hier keine Gruppen-Effekte geben. Für die Qualitätskontrolle von Spirometrie und FeNO-Messung wurde sich an den Kriterien der ERS und ATS orientiert (ATS; ERS, 2005; Graham *et al.*, 2019). Aufgrund des Studiendesigns einer Feldstudie wurden diese etwas niedrigeren Qualitätsstandards akzeptiert. Die Qualitätskontrollen wurden in Rücksprache mit einem Kinderpulmologen durchgeführt.

Da die Untersuchungen der vorliegenden Studie nicht in ruhigen, geschützten Räumen stattfanden, sondern in Umkleiden und Aufwärmräumen von Schwimm- und Turnhallen, musste häufig eine Ablenkung der Teilnehmer beobachtet werden. Es ließ sich nicht vermeiden, dass während der Untersuchungen andere Kinder in die Untersuchungsräume kamen oder dass Geräusche aus der benachbarten Turnhalle zu hören waren. Auch war es einigen Jugendlichen unangenehm, mit voller Kraft die Spirometrie oder FeNO-Messung durchzuführen, während ihre Teamkameraden anwesend waren. Da diese Situation in allen Vereinen und bei beiden Sportarten vorlag, kann dieser mögliche Effekt als gering erachtet werden.

Auch bei den teilnehmenden Kindern und Jugendlichen kann sich ein Lerneffekt eingestellt haben. Da die Untersuchungen vor und nach dem Training in einem engen zeitlichen Rahmen stattfanden, gab es meistens nur die Zeit für zwei bis drei Versuche für jedes Kind. Objektiv konnten dabei häufig Verbesserungen der Lungenfunktion inklusive FEV1 und PEF beobachtet werden. Kinder mit Lungenvorerkrankungen waren teilweise mit der Durchführung der Lungenfunktion vertraut und erreichten daher in einigen Fällen schneller qualitativ bessere Lungenfunktionen. Es fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied in den Parametern der Spirometrie vor und nach dem Training (vergleiche Absatz 3.3.2).

Insgesamt muss das Niveau der Spirometrie-Durchführung als niedriger angenommen werden als bei Untersuchungen, die innerhalb einer Sprechstunde in einem ruhigen und dafür vorgesehenem Raum mit ausreichend Zeit sowie erfahrenem Personal durchgeführt werden können. Allerdings mussten auch nach Begutachtung durch einen erfahrenen pädiatrischen Pneumologen keine vollständigen Messungen ausgeschlossen werden, so dass von einer ausreichend hohen Durchführungsqualität ausgegangen werden kann. Dies passt zu den Ergebnissen der Forschergruppe um Loeb *et al.*, die ab dem Alter von zehn Jahren über 85% akzeptable Lungenfunktionen bei Kindern, die bis dahin noch nie zuvor eine Spirometrie durchgeführt hatten, fand (Loeb *et al.*, 2008).

Es konnte in der vorliegenden Studie mit einer durchschnittlichen FEV1 von 102,9% Soll ein vergleichbarer Wert zu anderen Studien zu Spirometrie-Ergebnissen bei Kindern und

Jugendlichen gefunden werden, so dass von einer ausreichend guten Qualität der Durchführung ausgegangen werden kann (Gabriele *et al.*, 2005).

Positiv zu bemerken ist bei der Durchführung der gesamten Untersuchungen, dass alle am späten Nachmittag beziehungsweise frühen Abend stattfanden. So konnte ein Effekt durch die in der Vergangenheit beschriebene zirkadiane Rhythmik von Lungenfunktionsveränderungen vermieden werden (Trojanov *et al.*, 1994; Goyal *et al.*, 2019).

4.3 Ausblick

Diese Studie liefert keinen Hinweis für die These, dass Chlor zu bronchialer Inflammation und Obstruktion führt. Da die teilnehmenden Kinder und Jugendlichen mindestens zwei Jahre Schwimmtraining absolviert hatten, können die Studienergebnisse als vorsichtiger Hinweis gewertet werden, dass auch der langfristige Chlorkontakt keinen schädigenden Einfluss auf die Lunge haben könnte. Für die Zukunft sind weitere Studien mit größeren Kohorten, weiteren Kontroll-Sportgruppen und anderen Untersuchungsmethoden wie Multiple Breath Washout und der Untersuchung von Zytokinen aus Nasensekret oder Blut zur Klärung von Langzeiteffekten notwendig.

Ein Aspekt, der neben der objektiven Messung von Lungenfunktion und FeNO nicht außer Acht gelassen werden sollte, ist die subjektive Lebensqualität. Hier konnte in einer Cochrane-Review ein starker Hinweis darauf gefunden werden, dass Kinder und Jugendliche mit Asthma eine höhere Lebensqualität haben, wenn sie einem Sport wie Schwimmen nachgehen (Beggs *et al.*, 2013). So hat auch die Empfehlung, Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale zur regelmäßigen Teilnahme an Sport und insbesondere am Schwimmen zu motivieren, Einzug in die aktuellen Asthma-Leitlinien gefunden (Global Initiative for Asthma, 2021). Die Daten dieser Studie geben keinen Hinweis darauf, dass diese Empfehlungen widerrufen werden sollten.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Schwimmen ist eine der beliebtesten Sportarten bei Kindern und Jugendlichen. Zur Vermeidung von Infektionen ist in Schwimmbädern eine Desinfektion essentiell, die in der Regel mithilfe von Chlor durchgeführt wird. Chlor reagiert bei Kontakt mit stickstoffhaltigem Material wie Schweiß und Urin zu Chlorabbaustoffen. Unter anderem das Trichloramin steht unter Verdacht, Atemwegsbeschwerden und -erkrankungen wie Asthma zu begünstigen.

Fragestellung: Die vorliegende Studie sollte die Frage beantworten, ob regelmäßiges Schwimmtraining und der damit verbundene Kontakt mit Chlor und Chlorabbaustoffen bei Kindern und Jugendlichen zu messbaren Effekten auf die Lungenfunktion und das exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) führt.

Methoden: Insgesamt wurden n= 92 Kinder rekrutiert, davon n= 58 Kinder und Jugendliche, die mindestens zwei Mal pro Woche am Schwimmtraining im Sportverein teilnahmen (Alter 6,5 - 17,9 Jahre). Die Kontrollgruppe bestand aus n= 34 Kindern, die im Sportverein Handball spielten (Alter 6,8-17,1 Jahre). Eine Spirometrie (MasterScreen™ Pneumo, CareFusion) und eine Messung des exhalierten Stickstoffmonoxides (NO-Vario® Analysator) erfolgten vor und nach 60 Minuten des jeweiligen Trainings. Anschließend wurden die Lungenfunktionswerte und die FeNO-Werte der Schwimmer und Handballer sowie die zwei Untersuchungszeitpunkte miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Einsekundenkapazität (FEV1) bei Schwimmern liegt mit 106,6 %Soll vor und 105 %Soll nach dem Training signifikant ($p=0,002$) über den durchschnittlichen FEV1-Werten der Handballer (96,7 %Soll vor und 95,8 %Soll nach dem Training). Auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) war bei den Schwimmern signifikant höher ($p<0,001$). Der Peakflow, der Tiffeneau-Index und die FeNO-Werte wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Nach dem Schwimmtraining kam es zu keinen signifikanten Veränderungen von Lungenfunktionsparametern oder FeNO.

Diskussion: Die Daten dieser Studie liefern keine Hinweise, dass regelmäßiges Schwimmen bei Kindern und Jugendlichen zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion führt. Allerdings könnten zukünftige Studien zu dem Thema ergänzende Aspekte betrachten: So könnten weitere Untersuchungsmethoden wie eine Gasauswasch-Lungenfunktion (Multiple-Breath-Wash-Out) oder die Analyse von Zytokinen aus Nasensekret weiteren Aufschluss geben. Auch Untersuchungen zu mehreren Zeitpunkten nach dem Training könnten sinnvoll sein, um einen den zeitlichen Verlauf der Werte besser zu beurteilen.

Aus den uns vorliegenden Daten ergibt sich aber kein Hinweis darauf, dass die Empfehlung, Kinder mit Asthma zum Schwimmen zu motivieren, wiederrufen werden sollte.

6 Verzeichnisse

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kohortencharakteristika aller untersuchten Teilnehmer.	20
Tabelle 2: eingenommene Medikamente in den vergangenen zwölf Monaten.	24
Tabelle 3: Verteilung der Häufigkeiten weiterer atopischer Erkrankungen und Symptome.	24
Tabelle 4: Verteilung der Häufigkeiten von klinischen Infektzeichen.	25
Tabelle 5: Verteilung der Häufigkeiten von klinischen Symptomen nach 60min Sporttraining.	25
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der FEV ₁ -Werte.	27
Tabelle 7: Deskriptive Statistik der FVC-Werte.	28
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der PEF-Werte.	30
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der FEV ₁ /FVC-Werte.	32
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der FeNO-Werte.	34
Tabelle 11: Kohortencharakteristika der Subgruppe "hyperreagibles Bronchialsystem".	36
Tabelle 12 Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells der Subgruppe „hyperreagibles Bronchialsystem“.	36
Tabelle 13: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests.	37
Tabelle 14: Kreuztabelle mit den Häufigkeiten von Baby-Schwimmen und dem Vorkommen von hyperreagiblem Bronchialsystem.	37

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter.	4
Abbildung 2: Synthese von NO durch iNOS und cNOS.	5
Abbildung 3: Medikamentöses Stufenschema für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma (2020).	8
Abbildung 4: Ein- und Ausschlüsse der vorliegenden Studie.	14
Abbildung 5: Häufigkeit der Diagnose Bronchitis in den Gruppen "Schwimmen" und "Handball".	21
Abbildung 6: Schweregrad von Atemwegsbeschwerden im vergangenen Jahr.	22
Abbildung 7: Auslöser für Atemwegsbeschwerden.	23
Abbildung 8: Saisonalität der Atembeschwerden.	23
Abbildung 9: Ergebnisse der FEV ₁ im Vergleich der Sportarten sowie der Untersuchungszeitpunkte.	26
Abbildung 10: Verteilung Δ FEV ₁ (in % Soll) aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.	27
Abbildung 11: Ergebnisse der FVC im Vergleich der Sportarten sowie der Untersuchungszeitpunkte.	28
Abbildung 12: Verteilung Δ FVC (in % Soll) aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.	29
Abbildung 13: Unterschiede im Peakflow zwischen Schwimmern und Handballern und den beiden Untersuchungszeitpunkten	30
Abbildung 14: Verteilung Δ PEF aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.	31
Abbildung 15: Ergebnisse des Tiffeneau-Index im Vergleich der Sportarten sowie der Untersuchungszeitpunkte.	32
Abbildung 16: Verteilung Δ FEV ₁ /FVC aufgeteilt in Schwimmer und Handballer.	33
Abbildung 17: Unterschiede der FeNO-Werte im Vergleich der Sportarten und der Untersuchungszeitpunkte.	34
Abbildung 18: Verteilung Δ FeNO aufgeteilt in Schwimmer und Handballer	35

6.3 Abkürzungsverzeichnis

Allg.	Allgemein/ Allgemeines
AR	Allergische Rhinitis
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
DBP	Desinfection-by-product
EIB	exercise-induced bronchoconstriction
ERS	European Respiratory Society
FEF	Forcierter expiratorischer Fluss
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
FEV1/FVC	Entspricht dem Tiffeneau-Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	inhalatives Corticosteroid
IL	Interleukin
Inkl.	inklusive
IMBS	Institut für Biometrie und Statistik
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	Long-Acting Beta-Agonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
max.	maximal
MBW	Multiple Breath wash-out
min.	minimal
NOS	Stickstoffmonoxidsynthase
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PEF	Peak expiratory Flow
ppb	parts per billion
SABA	Short-Acting Beta-Agonist
SD	Standardabweichung
SP-A/ S P-B	Surfactant-assoziierte Serumproteine A und B
vs.	versus
WHO	World Health Organization
Δ	Delta
∅	Durchschnitt

6.4 Literaturverzeichnis

Adams, N. P. *et al.* (2008) “Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children.,” *The Cochrane database of systematic reviews*. England, (4), p. CD003135. doi: 10.1002/14651858.CD003135.pub4.

Agache, I. *et al.* (2020) “Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(5), pp. 1023–1042. doi: 10.1111/all.14221.

Andersson, M. *et al.* (2015) “Swimming pool attendance is related to asthma among atopic school children: A population-based study Children’s Environmental Health,” *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 14(1), pp. 16–18. doi: 10.1186/s12940-015-0023-x.

Andersson, M. *et al.* (2018) “Early life swimming pool exposure and asthma onset in children - A case-control study,” *Environmental Health: A Global Access Science Source*. *Environmental Health*, 17(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12940-018-0383-0.

Antosova, M. *et al.* (2017) “Physiology of nitric oxide in the respiratory system,” *Physiological Research*, 66, pp. S159–S172. doi: 10.33549/physiolres.933673.

Arandelović, M., Stanković, I. and Nikolić, M. (2007) “Swimming and persons with mild persistent asthma,” *TheScientificWorldJournal*, 7, pp. 1182–1188. doi: 10.1100/tsw.2007.221.

Armour, J., Donnelly, P. M. and Bye, P. T. P. (1993) “The large lungs of elite swimmers: An increased alveolar number?,” *European Respiratory Journal*, 6(2), pp. 237–247.

Atemwegsliga, D. (2019) *Asthma und Sport*. Available at: <https://www.atemwegsliga.de/asthma.html> (Accessed: December 27, 2021).

ATS; ERS (2005) “ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005,” *American Journal of Respiratory and Critical Care*

Medicine, 171(8), pp. 912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.

Beggs, S. *et al.* (2013) “Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4). doi: 10.1002/14651858.CD009607.pub2.

Bemanian, M. H. *et al.* (2009) “Effect of swimming on peak expiratory flow rate of atopic children.,” *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. Iran, pp. 121–123.

Bernard, A. *et al.* (2003) “Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: Unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools,” *Occupational and Environmental Medicine*, 60(6), pp. 385–394. doi: 10.1136/oem.60.6.385.

Bernard, A. *et al.* (2006) “Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood,” *Environmental Health Perspectives*, 114(10), pp. 1567–1573. doi: 10.1289/ehp.8461.

Bernard, A. *et al.* (2007) “Infant swimming practice, pulmonary epithelium integrity, and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood.,” *Pediatrics*. United States, 119(6), pp. 1095–1103. doi: 10.1542/peds.2006-3333.

Bernard, A. *et al.* (2009) “Impact of chlorinated swimming pool attendance on the respiratory health of adolescents,” *Pediatrics*, 124(4), pp. 1110–1118. doi: 10.1542/peds.2009-0032.

Bisgaard, H. and Szefer, S. (2007) “Prevalence of asthma-like symptoms in young children,” *Pediatric Pulmonology*, 42(8), pp. 723–728. doi: 10.1002/ppul.20644.

Bonini, M. and Silvers, W. (2018) “Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations,” *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Elsevier Inc, 38(2), pp. 205–214.

Bougault, V. *et al.* (2012) “Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(2), pp. 351–359. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.010.

Bovard, J. M. *et al.* (2018) “Does competitive swimming affect lung growth?,” *Physiological Reports*, 6(15), pp. 1–13. doi: 10.14814/phy2.13816.

Bruurs, M. L. J., Van Der Giessen, L. J. and Moed, H. (2013) "The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: A systematic review of the literature," *Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd, 107(4), pp. 483–494. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.017.

Buhl, R. *et al.* (2017) "S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma," *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. Germany, 71(12), pp. 849–919. doi: 10.1055/s-0043-119504.

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2020) *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma -Langfassung. 4. Auflage. Version 1. 2020*. doi: 10.6101/AZQ/000469.

Carter, R. A. A. and Joll, C. A. (2017) "Occurrence and formation of disinfection by-products in the swimming pool environment: A critical review," *Journal of Environmental Sciences (China)*. Elsevier B.V., 58, pp. 19–50. doi: 10.1016/j.jes.2017.06.013.

Clanton, T. L. *et al.* (1987) "Effects of swim training on lung volumes and inspiratory muscle conditioning," *Journal of Applied Physiology*, 62(1), pp. 39–46. doi: 10.1152/jappl.1987.62.1.39.

Criée, C. P. *et al.* (2015) "Leitlinie zur Spirometrie: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie," *Pneumologie*, 69(3), pp. 147–164. doi: 10.1055/s-0034-1391345.

Culver, B. H. *et al.* (2017) "Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(11), pp. 1463–1472. doi: 10.1164/rccm.201710-1981ST.

Duong-Quy, S. (2019) "Clinical utility of the exhaled nitric oxide (NO) measurement with portable devices in the management of allergic airway inflammation and asthma," *Journal of Asthma and Allergy*, 12, pp. 331–341. doi: 10.2147/JAA.S190489.

- Dweik, R. A. *et al.* (2011) "An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(5), pp. 602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- Eom, S.-Y. *et al.* (2019) "Combining spirometry and fractional exhaled nitric oxide improves diagnostic accuracy for childhood asthma," *The Clinical Respiratory Journal*. England, p. crj.13095. doi: 10.1111/crj.13095.
- Evjenth, B., Hansen, T. E. and Holt, J. (2015) "The effect of exercise on exhaled nitric oxide depends on allergic rhinoconjunctivitis in children," *Journal of Asthma*, 52(8), pp. 795–800. doi: 10.3109/02770903.2015.1014099.
- Fernández-Luna, Á. *et al.* (2013) "Respiratory Function and Changes in Lung Epithelium Biomarkers after a Short-Training Intervention in Chlorinated vs. Ozone Indoor Pools," *PLoS ONE*, 8(7), pp. 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0068447.
- Finotto, S. (2019) "Resolution of allergic asthma," *Seminars in Immunopathology*. Germany, 41(6), pp. 665–674. doi: 10.1007/s00281-019-00770-3.
- Font-Ribera, L. *et al.* (2010) "Short-term changes in respiratory biomarkers after swimming in a chlorinated pool," *Environmental Health Perspectives*, 118(11), pp. 1538–1544. doi: 10.1289/ehp.1001961.
- Font-Ribera, L. *et al.* (2011) "Swimming pool attendance, asthma, allergies, and lung function in the avon longitudinal study of parents and children cohort," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(5), pp. 582–588. doi: 10.1164/rccm.201005-0761OC.
- Fuchs, O. *et al.* (2018) "The all age asthma cohort (ALLIANCE) - from early beginnings to chronic disease: A longitudinal cohort study," *BMC Pulmonary Medicine*. BioMed Central Ltd., 18(1). doi: 10.1186/s12890-018-0705-6.
- Gabriele, C. *et al.* (2005) "The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children," *Pediatric Allergy and Immunology*, 16(3), pp. 243–247. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00255.x.
- Glazebrook, C. *et al.* (2006) "Asthma as a barrier to children's physical activity: implications for body mass index and mental health.," *Pediatrics*. United States, 118(6), pp. 2443–2449. doi: 10.1542/peds.2006-1846.

- Global Initiative for Asthma (2020) *Global Strategy for Asthma Management and Prevention - online Appendix*. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.005.
- Global Initiative for Asthma (2021) *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.
- Goodman, M. and Hays, S. (2008) "Asthma and swimming: A meta-analysis," *Journal of Asthma*, 45(8), pp. 639–647. doi: 10.1080/02770900802165980.
- Goyal, M. *et al.* (2019) "Circadian variability in airways characteristics: A spirometric study," *Chronobiology International*. Taylor & Francis, 36(11), pp. 1550–1557. doi: 10.1080/07420528.2019.1659291.
- Graham, B. L. *et al.* (2019) "Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(8), pp. E70–E88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Hansen, G., Grychtol, R. and Schuster, A. (2020) "Drug treatment of bronchial asthma in children and adolescents—new aspects," *Monatsschrift fuer Kinderheilkunde*, 168(11), pp. 995–1007. doi: 10.1007/s00112-020-01022-7.
- Hanson, J. R. *et al.* (2013) "Office-based exhaled nitric oxide measurement in children 4 years of age and older," *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Elsevier, 111(5), pp. 358–363. doi: 10.1016/J.ANAI.2013.07.020.
- Hermans, C. and Bernard, A. (1998) "Pneumoproteinaemia: A new perspective in the assessment of lung disorders," *European Respiratory Journal*, 11(4), pp. 801–803. doi: 10.1183/09031936.98.11040801.
- Horváth, I. *et al.* (2017) "A european respiratory society technical standard: Exhaled biomarkers in lung disease," *European Respiratory Journal*, 49(4). doi: 10.1183/13993003.00965-2016.
- Hsu, Y. C., Wang, L. F. and Chien, Y. W. (2007) "Nitric oxide in the pathogenesis of diffuse pulmonary fibrosis," *Free Radical Biology and Medicine*, 42(5), pp. 599–607. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.031.
- Huang, S. W. *et al.* (1989) "The effect of swimming in asthmatic children-participants in a swimming program in the city of Baltimore," *Journal of Asthma*,

26(2), pp. 117–121. doi: 10.3109/02770908909073240.

Ji, H. *et al.* (2020) “Allergic Comorbidity of Asthma or Wheezing, Allergic Rhinitis, and Eczema: Result From 333 029 Allergic Children in Shanghai, China,” *American Journal of Rhinology and Allergy*, 34(2), pp. 189–195. doi: 10.1177/1945892419883238.

Jo, H. E. *et al.* (2018) “Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: Analysis from the Australian IPF registry,” *BMC Pulmonary Medicine*. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12890-018-0575-y.

Johnson, J. D. and Theurer, W. M. (2014) “A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests.,” *American family physician*, 89(5), pp. 359–66.

Jones, T. L., Neville, D. M. and Chauhan, A. J. (2018) “Diagnosis and treatment of severe asthma: A phenotype-based approach,” *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 18, pp. s36–s40. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s36.

Kanikowska, A. *et al.* (2018) “Influence of chlorinated water on the development of allergic diseases– An overview,” *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 25(4), pp. 651–655. doi: 10.26444/aaem/79810.

Kohlhammer, Y. *et al.* (2006) “Swimming pool attendance and hay fever rates later in life,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 61(11), pp. 1305–1309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01229.x.

Kotsiou, O. S. *et al.* (2019) “Exhaled nitric oxide as a marker of chlorine exposure in young asthmatic swimmers.,” *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. United States. doi: 10.1016/j.anai.2019.06.008.

Kuruvilla, M. E., Lee, F. E. H. and Lee, G. B. (2019) “Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease,” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 56(2), pp. 219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.

Lahart, I. M. and Metsios, G. S. (2018) “Chronic Physiological Effects of Swim Training Interventions in Non-Elite Swimmers: A Systematic Review and Meta-

Analysis,” *Sports Medicine*. Springer International Publishing, 48(2), pp. 337–359. doi: 10.1007/s40279-017-0805-0.

Lang, D. M. *et al.* (2004) “Physical activity in urban school-aged children with asthma.,” *Pediatrics*, 113(4). doi: 10.1542/peds.113.4.e341.

Lazovic-Popovic, B. *et al.* (2016) “Superior lung capacity in swimmers: Some questions, more answers!,” *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 22(3), pp. 151–156. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.11.003.

Lian, L. *et al.* (2014) “Volatile disinfection byproducts resulting from chlorination of uric acid: Implications for swimming pools,” *Environmental Science and Technology*, 48(6), pp. 3210–3217. doi: 10.1021/es405402r.

Lloyd, C. M. and Hessel, E. M. (2010) “Functions of T cells in asthma : more than just T H 2 cells,” *Nature Reviews Immunology*, 10(12), pp. 1–26. doi: 10.1038/nri2870.Functions.

Loeb, J. S. *et al.* (2008) “Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria,” *Pediatric Pulmonology*, 43(10), pp. 1020–1024. doi: 10.1002/ppul.20908.

Löfstedt, H. *et al.* (2016) “Respiratory and ocular symptoms among employees at swedish indoor swimming pools,” *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 58(12), pp. 1190–1195. doi: 10.1097/JOM.0000000000000883.

Massin, N. *et al.* (1998) “Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in lifeguards exposed to nitrogen trichloride in indoor swimming pools,” *Occupational and Environmental Medicine*, 55(4), pp. 258–263. doi: 10.1136/oem.55.4.258.

Mastorilli, C. *et al.* (2016) “Asthma and allergic rhinitis in childhood: what’s new,” *Pediatric Allergy and Immunology*, 27(8), pp. 795–803. doi: 10.1111/pai.12681.

Meireles-Neto, I. *et al.* (2020) “Recurrent wheezing, allergic rhinitis, and maternal asthma as predictors of asthma in children.,” *Allergy and asthma proceedings*. United States, 41(3), pp. 204–209. doi: 10.2500/aap.2020.41.200023.

Moncada, S. and Higgs, A. (1993) “The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway,” *New England Journal of Medicine*, 329(27), pp. 2002–2012. doi:

10.1056/NEJM199312303292706.

Moreira, A. *et al.* (2008) *Competitive swimmers with allergic asthma show a mixed type of airway inflammation, European Respiratory Journal.* doi: 10.1183/09031936.00175207.

Moreira, A *et al.* (2008) "Training does not affect exhaled nitric oxide in competitive swimmers.," *Allergy. Denmark*, 63(5), pp. 623–624. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01659.x.

Mountjoy, M., Med, D. S. and Fitch, K. (2015) "Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines," *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Elsevier Ltd, 136(3), pp. 588–594. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.041.

Nystad, W. *et al.* (2003) "Baby swimming increases the risk of recurrent respiratory tract infections and otitis media," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 92(8), pp. 905–909. doi: 10.1080/08035250310003587.

O'Byrne, P. M. *et al.* (2001) "Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: The OPTIMA randomized trial," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(8 I), pp. 1392–1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.

Papi, A. *et al.* (2018) "Asthma," *The Lancet*, 391(10122), pp. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.

Peebles, R. S. and Aronica, M. A. (2019) "Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma," *Clinics in Chest Medicine*, 40(1), pp. 29–50. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.014.

Persson, M. G., Wiklund, N. P. and Gustafsson, L. E. (1993) "Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise.," *The American review of respiratory disease.* United States, 148(5), pp. 1210–1214. doi: 10.1164/ajrccm/148.5.1210.

Petsky, H. L. *et al.* (2013) "Cough and exhaled nitric oxide levels: What happens with exercise?," *Frontiers in Pediatrics*, 1(OCT), pp. 1–7. doi: 10.3389/fped.2013.00030.

Petsky, H. L. *et al.* (2015) "Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for

children with asthma," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(1). doi: 10.1002/14651858.CD011439.

Pfaar, O. *et al.* (2019) "Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond.," *Allergy*. Denmark, 74 Suppl 1, pp. 3–25. doi: 10.1111/all.14077.

Pijnenburg, M. W. (2019) "The role of FeNO in predicting asthma," *Frontiers in Pediatrics*, 7(FEB). doi: 10.3389/fped.2019.00041.

Pijnenburg, M. W. H. and De Jongste, J. C. (2008) "Exhaled nitric oxide in childhood asthma: A review," *Clinical and Experimental Allergy*, 38(2), pp. 246–259. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x.

Du Prel, J. B. *et al.* (2010) "Auswahl statistischer testverfahren - Teil 12 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen," *Deutsches Aerzteblatt*, 107(19), pp. 343–348. doi: 10.3238/arztebl.2010.0343.

Price, D. B. *et al.* (2018) "Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial," *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(1), pp. 29–39. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1.

Quanjer, P. H. *et al.* (2012) "Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations," *European Respiratory Journal*, 40(6), pp. 1324–1343. doi: 10.1183/09031936.00080312.

Rice, M. B. *et al.* (2019) "Association of outdoor temperature with lung function in a temperate climate," *European Respiratory Journal*, 53(1). doi: 10.1183/13993003.00612-2018.

Robert-Koch-Institut (RKI) (2018) "KiGGS Welle 2 - Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen," *Journal of Health Monitoring*, 3(1), pp. 1–151.

Rodrigo, G. J. and Neffen, H. (2015) "Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents," *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(6), pp. 551–556. doi: 10.1111/pai.12405.

Rong, C. *et al.* (2008) "Lung function and cytokine levels in professional athletes," *Journal of Asthma*, 45(4), pp. 343–348. doi: 10.1080/02770900801956371.

- Saito, J. *et al.* (2020) "Comparison of fractional exhaled nitric oxide levels measured by different analyzers produced by different manufacturers.," *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. England, 57(11), pp. 1216–1226. doi: 10.1080/02770903.2019.1642351.
- Van der Schee, M. P. *et al.* (2013) "Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling," *Clinical and Experimental Allergy*, 43(11), pp. 1217–1225. doi: 10.1111/cea.12147.
- Silvestri, M. *et al.* (1999) "Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma," *European Respiratory Journal*, 13(2), pp. 321–326. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13b17.x.
- Simpson, J. L. *et al.* (2006) "Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum.," *Respirology (Carlton, Vic.)*. Australia, 11(1), pp. 54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
- Škrgat, S. *et al.* (2018) "Systemic and airway oxidative stress in competitive swimmers," *Respiratory Medicine*. Elsevier, 137, pp. 129–133. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.005.
- Smith, C. J. *et al.* (2020) "Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children," *Journal of Asthma*, 57(3), pp. 327–334. doi: 10.1080/02770903.2019.1566471.
- Stang, J. *et al.* (2015) "Exhaled nitric oxide after high-intensity exercise at 2800 m altitude," *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 35(5), pp. 338–343. doi: 10.1111/cpf.12131.
- Swamy, K. *et al.* (2016) "Effect of sitting vs standing posture on spirometry in children.," *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. United States, pp. 94–96. doi: 10.1016/j.anai.2016.04.025.
- Talaminos Barroso, A. *et al.* (2018) "Factors Affecting Lung Function: A Review of the Literature," *Archivos de Bronconeumologia*, 54(6), pp. 327–332. doi: 10.1016/j.arbres.2018.01.030.
- Tang, S. *et al.* (2019) "Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of

Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis," *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(2), pp. 129–138. doi: 10.1007/s12016-016-8573-4.

Troyanov, S. *et al.* (1994) "Comparison of circadian variations using FEV1 and peak expiratory flow rates among normal and asthmatic subjects," *Thorax*, 49(8), pp. 775–780. doi: 10.1136/thx.49.8.775.

Umweltbundesamt (2011) "Babyschwimmen und Desinfektionsnebenprodukte in Schwimmbädern," *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 54(1), pp. 142–144. doi: 10.1007/s00103-010-1177-x.

Umweltbundesamt (2014) "Hygieneanforderungen an Bäder und deren Überwachung," *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57(2), pp. 258–279. doi: 10.1007/s00103-013-1899-7.

Usemann, J. *et al.* (2017) "Inert gas washout: background and application in various lung diseases," *Swiss Medical Weekly*, 147(August), pp. 1–13. doi: 10.4414/smw.2017.14483.

Valeriani, F. *et al.* (2017) "Swimming attendance during childhood and development of asthma: Meta-analysis," *Pediatrics International*, 59(5), pp. 614–621. doi: 10.1111/ped.13230.

Verges, S. *et al.* (2006) "Exhaled nitric oxide in single and repetitive prolonged exercise.," *Journal of sports sciences*. England, 24(11), pp. 1157–1163. doi: 10.1080/02640410500457364.

Villanueva, C. M. *et al.* (2015) "Overview of Disinfection By-products and Associated Health Effects," *Current environmental health reports*, 2(1), pp. 107–115. doi: 10.1007/s40572-014-0032-x.

Wang, J. S. and Hung, W. P. (2009) "The effects of a swimming intervention for children with asthma," *Respirology*, 14(6), pp. 838–842. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01567.x.

Wang, Z. *et al.* (2017) "The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management," *Comparative Effectiveness Review*, (197). doi: 10.23970/AHRQEPCCER197.

- Wanrooij, V. H. M. *et al.* (2014) "Exercise training in children with asthma: a systematic review.," *British journal of sports medicine*. England, 48(13), pp. 1024–1031. doi: 10.1136/bjsports-2012-091347.
- Weckmann, M. *et al.* (2021) "Cytokine levels in children and adults with wheezing and asthma show specific patterns of variability over time," *Clinical and experimental immunology*, 204(1), pp. 152–164. doi: 10.1111/cei.13550.
- Weisgerber, M. C. *et al.* (2003) "Benefits of swimming in asthma: Effect of a session of swimming lessons on symptoms and PFTs with review of the literature," *Journal of Asthma*, 40(5), pp. 453–464. doi: 10.1081/JAS-120018706.
- Westerlund, J. *et al.* (2019) "Occupational exposure to trichloramine and trihalomethanes: adverse health effects among personnel in habilitation and rehabilitation swimming pools," *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. Taylor & Francis, 16(1), pp. 78–88. doi: 10.1080/15459624.2018.1536825.
- WHO (2006) *Guidelines for safe recreational water environments*.
- Wicher, I. B. *et al.* (2010) "Effects of swimming on spirometric parameters and bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with moderate persistent atopic asthma," *J Pediatr (Rio J)*, 86(5), pp. 384–390. doi: 10.2223/JPED.2022.
- Woll, A. *et al.* (2011) "The 'Motorik-Modul' (MoMo): Physical fitness and physical activity in German children and adolescents," *European Journal of Pediatrics*, 170(9), pp. 1129–1142. doi: 10.1007/s00431-010-1391-4.

7 Anhänge

7.1 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Dr. med. Lau
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Herting, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@unf-luebeck.de

Aktenzeichen: 13-122
Datum: 13. August 2013

Sitzung der Ethik-Kommission am 08. August 2013

Antragsteller: Frau Dr. Lau / Herr Prof. Herting

Titel: Bronchiale Obstruktion und Entzündungsreaktion durch Chloridivate bei Schwimmern

Sehr geehrte Frau Dr. Lau,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Es handelt sich um eine Probanden- und nicht um eine Patienteninformation. Der erste Satz in der Information für die Eltern ist missverständlich, man könnte vermuten, dass sich die Studie ausschließlich an Asthmatiker wendet; die Kommission rät zu einer Formulierung in Anlehnung an die Aufklärung für die Kinder/Jugendlichen. Die Einwilligungserklärung sollte den Umfang der Outcome-Erfassung nicht den potenziellen Teilnehmern überlassen; die Kommission regt an, nur Personen einzuschließen, die allen geplanten Untersuchungen zustimmen, um belastbare Ergebnisse zu erhalten. Bei der Abstufung der Weite der Einwilligung (z.B. projektbezogen oder für Studienvorhaben des DZL) ist die 3. Option eines „blank consent“ zu streichen, da hier keine informierte Einwilligung mehr erreicht werden kann. Die Kommission empfiehlt alternativ abzufragen, ob einer zukünftigen Kontaktaufnahme zugestimmt wird. Eine eigene Zustimmung zur Studienteilnahme (assent) sollte ab dem Alter von 12 Jahren eingeholt werden. Auf S. 3 der Information für Jugendliche wird von der „KIRA-Studie“ gesprochen. Hier handelt es sich offensichtlich um einen Kopierfehler.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. Katalinic
(Soz.med./Epidemiologie, Vorsitzender)
Frau Dr. Jauch-Kara
(Psychiatrie) Herr Prof. Rehmann-Sutter
(Med. u. Wiss.geschichte)
 Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin)
 Prof. Dr. Borck
(Med. u. Wiss.geschichte)

Frau B. Jacobs
(Pflege, PIZ)
 (Kinderchirurgie) Herr Dr. Fieber
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)
 Prof. Zühlke
(Humangenetik)
 Herr Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klin. Studien)
 Herr Prof. Moser
(Neurologie)

Herr Prof. Dr. Gieseler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
 Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
 Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)
Prof. Barkhausen
(Strahlentherapie)
 Herr Dr. Bausch
(Chirurgie)

7.2 Fragebogen

PINA-Projekt Fragebogen für Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre Version vom 17.09.14 _____

PINA-Forschungsprojekt
(Präventions- und Informationsnetzwerk Asthma)

Fragebogen für Kinder



Liebe Eltern,

dieser Fragebogen beschäftigt sich mit der Art und dem Ausmaß der Atembeschwerden bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn, mit anderen Vorerkrankungen, dem Trainingsausmaß und mit Umweltfaktoren, die möglicherweise bedeutsam sind. Bitte lesen Sie alle Fragen genau durch. Beantworten Sie bitte alle Fragen. Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Ihr Studienteam

modifiziert entnommen aus DZL-Fragebogen; Schwerk, Rahmanian, Brinkmann, Fuchs, Kopp, Version 31.10.12

PINA-Projekt Fragebogen für Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre Version vom 17.09.14 _____

Allgemeine Vorbemerkungen

ID _____

0.1 Der Fragebogen wurde ausgefüllt am __ / __ / __

0.2 Der Fragebogen wurde ausgefüllt von

- Mutter
- Vater
- Mutter und Vater
- Patient
- andere

0.3 Geburtsdatum der Mutter: _____

0.4 Geburtsdatum des Vaters: _____

0.5 Geburtsland der Mutter: _____

0.6 Geburtsland des Vaters: _____

0.7 Welche Sportart übt Ihre Tochter / Ihr Sohn aus?

- Schwimmen
- Handball
- andere, nämlich: _____

0.8 Ist Ihre Tochter / Ihr Sohn momentan erkältet?

- ja
- nein

modifiziert entnommen aus DZL-Fragebogen; Schwerk, Rahmanian, Brinkmann, Fuchs, Kopp, Version 31.10.12

PIINA-Projekt Fragebogen für Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre Version vom 17.09.14 _____

1. ATEMBESCHWERDEN IN DEN LETZTEN MONATEN/JAHREN

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit der Art und dem Ausmaß der Atembeschwerden bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn. Es wird erfragt, ob die Beschwerden irgendwann einmal bestanden und ob die Beschwerden aktuell noch bestehen (innerhalb der letzten 12 Monate). Bitte lesen Sie sich genau die Fragen durch. Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

- 1.1 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn irgendwann einmal beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb?

ja
 nein

Falls Sie diese Frage mit „nein“ beantwortet haben, machen Sie bitte weiter mit der Frage 1.3

- 1.2 Können Sie sich erinnern wie alt Ihre Tochter / Ihr Sohn war, als es zum ersten Mal beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb hatte?

innerhalb des ersten Lebensjahres
 1-2 Jahre
 2-6 Jahre
 6-8 Jahre
 nach dem 8. Jahr

- 1.3 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb?

ja
 nein

Falls Sie diese Frage mit „nein“ beantwortet haben, machen Sie bitte weiter mit der Frage 1.12

- 1.4 Wie viele Anfälle mit pfeifender oder keuchender Atmung hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten?

Keinen
 0-3 Anfälle
 4-12 Anfälle
 Mehr als 12 Anfälle

modifiziert entnommen aus DZL-Fragebogen; Schwerk, Rahmianian, Brinkmann, Fuchs, Kopp, Version 31.10.12

PIINA-Projekt Fragebogen für Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre Version vom 17.09.14 _____

- 1.5 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten pfeifende Atemgeräusche während oder nach körperlicher Anstrengung?

ja
 nein

- 1.6 Wie oft ist Ihre Tochter / Ihr Sohn im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen pfeifender oder keuchender Atmung aufgewacht?

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

- 1.7 War die pfeifende oder keuchende Atmung in den letzten 12 Monaten jemals so stark, dass Ihre Tochter / Ihr Sohn beim Reden schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen musste?

ja
 nein

- 1.8 Können Sie weitere Auslöser für pfeifende oder keuchende Geräuschen im Brustkorb bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn benennen? Sie können hier auch mehrere Antworten ankreuzen!

Atemwegsinfekt (wie zum Beispiel: Schnupfen, Halsschmerzen, Fieber)
 Körperliche Anstrengung (Schulsport, Freizeitsport)
 Pollen (Baumpollen wie zum Beispiel: Birke, Erle, Hasel; Gräserpollen)
 Staub
 Kontakt mit Tieren
 Wettereinflüsse (z.B. kalte, trockene oder feuchte Luft)
 Zigarettenrauch
 Aufregung, Nervosität, Freude, Angst
 Bestimmte Speisen
 keine der genannten Auslöser

modifiziert entnommen aus DZL-Fragebogen; Schwerk, Rahmianian, Brinkmann, Fuchs, Kopp, Version 31.10.12

1.9 In welchen Monaten treten bei Ihrem Ihre Tochter / Ihr Sohn die pfeifenden oder keuchenden Geräusche im Brustkorb auf? Sie können hier auch mehrere Antworten ankreuzen!

- Januar
- Februar
- März
- April
- Mai
- Juni
- Juli
- August
- September
- Oktober
- November
- Dezember

1.10 Wie oft musste Ihre Tochter / Ihr Sohn jemals aufgrund von pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb im Krankenhaus behandelt werden?

- niemals
- Anzahl der Krankenhausaufenthalte ____

1.11 Wie schätzen Sie die Atembeschwerden Ihrer Tochter / Ihres Sohnes in den vergangenen 12 Monaten ein?

Keine Probleme	<input type="radio"/>	Sehr starke Probleme						
	0	1	2	3	4	5		

1.12 Ist von einem Arzt bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn schon einmal eine der folgenden Erkrankungen festgestellt worden? Mehrfachnennungen sind möglich

Asthma bronchiale

- ja
- nein

(Spastische oder obstruktive) Bronchitis

- ja, einmal
- ja, mehrmals
- nie

2. THERAPIE

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit der Behandlung der Atemwegsbeschwerden, die Ihre Tochter / Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten erhalten hat.

2.1 Hat Ihre Tochter / Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten aufgrund von Luftnot und / oder pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb Tabletten einnehmen müssen, inhaliert oder sonstige Behandlungen erhalten? (bitte benennen Sie jede Behandlungsform, auch Alternative Heilverfahren wie zum Beispiel Akupunktur, Homöopathie, usw.)

- ja
- nein

Wenn Ihre Antwort „Nein“ ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 3.1

2.2 Wenn Sie mit „ja“ geantwortet haben benennen Sie bitte die Medikamente bzw. die Therapie! Nehmen Sie dazu auch unsere Schautafel zur Hilfe!

Medikament/Therapie	Nur bei akuten Beschwerden
Singulair	
Betamimetika (z.B. Sultanol)	
Parasympatolytika (z.B. Atrovent)	
Epinephrin	
Inhalatives Steroid	
Inhalatives Steroid & LABA	
Systemisches Steroid (supp)	
Mukolytika	
Antibiotika	
Paracetamol	
Vitamin D	
Probiotika	
Alternative Therapeutika	

Für jedes Medikament zu kodieren:
 1 ja, nur während der Episoden
 2 ja, auch zwischen den Episoden
 3 nein

3. ANDERE BESCHWERDEN UND KRANKHEITSBILDER

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Beschwerden und Krankheitsbilder bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn, die nicht direkt die Lunge betreffen.

- 3.1 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn irgendwann einmal Niesanfälle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war ?
 - ja
 - nein

- 3.2 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten Niesanfälle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?
 - ja
 - nein

- 3.3 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn jemals Heuschnupfen?
 - ja
 - nein

- 3.4 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?
 - ja
 - nein

- 3.5 Trat dieser Hautausschlag bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn auch in den letzten 12 Monaten auf?
 - ja
 - nein

- 3.6 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn jemals eine Neurodermitis / atopisches Ekzem?
 - ja
 - nein

3.7 Hatte Ihre Tochter / Ihr Sohn andere gesundheitliche Probleme?

- ja, nämlich: _____
- nein

4. LEISTUNGSNIVEAU

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit und Dauer des Trainings Ihrer Tochter / Ihres Sohnes, die einen Rückschluss auf das Leistungsniveau erlauben sollen.

- 4.1 Wie oft trainiert Ihre Tochter / Ihr Sohn?
 - weniger als 2 mal pro Woche
 - 2 mal oder mehr pro Woche

- 4.2 Seit wann trainiert Ihre Tochter / Ihr Sohn?
 - seit weniger als 1 Jahr
 - seit 1-2 Jahren
 - seit mehr als 2 Jahren

- 4.3 Seit wann kann Ihre Tochter / Ihr Sohn schwimmen?

- 4.4 Haben Sie mit Ihrer Tochter / Ihrem Sohn am Babyschwimmen teilgenommen?
 - ja
 - nein

- 4.5 Wie oft besucht Ihre Tochter / Ihr Sohn ein Hallenschwimmbad?
 - mehr als 2 mal pro Woche
 - 2 mal pro Woche
 - weniger als 2 mal pro Woche
 - _____

PIVA-Projekt Fragebogen für Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre Version vom 17.09.14 _____

5. FAMILIE UND UMWELTBEDINGUNGEN

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Familie und die Umweltbedingungen Ihrer Tochter / Ihres Sohnes, die möglicherweise mit Atembeschwerden in Zusammenhang stehen könnten.

5.1 Ist von einem Arzt bei Mutter / Vater / Geschwisterkind schon einmal eine der folgenden Erkrankungen festgestellt worden? Mehrfachnennungen sind möglich

Heuschnupfen (Allergische Rhinitis)

- ja
 nein

Neurodermitis (Atopisches Ekzem, Atopisches Dermatitis, Atopisches Ekzem)

- ja
 nein

Allergie

- ja
 nein

5.2 Haben Sie Haustiere?

- ja, und zwar: _____
 nein

5.3 Wird bei Ihnen zu Hause geraucht?

- ja
 nein

5.4 An wie vielen Tagen konnte Ihre Tochter / Ihr Sohn wegen der Atembeschwerden innerhalb der letzten 12 Monate nicht in die Schule oder in den Kindergarten gehen?

An _____ Tagen

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens!

modifiziert entnommen aus DZL-Fragebogen; Schwerk, Rahmanian, Brinkmann, Fuchs, Kopp, Version 31.10.12

7.3 Weitere Daten

7.3.1 Auslöser für Beschwerden

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)	p-Werte
Atemwegsinfekte	5 (5,4%)	3 (5,2%)	2 (5,9%)	0,84
Körperliche Anstrengung	5 (5,4%)	3 (5,2%)	2 (5,9%)	0,84
Baum- und Gräserpollen	3 (3,3%)	2 (3,4%)	1 (2,9%)	0,91
Staub	5 (5,4%)	3 (5,2%)	2 (2,9%)	0,84
Kontakt mit Tieren	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0,2
Wettereinflüsse	2 (2,2%)	1 (1,7%)	1 (2,9%)	0,69
Emotionen	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0,2

Anhang Tabelle 1: Auslöser für keuchende Geräusche im Brustkorb in den letzten 12 Monaten.

Ergebnisse von T-Tests bei unabhängigen Stichproben. Keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Sportarten. Als Emotionen galten Aufregung, Nervosität, Angst und Freude. Die Werte werden angegeben als Anzahl der Teilnehmer n (%). Mehrfachantworten waren möglich. Ein Teilnehmer gab an, keinen bekannten Auslöser zu haben.

7.3.2 Saisonalität der Beschwerden

	Gesamt (n=92)	Schwimmer (n=58)	Handballer (n=34)	p-Werte
Januar	5 (5,4%)	3 (5,2%)	2 (5,9%)	0,37
Februar	3 (3,3%)	2 (3,4%)	1 (2,9%)	0,85
März	3 (3,3%)	2 (3,4%)	1 (0%)	0,85
April	2 (2,2%)	2 (3,4%)	0 (2,9%)	0,37
Mai	3 (3,3%)	2 (3,4%)	1 (2,9%)	0,85
Juni	2 (2,2%)	1 (1,7%)	1 (2,9%)	0,51
Juli	2 (2,2%)	1 (1,7%)	1 (2,9%)	0,51
August	2 (2,2%)	1 (1,7%)	1 (2,9%)	0,51
September	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0,12
Oktober	1 (1,1%)	1 (1,7%)	0 (0%)	0,58
November	4 (4,3%)	3 (5,2%)	1 (2,9%)	0,85
Dezember	4 (4,3%)	2 (3,4%)	2 (5,9%)	0,2

Anhang Tabelle 2: Saisonalität von Atemwegsbeschwerden.

Ergebnisse von T-Tests bei unabhängigen Stichproben. Keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Sportarten.

8 Danksagungen

Auf dem Weg zu dieser Promotion wurde ich von vielen Menschen unterstützt, denen ich hiermit danken möchte. An erster Stelle gebührt den Kindern, Jugendlichen, Eltern und Trainern der Schwimm- und Handballvereine für ihre Teilnahme mein Dank, ohne sie hätte diese Studie nicht stattfinden können.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Herting für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin schreiben zu dürfen und damit einen ersten tieferen Einblick in die Pädiatrie zu finden.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Kopp für das Überlassen des Themas sowie die kontinuierliche, konstruktive und motivierende Unterstützung. In seiner Arbeitsgruppe habe ich viel über wissenschaftliches Arbeiten, Vernetzen in wissenschaftlichen Kreisen und die Kombination aus Forschung und klinischer Tätigkeit gelernt. Seine Begeisterung für die pädiatrische Pneumologie ist ansteckend. Ich freue mich auf die weitere Zusammenarbeit.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Margot Lau gilt mein tiefer Dank für die Unterstützung während der gesamten Durchführung dieser Promotion. Sie stand für Fragen zur Rekrutierung, Durchführung und Auswertung der Studie immer zur Verfügung. Auch Herrn Dr. Markus Weckmann möchte ich für seine mit mir geteilte Begeisterung für die Forschung an kinderpneumologischen Kohorten sowie für sein immer offenes Ohr für meine Fragen und Sorgen danken. Danken möchte ich außerdem der gesamten „Arbeitsgruppe Kopp“ dafür, dass sie ihr Wissen in der Durchführung von klinischen Studien mit mir teilten. Besonderer Dank gilt Anne Telsemeyer, Dunja Tennhardt und Christiane Staabs für die Schulung in der Durchführung von Spirometrien und FeNO-Messungen. Auch Henrike Gries und den wissenschaftlichen Hilfskräften der Arbeitsgruppe, die mit mir gemeinsam die Untersuchungen durchführten, möchte ich für die kollegiale Zusammenarbeit danken.

Durch das Institut für Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, insbesondere Frau Prof. Dr. Inke König, habe ich Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit erfahren, für die ich mich sehr herzlich bedanken möchte.

Schließlich möchte ich den großartigen Menschen in meinem persönlichen Umfeld danken. Danke an Yvonne und Bernhard, Zoë und Béla, Günter und Gisela für ihren motivierenden Zuspruch, die regelmäßigen Nachfragen und das finale Korrekturlesen. Meinem Freund danke ich für das Teilen seiner IT-Kenntnisse sowie für seine Ruhe und Geduld in allen Lebenslagen; meinen Freunden Helge, Sophia und Clara für gemeinsame Schreibtisch-Tage und gegenseitiges Motivieren; meinem Team der Wasserwacht Lübeck für einen Blick über den Teller- und den Bildschirmrand.

9 Lebenslauf

Xenia Bovermann

Geburtsdatum: 23.04.1991

Geburtsort: Berlin

Ausbildung, Beruf & Promotion

Ab 04/2022	Assistenzärztin Kinderklinik, Inselspital, Bern (Schweiz)
02/2018 - 02/2022	Assistenzärztin Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Lübeck
11/2017	ärztliche Approbation Universität zu Lübeck
Seit 06/2015	Promotion (studien- und berufsbegleitend) bei Prof. Dr. med. Matthias Kopp (UKSH Lübeck, Sektion für pädiatrische Pneumologie und Allergologie)
10/2011 - 11/2017	Studium der Humanmedizin Universität zu Lübeck
06/2010	Abitur und Baccalauréat Rückert-Gymnasium, Berlin
09/2007 - 03/2008	Austauschprogramm Lycée Pierre-Poivre, La Réunion, Frankreich

Publikationen und Posterbeiträge

03/2021	Postervortrag: Beeinflusst regelmäßiges Schwimmtraining die Lungenfunktion und das exhalierete NO? – Eine Pilotstudie <u>X. Bovermann</u> , M. Lau, M. Weckmann, MV Kopp <i>42. Jahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, virtuell</i>
01/ 2021	Paper: Accelerated Dose Escalation with 3 Injections of an Aluminum Hydroxide-Adsorbed Allergoid Preparation of 6 Grasses Is Safe for Children and Adolescents with Moderate to Severe Allergic Rhinitis <u>X. Bovermann</u> , I. Ricklefs, C. Vogelberg, L. Klimek, MV Kopp <i>Int Arch Allergy Immunol 2021;182:524–534</i>
10/ 2020	Paper: Multicentre feasibility of multiple-breath washout in pre-school children with cystic fibrosis and other lung diseases M. Stahl, C. Joachim, I. Kirsch, T. Uselmann, Y. Yu, N. Alfeis, C. Berger, R. Minso, I. Rudolf, C. Stolpe, <u>X. Bovermann</u> , L. Liboschik, A. Steinmetz, D. Tennhardt, F. Dörfler, J. Röhmel, K. Unorji-Frank, C. Rückes-Nilges, B. von Stoutz, L. Naehrlich, MV Kopp, A. Dittrich, O. Sommerburg, M. Mall <i>ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00408-2020.</i>