

Aus der Klinik für Innere Medizin - SP Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

---

Objektivierung nächtlicher bronchialer Obstruktionen  
mittels eines akustischen  
Langzeitregistrierverfahrens  
vor und unter antiobstruktiver Therapie

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von

Christina Greib, geb. Sauer  
aus Marburg

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am 08.02.2007  
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. U. Koehler

Correferent: Prof. Dr. U. F. Kroh

*für meine Familie*



---

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2
1.1.1 <i>Definition</i>	2
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	2
1.1.3 <i>Ätiologie</i>	2
1.1.4 <i>Pathogenese</i>	3
1.1.5 <i>Klinik</i>	4
1.1.6 <i>Diagnostik</i>	4
1.1.7 <i>Therapie</i>	4
1.1.8 <i>Prognose</i>	6
1.2 Asthma bronchiale	7
1.2.1 <i>Definition</i>	7
1.2.2 <i>Epidemiologie</i>	7
1.2.3 <i>Ätiologie</i>	7
1.2.4 <i>Pathogenese</i>	8
1.2.5 <i>Klinik</i>	9
1.2.6 <i>Diagnostik</i>	9
1.2.7 <i>Therapie</i>	9
1.2.8 <i>Prognose</i>	10
1.3 Nächtliches Asthma bronchiale	12
1.4 Lungengeräusche	14
1.5 Schlaf	16
<b>2 Fragestellungen</b>	<b>17</b>
<b>3 Methode</b>	<b>18</b>
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.2 Patientenkollektiv	18
3.3 Untersuchungsprotokoll	21
3.3.1 <i>Erfassung der Lungengeräusche</i>	22
3.3.2 <i>Erfassung der polysomnographischen Daten</i>	22
3.4 Auswertung	24
3.4.1 <i>Schlafstadienklassifikation</i>	24
3.4.2 <i>Lungengeräuschauswertung</i>	24

3.4.3 <i>Statistische Datenanalyse</i>	25
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 Auftreten von bronchialen Obstruktionen	26
4.2 Daten der Polysomnographie	29
<b>5 Diskussion</b>	<b>30</b>
5.1 Diskussion der Methode	30
5.2 Diskussion der Ergebnisse	32
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>34</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>36</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>41</b>
8.1 Abbildungsverzeichnis	41
8.2 Tabellenverzeichnis	42
8.3 Abkürzungsverzeichnis	43
8.4 Akademische Lehrer	44
8.5 Danksagung	45

## 1 Einleitung

Akute und chronische obstruktive Atemwegserkrankungen führen nicht nur zu Beschwerden während des Tages, sondern insbesondere auch in der Nacht. Daher findet man bei Patienten mit akuten und chronischen Atemwegserkrankungen oft Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsmangel und allgemeine Leistungsminderung. Dieses ist am ehesten durch eine gestörte Schlafstruktur, welche durch nächtliche Bronchialobstruktionen bedingt sein kann, zu erklären [Koehler U, 2000]. Infolgedessen kommt es zu einer fehlenden regenerativen Wirkung des Schlafes. Die Patienten klagen dreimal häufiger über verstärkte Tagesmüdigkeit, Antriebsarmut, Konzentrationsmangel und Stimmungsschwankungen wie die Normalbevölkerung [Koehler U, 2000]. Um einen Zusammenhang zwischen gestörter Schlafstruktur und obstruktiven Atemwegserkrankungen aufzudecken, muss ein Verfahren gewählt werden, welches in der Lage ist, die Obstruktion während des Schlafes zu messen. Nächtliche Peak-Flow-Messungen bzw. Lungenfunktionsmessungen können nur im Wachzustand erfolgen und stellen somit kein adäquates Verfahren dar, um Bronchialobstruktionen im Vigilanzstadium „Schlaf“ zu erfassen. Die akustische Langzeitregistrierung von Atemgeräuschen ist eine etablierte Methode [Beck R, 1999; Lim S, 1999], die auch nächtlich erfolgen kann. Die diagnostische Bedeutsamkeit konnte in vielen Studien belegt werden [Kiyokawa H, 1999; Rietveld S, 1999].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Objektivierung nächtlicher bronchialer Obstruktionen unter Therapie mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum mittels eines akustischen Langzeitregistrierverfahrens. Dabei erfolgt zunächst eine Übersicht über die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

## **1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung**

### **1.1.1 Definition**

Nach der WHO [Report of an expert committee, 1961] ist die chronische Bronchitis definiert als eine Erkrankung, die einen produktiven Husten an den meisten Tagen der Woche über mindestens drei Monate eines Jahres in zwei aufeinander folgenden Jahren aufweist. Man spricht von einer chronisch obstruktiven Bronchitis, wenn der chronisch produktive Husten mit einer Einschränkung des Atemwegsflusses einhergeht. Bei der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (englisch: chronic obstructive pulmonary disease - COPD) besteht zudem noch ein obstruktives Lungenemphysem. Die drei genannten Krankheitsbilder chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung weisen oft fließende Übergänge auf und liegen häufig als Mischformen vor.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die chronische Bronchitis liegt schätzungsweise bei etwa 10-15 % [Konietzko N, 2000] der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland vor. Die Erkrankung ist mit dem Alter zunehmend und bei Männern fast doppelt so hoch wie bei Frauen. Die Prävalenz steigt im fünften Dezennium steil an und verzeichnet im siebten Lebensjahrzehnt einen Höhepunkt. Etwa 10% der Männer und 5% der Frauen sind dann betroffen. Eine familiäre Häufung ist nicht sicher genetisch bedingt.

In der Todesursachenstatistik lag die Erkrankung in Deutschland im Jahre 1990 bereits an sechster Stelle.

### **1.1.3 Ätiologie**

80% bis 90% aller COPD-Erkrankungen sind auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen [Leuenberger P, 1994; Lorenz J, 2003]. 15% der Zigarettenraucher entwickeln eine klinisch signifikante COPD. Zwischen der Gesamtanzahl der Päckchenjahre (pack years) und der Ausprägung und der

---

Dynamik der Erkrankung besteht ein linearer Zusammenhang. Als weitere Inhalationsnoxe wird die Luftverschmutzung in der Arbeits- und Umwelt (Bergbau, hohe NO<sub>2</sub>- und Feuchtigkeitswerte, offenes Feuer in Wohnräumen ohne angemessene Belüftung) angesehen [Behera D, 1991]. Als weitere Ursachen werden rezidivierende Atemwegsinfekte und endogene Ursachen wie die primäre Störung der mukoziliären Clearance oder ein Antikörpermangelsyndrom genannt.

#### **1.1.4 Pathogenese**

Die früheste mikroskopisch-pathologische Veränderung ist die Schleimhautinfiltration mit mononukleären Zellen in den kleinen Atemwegen (Bronchiolen). Durch die Hyperplasie und Hypertrophie der submukösen Drüsen und der intraepithelialen Becherzellen, Verbreiterung der Basalmembran und Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur kommt es zu einer Verengung des Bronchiallumens [Lorenz J, 2003; Matthys H, 1998]. Reparative Entzündungsprozesse („airway remodelling“) mit Deformation erst kleiner, dann großer Atemwege bedingen eine weitere Verengung des Bronchiallumens und ermöglichen die Bronchiektasenbildung und führen zu einer Instabilität zentraler Atemwege. Am Bronchialepithel ist nach Zilienverlust und Freilegung der Basalmembran letztendlich eine Plattenepithelmetaplasie zu beobachten.

Die obstruktive unterscheidet sich von der nichtobstruktiven Bronchitis durch eine messbare obstruktive Ventilationsstörung. Die absolute und relative Einsekundenkapazität ist erniedrigt, die forcierten expiratorischen Flüsse sind eingeschränkt, und der Atemwegwiderstand ist erhöht. Im Bronchospasmodysetest besteht keine vollständige Reversibilität. Meist kann eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen werden. Bei der COPD kommt es zu einer stärkeren Flusseinschränkung bei forcierter Ventilation als bei Ruheatmung. Zudem ist ein plötzlicher Druckabfall nach Erreichen des Spitzenflusses beim forcierten Expirationsmanöver (Emphysemknick) zu verzeichnen. Eine flussabhängige Obstruktion durch bronchiale Instabilität sieht man anhand der Resistanceschleife. Durch

Ventilation-Perfusions-Inhomogenitäten und alveolären Kapillarverlust fällt zunächst der Transferfaktor für CO ab. Im weiteren Verlauf führt dies zu einer respiratorischen Partialinsuffizienz und schließlich zu einer respiratorischen Globalinsuffizienz unterschiedlicher Ausprägung [Pauwels RA, 2001].

### **1.1.5 Klinik**

Klinisch imponieren ein produktiver Husten, eine zunehmende Belastungsdyspnoe, die letztendlich in eine Ruhedyspnoe übergeht und rezidivierende bronchopulmonale Infekte. Im fortgeschrittenen Stadium kommen die Rechtsherzinsuffizienz (Cor pulmonale), das Lungenemphysem und die chronische Hypoxie erschwerend hinzu.

### **1.1.6 Diagnostik**

Anhand einer ausführlichen Anamnese, klinisch-körperlichen Untersuchung und Lungenfunktionsprüfung kann die COPD frühzeitig erkannt werden [Worth H, 2002]. Als zusätzliche diagnostische Maßnahmen können bildgebende Verfahren (Röntgenthorax-, bzw. HR-CT-Untersuchung), laborchemische (Polyglobulie, Blutgasanalyse, Immunglobulinbestimmung) und bakteriologische (Zytologie, Mikrobiologie, Antibiotogramm) Untersuchungen und die Bronchoskopie herangezogen werden.

### **1.1.7 Therapie**

Die Therapieziele bei der COPD bestehen aus der Kontrolle der Symptome, der Vermeidung von Exazerbationen, Erhaltung einer bestmöglichen Lungenfunktion und einer Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose des Patienten. Hierzu hat ein internationales Expertengremium Empfehlungen erarbeitet und diese als so genanntes GOLD-Papier (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) im American Journal of Respiratory Critical Care Medicine Anfang des Jahres 2001 veröffentlicht [Pauwels RA, 2001].

Als erste Therapiemaßnahme ist die Nikotinkarenz bzw. das Meiden anderer auslösender Noxen zu erwähnen. Zum Behandlungsplan der Patienten mit

---

COPD zählt nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern insbesondere auch die nicht-medikamentöse Therapie, bestehend aus Patientenschulung, Physiotherapie und Rehabilitation [Worth H, 2002]. Zur Basistherapie der COPD gehören die Bronchodilatoren [Boyd G, 1997; Hansel TT, 2002; Mahler DA, 2002]. Hierzu zählen Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid) und kurz- und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika. Das Theophyllin wird aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums nicht mehr bei stabiler COPD als Monotherapie empfohlen. Es kann als Kombinationstherapie bei Patienten angewandt werden, die trotz therapeutischer Dosierung mit Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika nicht ausreichend therapiert sind [McKay SE, 1993]. Auf eine antiinflammatorische Therapie bestehend aus inhalativen Steroiden sprechen nur 10 bis 15% der COPD-Patienten an, so dass der Behandlungsversuch mit Steroiden nach sechs bis zwölf Wochen kontrolliert werden sollte und bei Nichtansprechen die Steroidtherapie beendet werden soll [Burge PS, 2000; Pauwels RA, 1999; Vestbo J, 1999]. Bei akuten Exazerbationen ist nach wie vor die Therapie mit Steroiden sinnvoll. Eine antibiotische Therapie sollte nur bei nachweislichem Fieber, purulentem Sputum oder pathologischen Entzündungsparametern erfolgen. Bei akuten Exazerbationen ist oft auch eine alleinige kurzfristige Therapie mit systemischen Steroiden erfolgreich. Eine Influenza- und Pneumokokken-Impfung sollte zur Verhütung von schweren Pneumonien bei COPD-Patienten durchgeführt werden [Matthys H, 1998; Schaberg T, 2001]. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen sollten ein regelmäßiges körperliches Training sowie physikalische Maßnahmen (Atemgymnastik, Klopfmassage) zur Anwendung kommen [Worth H, 2002]. Bei schwerer COPD (Stadium III) können als therapeutische Optionen die Sauerstoff-Langzeittherapie [Lorenz J, 2003; Matthys H, 1998; Pauwels RA, 2001; Worth H, 2002], die nichtinvasive Beatmung, die operative Lungenvolumenreduktion und bei Ausschöpfung aller konservativer Maßnahmen die Lungentransplantation geprüft werden.

### 1.1.8 Prognose

Die Prognose der Erkrankung wird im Wesentlichen von der Entwicklung, dem Ausmaß und dem Progress der Erkrankung bestimmt. Erfolgt die Ausschaltung der Noxe, so ist eine nichtobstruktive chronische Bronchitis oft noch reversibel. Anhand der Lungenfunktion kann die Prognose der Erkrankung eingeschätzt werden. Ein günstiger Parameter ist eine ausgeprägte Reversibilität der Obstruktion im Bronchospasmodolysetest. Ein ungünstiger Parameter ist zum Beispiel eine niedrige Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), ein niedriger Sauerstoffpartialdruck oder eine Hyperkapnie. Bei Nikotinabstinenz kommt es nur noch zu einem Abfall der Einsekundenkapazität von 10 ml jährlich, im Gegensatz zu 70 ml bei weiter rauchenden Patienten. Die mittlere Lebenserwartung beträgt zum Beispiel bei einer Einsekundenkapazität von 0,75-1,25 l nur fünf Jahre. Bei  $<0,75$  l liegt die Lebenserwartung nur noch bei drei Jahren, wobei 30% der Patienten im ersten Jahr versterben.

## **1.2 Asthma bronchiale**

### **1.2.1 Definition**

Das Asthma bronchiale ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege. Die wichtigsten Entzündungszellen sind die Mastzellen, Eosinophile, Granulozyten und T-Lymphozyten [Meltzer EO, 2003]. Es kommt zu anfallsweise besonders nächtlicher bzw. in den frühen Morgenstunden auftretender Atemwegsobstruktion mit Kurzatmigkeit, Husten und thorakalem Engegefühl. Die Atemwegsobstruktion ist reversibel und Folge eines hyperreagiblen Bronchialsystems [Ukena D, 1999; Wettengel R, 1998].

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Asthmaprävalenz in Deutschland wird auf ca. 5% bei Erwachsenen und ca. 10% bei Kindern geschätzt. Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern.

In Mitteleuropa sterben 0,5-1/100000 Menschen an Asthma bronchiale. Vor allem das 2.-4. Lebensjahrzehnt ist davon betroffen [Lorenz J, 2003; Matthys H, 1998; Ukena D, 1999; Werner HA, 2001].

### **1.2.3 Ätiologie**

Man unterscheidet ein Extrinsic- oder allergisches Asthma von einem Intrinsic- oder nichtallergischem Asthma. Das Extrinsic-Asthma beruht auf einer allergischen Reaktion meist vom IgE-vermittelten Soforttyp. Es werden aber auch allergische Typ-III-Reaktionen vom verzögerten Typ beobachtet. Dieses Asthma tritt am häufigsten in jungen Jahren auf. Das Intrinsic-Asthma ist alleinig durch die bronchiale Hyperreaktivität ausgezeichnet, so dass unspezifische Reize (Infekte, Kälte, gastroösophagealer Reflux, physische oder psychische Belastung, usw.) einen Asthmaanfall auslösen können. Das intrinsische Asthma bronchiale entwickelt sich häufig nach einem respiratorischen Infekt und bevorzugt das höhere Lebensalter. Eine allergische Diathese liegt nicht vor. Klinisch sieht man oft fließende Übergänge zwischen dem allergischen und

---

nicht allergischen Asthma bronchiale, so dass man von einem mixed Asthma bronchiale spricht. Andere Definitionen des Asthma bronchiale beruhen auf dem klinischem Erscheinungsbild, so dass eine Einteilung des Asthmas in Anstrengungsasthma, Berufsasthma, nächtliches Asthma und allergisches Asthma erfolgt.

#### **1.2.4 Pathogenese**

Die allergische Frühreaktion (IgE-vermittelte Immunreaktion vom Soforttyp) und die asthmatische Spätreaktion liegen dem allergischem Asthma bronchiale zugrunde. Das nichtallergische Asthma bronchiale folgt den gleichen Immunmechanismen, wobei jedoch nicht die allergenbedingte IgE-Aktivierung der Startpunkt ist.

Bei der allergischen Frühreaktion bindet das Allergen an mehrere IgE-Moleküle, die sich auf der Oberfläche von Mastzellen befinden. Dies bewirkt eine Mastzellaktivierung. Histamin, Prostaglandin D<sub>2</sub>, Leukotriene und plättchenaktivierende Faktoren werden innerhalb kurzer Zeit freigesetzt. Diese Mediatoren führen zu einer sofortigen Bronchokonstriktion und werden rasch wieder abgebaut. Bei der asthmatischen Spätreaktion kommt es zu einer Ausdifferenzierung von TH<sub>2</sub>-Lymphozyten. Diese bilden Interleukin 4 und 5. Unter anderem bewirken sie ein Einwandern von eosinophilen Granulozyten in die Bronchialschleimhaut. Die Immunsteuerung wird dann von aktivierten und sich massenhaft teilenden Eosinophilen übernommen. Die eosinophilen Granulozyten setzen neben den bioaktiven Lipidmediatoren (PAF, LT, TxA<sub>2</sub>) vor allem zytotoxische basische Proteine (Eosinophiles Kationisches Protein, ECP), Eosinophilen-Peroxidase (EPO), Eosinophiles Protein X (EPX) und Major basic protein (MBP) frei. Durch diese Mediatoren kommt es zu einer länger anhaltenden Bronchialobstruktion, gesteigerten Mukussektion, zur Permeabilitätserhöhung des bronchialen Kapillarnetzes, zu einer Hemmung der Flimmertätigkeit und Zerstörung des bronchialen Oberflächenepithels. Die Zerstörung des Bronchialepithels einschließlich des Flimmerzellapparates bedingen eine bronchiale Hyperreaktivität sowie eine Dysfunktion der mukoziliären Clearance. Eine akute oder chronische Stimulation sensorischer

Rezeptoren (cholinerge, adrenerge, C-Fasern) in der Bronchialschleimhaut bewirkt zusätzlich eine Reflex-bronchokonstriktion [Werner HA, 2001].

### **1.2.5 Klinik**

Klinisch wechseln sich Intervalle mit völliger Beschwerdefreiheit und anfallsweise auftretenden Symptomen ab. Das Beschwerdemaximum wird häufig in der zweiten Nachthälfte, in den frühen Morgenstunden, bzw. nach Allergenexposition angegeben [Connolly CK, 1979; Kiyokawa H, 1999]. Die Beschwerden reichen je nach Ausprägung von Dyspnoe bis zur Orthopnoe, thorakalem Engegefühl, anfallsweise Husten mit zähem glasigem, bei Infekt eitrigem Auswurf, verlängertem Expirium mit trockenen Rasselgeräuschen und Tachykardie. Je nach Ausprägung der Symptome unterscheidet man den Asthmaanfall, den Status asthmaticus, das Dauerasthma, welches wiederum in vier Schweregrade eingeteilt wird, und einen schwersten Anfall, der innerhalb von Minuten zur Bewusstlosigkeit führt („asphyktisches Asthma“).

### **1.2.6 Diagnostik**

Die Diagnostik des Asthma bronchiale beruht wie bei der COPD auf einer ausführlichen Anamnese, klinischen Untersuchung, einer Blutgasanalyse und einer Lungenfunktionsprüfung, die einen unspezifischen bronchialen Provokationstest und einen Bronchospasmolysetest enthalten sollte. Bildgebende Diagnostik beinhaltet einen Röntgen-Thorax zum Ausschluss anderer Erkrankungen. Erweiternd kommt eine Allergiediagnostik hinzu. Diese sollte eine allergologische Anamnese, Karentests, Hauttests, immunologische Untersuchungen und einen inhalativen Provokationstest enthalten. Zudem sollte der Patient eine tägliche Selbstmessung mit einem Peak-Flow-Meter durchführen.

### **1.2.7 Therapie**

Die Therapie des Asthma bronchiale besteht aus Prävention, Schulung des Patienten, Medikamenten und ggf. Hyposensibilisierung bei extrinsischem

---

Asthma bronchiale [Wettengel R, 1998]. Im folgendem wird nur auf die bestehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten eingegangen. Die Therapie kann sich aus entzündungshemmenden Medikamenten, den so genannten „Controllern“, und aus bronchienerweiternden Medikamenten, den „Relievern“, zusammensetzen. Da beim Asthma bronchiale eine chronische Inflammation zugrunde liegt, sind zur Beeinflussung des Langzeitverlaufs immer Controller als Dauertherapie indiziert. Dabei kommen hauptsächlich Glukokortikosteroide zum Einsatz. Dinatriumcromoglycinsäure (DNCG) und Nedocromil werden vorwiegend bei Kindern und bei leichten Asthmaformen eingesetzt. Es sollte, wenn möglich, immer eine inhalative Therapie durchgeführt werden. Zu erwähnen wäre noch in der Controllergruppe eine neue Substanzklasse, die Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast, Zafirlukast), welche die allergische Früh- und Spätreaktion hemmen. Zur Prophylaxe und Therapie des Bronchospasmus werden die Bronchospasmolytika, die so genannten Reliever, eingesetzt. Hierunter fallen die kurz- und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, die inhalativen Anticholinergika und das Theophyllin.

Zur Therapie des Dauerasthmas ist ein Stufenplan erstellt worden, der das bestehende Asthma in vier Schweregrade einteilt [Werner HA, 2001]. Die Dauertherapie wird prinzipiell mit Entzündungshemmern durchgeführt. Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika sollten nur als Bedarfsmedikation oder als Monotherapie bei gelegentlichen leichten Symptomen Einsatz finden. Generell sollte eine inhalative Therapie der systemischen vorgezogen werden. Die Intensität der Therapie richtet sich nach dem Schweregrad. Ist das Therapieziel erreicht, sollte versucht werden, die Therapie um eine Stufe zu reduzieren.

### **1.2.8 Prognose**

Die Langzeitprognose ist bei konsequenter Therapie meist günstig. Sekundärfolgen wie ein Cor pulmonale oder ein Lungenemphysem sind bei konsequenter Therapie selten. Kindliches Asthma verschwindet zu 30-50% in der Pubertät, kann aber später (in 5-10% der Fälle) wieder auftreten [Lorenz J,

2003]. Bei Erwachsenen beobachtet man eine Remission in 20% und eine Besserung in 40% der Fälle.

---

### 1.3 Nächtliches Asthma bronchiale

Viele Patienten mit Asthma bronchiale leiden unter einer nächtlichen Verschlechterung ihres Asthmas, während sie am Tage fast beschwerdefrei sind. Turner-Warwick (1988) untersuchte 7600 Asthmatiker und zeigte dabei, dass über 90% der Patienten nächtliche Asthmasymptome aufwiesen, die bei 60% mindestens dreimal wöchentlich sogar zu einer Schlafunterbrechung führten [Turner-Warwick M, 1988]. Eine Erklärung dafür beruht auf der zirkadianen Rhythmik neuroendokriner, immunologischer und entzündlicher Vorgänge. Diese bewirken eine Veränderung der Atemwege und der Hyperreaktivität. Diese zirkadiane Variabilität der Atemwegswiderstände ist auch bei Gesunden zu finden. Hetzel und Clark sowie Smolensky et al. zeigten, dass bei Asthmatikern eine größere Tag/Nacht-Variation des Flusses in den Bronchien besteht [Hetzel MR, 1980; Smolensky MH, 1986]. Diese kann bei schweren Fällen bis zu 40-60% des mittleren 24h-Niveaus ausmachen. Eine nächtliche Verschlechterung des Asthmas beruht aber nicht ausschließlich auf der größeren Tag/Nacht-Variation des Atemwegflusses, sondern auch auf der zirkadianen Rhythmik unterschiedlicher neuroendokriner Vorgänge. Hierzu sollen nur einige Faktoren aufgeführt werden.

Der Plasmacortisolspiegel ist am frühen Morgen am höchsten und um Mitternacht am tiefsten [Barnes P, 1980; Reinberg A, 1988; Soutar CA, 1975]. Diese zirkadiane Rhythmik des Cortisolspiegels findet man allerdings auch bei Nichtasthmatikern. Da aber bei Asthmatikern eine chronische Inflammation der Atemwege vorliegt, kann eine nächtliche Abnahme des Plasmacortisolspiegels bei Tag/Nacht-Unterschieden der Atemwegsweite eine Exazerbation begünstigen.

Barnes (1985) und Postma et al. (1985) fanden heraus, dass bei Asthmatikern adrenerge Faktoren eine wichtige Rolle im Mechanismus der nächtlichen Bronchokonstriktion spielen [Barnes PJ, 1985; Postma DS, 1985]. Eine direkte sympathische Innervierung der glatten Muskulatur der Atemwege besteht nicht. Die  $\beta$ -Rezeptoren werden über die Plasmakatecholaminspiegel reguliert. Der Adrenalinpiegel im Blut zeigt bei Gesunden und Asthmatikern eine vergleichbare zirkadiane Rhythmik, wobei die AdrenalinKonzentration im Urin

und Plasma während der Mittagszeit am höchsten und in den frühen Morgenstunden, gegen 4 Uhr, am niedrigsten ist. Durch den nächtlichen Abfall des Adrenalinspiegels ist die endogene Stimulation der  $\beta$ -Rezeptoren der Atemwegsmuskulatur vermindert, wodurch bei Asthmatikern eine Bronchokonstriktion ausgelöst werden kann. Zudem bewirkt Adrenalin, dass eine verminderte Sekretion von Mediatoren aus Entzündungszellen in den Bronchien stattfindet.

Es gibt viele weitere Faktoren, zum Beispiel Plasmahistaminspiegel, cAMP-Plasmaspiegel, IgE, cholinerge Reflexmechanismen, bronchiale Hyperreaktivität, um nur einige noch zu nennen, die zu einem nächtlichem Asthma beitragen. Somit spielt in der Ätiologie und Pathogenese des nächtlichen Asthmas eine Vielzahl von neuroendokrinen, immunologischen und entzündlichen Vorgängen eine wichtige Rolle. Erst in der Erkennung dieser vielfältigen Faktoren kann auch ein entsprechendes Therapiekonzept, welches die tageszeitlichen Schwankungen des Atemwegsquerschnitts berücksichtigt, erarbeitet werden.

---

## 1.4 Lungengeräusche

Die Auskultation von Geräuschphänomenen über dem Thorax ist eine der ältesten Techniken in der praktischen Medizin. Schon Hippokrates beschrieb verschiedene Geräuschphänomene über dem Thorax, indem er sein Ohr an den Brustkorb der Patienten presste. Erst 1816 entwickelte dann Laennec die erste Form eines Stethoskops, nachdem er festgestellt hatte, dass er die Herzgeräusche einer Patientin durch ein Bündel zusammengerolltes Papier, welches er auf den Brustkorb der Patientin drückte, besser hören konnte. In der folgenden Zeit beschrieb er seine Beobachtungen und stellte als erster eine Systematik und Nomenklatur der Geräuschphänomene über der Lunge auf, die sogenannte „Treatise on Auscultation“ [Laennec R, 1819]. Bis in die heutige Zeit sind die Lungengeräusche Gegenstand intensiver Forschungen. Weiterhin gab es viele Ansätze, die Beschreibungen der Lungengeräusche zu verbessern. Zur Vereinheitlichung auf internationaler Ebene stellte die International Lung Sounds Association (ILSA) 1985 eine Nomenklatur auf.

In dieser werden die Lungengeräusche in die normalen Atemgeräusche, die immer vorhanden sind, und die Nebengeräusche, die nicht immer auftreten, unterteilt. Bei den Nebengeräuschen unterscheidet man die kontinuierlichen, die länger als 250 ms sind, von den diskontinuierlichen Nebengeräuschen, die kürzer als 20 ms sind.

Zu den normalen Atemgeräuschen zählt das „vesikuläre“, das bronchiale und das tracheale Atemgeräusch. Diese Atemgeräusche sind, je nach Auskultationsstelle, immer vorhanden. Das Vesikuläratmen wird auch als normales Atemgeräusch klassifiziert.

Die kontinuierlichen Nebengeräusche wurden früher auch als trockene Nebengeräusche klassifiziert. Dazu gehören das Brummen und das Giemen. Der Frequenzbereich liegt zwischen 100 bis über 1000 Hz [Gavriely N, 1984; Pasterkamp H, 1985]. Klinisch gelten sie als Zeichen einer Bronchialobstruktion. Das Geräusch entsteht durch Schwingungen der Bronchialwände bei Instabilität oder Obstruktion [Gavriely N, 1988; Gavriely N, 1989; Grotberg JB, 1989].

Die diskontinuierlichen Nebengeräusche sind Rasselgeräusche, die nochmals in fein- bzw. grobblasige Rasselgeräusche eingeteilt werden. Früher wurden diese auch als feuchte Rasselgeräusche bezeichnet.

Für die objektive Auswertung von Lungengeräuschen wurde in 2000 in einer Gemeinschaftsarbeit von mehreren europäischen Arbeitsgruppen (CORSA) eine Empfehlung aufgestellt [Earis JE, 2000].

In mehreren Studien wurde der Zusammenhang zwischen Giemen, als Zeichen bronchialer Obstruktion, und Lungenfunktionsparametern untersucht. Baughman und Marini konnten in ihren Studien eine gute Korrelation zwischen Wheezing und FEV<sub>1</sub> aufzeigen [Baughman RP, 1985; Marini JJ, 1979]. Shim stellte einen Zusammenhang zwischen Wheezing und PEF fest, eine Beziehung zum Schweregrad der Atemwegsobstruktion ließ sich nachweisen [Shim H, 1983]. Eine verlässliche Vorhersage von FEV<sub>1</sub> oder PEF aufgrund des Ausmaßes an Wheezing war in keiner der obigen Studien möglich.

## 1.5 Schlaf

Der Schlaf geht einher mit einer geringen körperlichen Aktivität und einer stark verminderten Wahrnehmung der Umwelt. Er setzt sich aus den zwei deutlich zu unterscheidenden Zustandsformen zusammen: Non-REM-Schlaf (NREM) und REM-Schlaf. Der NREM-Schlaf lässt sich weiter unterteilen in die Schlafstadien NREM 1, 2, 3 und 4. Dabei werden NREM 1 und NREM 2 zusammengefasst als Leichtschlaf bezeichnet, NREM 3 und NREM 4 als Tiefschlaf.

Während des Nachtschlafs können meist 4-6 sich wiederholende Zyklen dargestellt werden. Diese Zyklen dauern etwa 60-90 Minuten und bestehen in der Regel aus der Abfolge „Leichtschlaf – Tiefschlaf – REM-Schlaf“. Der Tiefschlaf ist bei Schlafbeginn dominierend, gegen Ende der Nacht nimmt er zugunsten des REM-Schlafes ab. Mit zunehmendem Alter nehmen sowohl die Gesamtschlafzeit als auch der Tiefschlafanteil zugunsten von Wachphasen ab [Cooper R, 1994].

Für die Einteilung von Schlafstörungen wird heutzutage die International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) verwendet [American Academy of Sleep Medicine, 2005]. Hierin sind auch Schlafstörungen durch Asthma und COPD kategorisiert.

Ein verminderter Tiefschlaf-Anteil, aber auch ein verminderter REM-Schlaf-Anteil sowie vermehrte Arousal (kurzzeitige Weckreaktionen) sind wichtige veränderte Parameter bei gestörtem Schlaf [Cooper R, 1994].

## 2 Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nächtliche bronchiale Obstruktionen unter Therapie mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum mittels eines akustischen Langzeitregistrierverfahrens zu objektivieren und mögliche Effekte der medikamentösen Therapie auf die bronchialen Obstruktionen bzw. den Schlaf darzustellen.

Insbesondere interessierten uns die folgenden Fragen:

- 1) *Kommt es unter Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika zu einer Reduzierung nächtlicher Atemwegsobstruktionen?*
- 2) *Sind Effekte der Beta-2-Sympathomimetika-Therapie bezüglich der Schlafqualität erkennbar?*

Bisher wurde der Therapieeffekt von antiobstruktiven Medikamenten zumeist nur mittels Fragebogen oder durch wiederholtes Wecken des Patienten und Durchführung einer anschließenden Lungenfunktionsmessung erfasst. Mit der vorliegenden kontinuierlichen Untersuchungsmethode lässt sich eine verbesserte Beschreibung des Therapieeffekts vermuten. Die Erwartung ist, dass es unter der medikamentösen Therapie zur Reduzierung nächtlicher bronchialer Obstruktionen kommt.

---

### 3 Methode

#### 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl erfolgte aus einem Kollektiv mit Patienten beiderlei Geschlechts mit einem Alter zwischen 18 und 75 Jahren, die wegen progredienter Dyspnoe bei exazerbierter chronischer Lungenerkrankung (Asthma bronchiale oder COPD) stationär eingewiesen wurden. Obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen waren ein Ausschlusskriterium. Bei allen Patienten konnte ein pathologischer Auskultationsbefund mit trockenen Rasselgeräuschen in Form von Giemen zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung erhoben werden. Eine Pneumonie als Ursache der Dyspnoesyndromatik wurde zuvor ausgeschlossen.

#### 3.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 11 Patienten (8 Männer und 3 Frauen) untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 32 und 68 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung  $53 \pm 11$ ), die Körpergröße zwischen 154 und 192 cm ( $170,5 \pm 9,9$ ). Das Körpergewicht wurde zwischen 49 und 125 kg ( $90,0 \pm 21,0$ ) gemessen. Bei allen 11 Patienten war eine Atemwegserkrankung vordiagnostiziert. Bei 6 Patienten lag eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und bei 5 Patienten ein Asthma bronchiale vor. Alle 11 Patienten wiesen am Tag der klinischen Untersuchung einen pathologischen Auskultationsbefund mit Giemen, Pfeifen oder Brummen auf.

Ein Lungenfunktionstest konnte vor der ersten nächtlichen Untersuchung nur bei 9 Patienten durchgeführt werden. Die FEV<sub>1</sub>-Werte waren im Mittel deutlich erniedrigt (Mittelwert =  $58,7 \pm 21,6$  %). Nach Durchführung der nächtlichen Langzeitregistrierungen wurde dann eine erneute Lungenfunktionsprüfung bei allen Patienten vorgenommen. Die anthropometrischen Daten sowie die Diagnosen und Lungenfunktionswerte sind in Tabelle 1 zusammengefasst, die Medikation bei Aufnahme (häusliche Medikation) ist in Tabelle 2 angegeben. In Abb. 1 ist die Altersverteilung der 11 Patienten dargestellt.

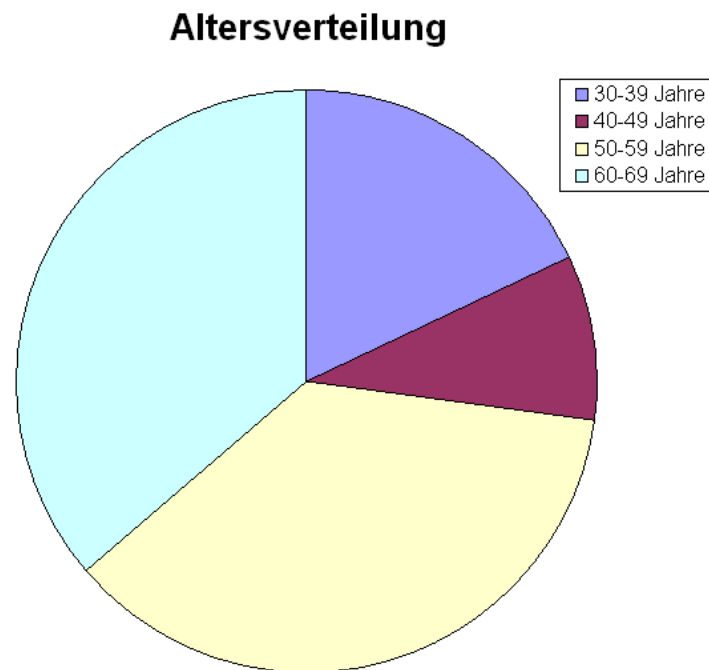
---

<b>Patient</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Geschlecht (M/W)</b>	<b>Erkrankung</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (vorher)</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (nachher)</b>
1	48	M	Asthma	73,2 %	66,5 %
2	57	W	Asthma	95,5 %	107,0 %
3	55	M	COPD	45,2 %	57,1 %
4	32	W	COPD	---	58,1 %
5	62	W	COPD	35,8 %	52,5 %
6	52	M	COPD	64,5 %	69,2 %
7	68	M	COPD	---	45,7 %
8	64	M	Asthma	71,2 %	69,4 %
9	60	M	Asthma	56,9 %	61,2 %
10	39	M	Asthma	63,0 %	68,5 %
11	54	M	COPD	23,4 %	34,5 %

*Tabelle 1: Patientenkollektiv und FEV<sub>1</sub>-Werte*

<b>Patient</b>	<b>Antiobstruktive Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme (häusliche Medikation)</b>
1	Syntestan 5 mg 1-0-1 Oxis 12 µg TH 1-0-1 Euphylong 1-0-1
2	Decortin H 20 mg 1-0-0 Oxis 12 µg TH 1-0-1
3	Bronchoretard 350 mg 1-0-1 Berodual DA 3x2 Hub
4	Bronchoretard 350 mg 1-0-0 Oxis 12 µg TH 1-0-1
5	Bronchoretard 350 mg 1-0-1 Pulmicort 200 mg TH 2-0-2 Berodual DA 3x2 Hub
6	Bronchoretard 350 mg 1-0-1 Berodual 2x2 Hub
7	Pulmicort 200 mg TH 2-0-2 Berotec 100 DA 3x1 Hub
8	Oxis 12 µg TH 1-0-1
9	Beclometason DA 2-0-2 Foradil 1-0-1
10	Viani 1-0-1
11	Bronchoretard 350 0-0-1 Pulmicort 200 mg TH 1-0-1

*Tabelle 2: Antiobstruktive Medikation*



*Abb. 1: Altersverteilung der 11 Patienten*

### 3.3 Untersuchungsprotokoll

Die Messungen des Untersuchungsprotokolls wurden stationär vorgenommen. Im Rahmen der stationären Aufnahme wurden neben Anamnese und körperlicher Untersuchung zusätzlich ein 12-Kanal-EKG, eine Blutentnahme zur Gewinnung klinisch-chemischer Daten sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme der Lunge durchgeführt. Weiterhin erfolgten eine Lungenfunktionsprüfung und eine Blutgasanalyse. Die bestehende medikamentöse Therapie wurde bis auf die kurz- und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika unverändert fortgeführt. Ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der vorliegenden Studie lag vor.

Bei allen Patienten wurden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika 24 Stunden und kurzwirksame 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn abgesetzt. Nach Durchführung einer Lungenfunktion erfolgte in der ersten Messnacht zunächst eine kardiorespiratorische Polysomnographie mit zeitgleicher Aufnahme der Lungengeräusche im Schlaflabor. Danach schlossen sich zwei

---

weitere Messnächte mit inhalativer Applikation von je 50 µg Salmeterol um 22 Uhr an. Nach der zweiten Therapienacht wurde erneut eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt.

### **3.3.1 Erfassung der Lungengeräusche**

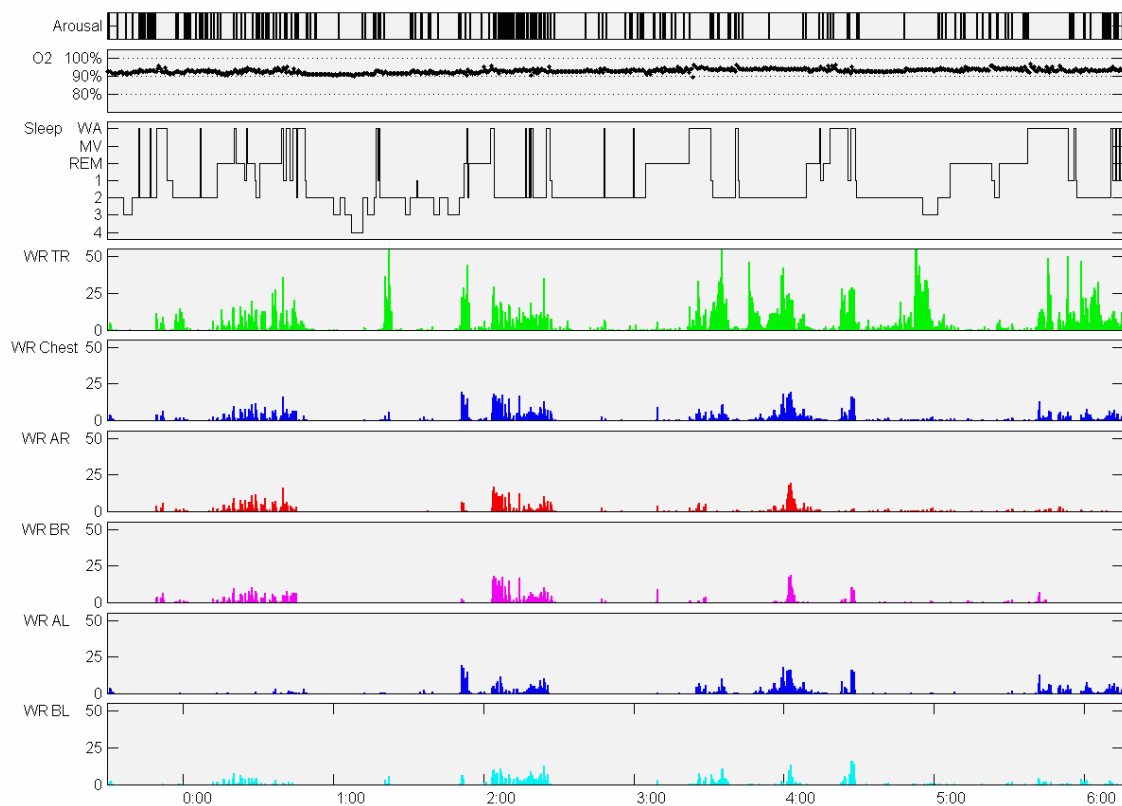
Die Aufzeichnung der Lungengeräusche erfolgte mit dem Gerät PulmoTrack 1010 (Karmel Medical Acoustic Technologies Ltd., Yokneam Illit, Israel). Dieses Gerät entspricht den Kriterien der CORSA [Earis JE, 2000]. Als Zeichen der bronchialen Obstruktion wird der Parameter Giemen (Wheezing) untersucht. Kontinuierlich über die Nacht werden alle Wheezing-Ereignisse mittels 5 piezoelektrischer Schallaufnehmer aufgezeichnet und die Ereignisse auf der Festplatte gespeichert. Zwei Sensoren des PulmoTrack wurden über dem 8. ICR in der Skapularlinie und zwei weitere über dem 5. ICR in der mittleren Axillarlinie befestigt. Ein Sensor wurde direkt am Hals über der Trachea fixiert. Zudem erfolgte die Aufzeichnung der Umgebungsgeräusche mit einem zusätzlichen Kondensator-Mikrophon. Alle 20 Minuten wurde für die Dauer von 30 Sekunden eine akustische Kontrollaufzeichnung auf allen 6 Kanälen vorgenommen. Die Detektion des Wheezing als Zeichen bronchialer Obstruktion erfolgte mit einer gewichteten Frequenzanalyse auf der Basis der Fast Fourier Transformation. Der „Wheeze Detection“-Algorithmus wurde von der Firma Karmel entwickelt und validiert und in zahlreichen Studien erfolgreich verwendet [Bentur L, 2000; Cossa G, 2001; Kharitonov SA, 2000b; Lim S, 1999; Shinaui B, 1999]. Die bronchialen Obstruktionen wurden mit der Wheezing rate (WR), der Wheezing time rate (WTR) und der Wheezing time (WT) beschrieben (siehe unter 3.4.2 Lungengeräuschauswertung).

### **3.3.2 Erfassung der polysomnographischen Daten**

Die Lungengeräusche wurden im schlafmedizinischen Labor aufgezeichnet, da gleichzeitig eine polysomnographische Messung vorgenommen wurde. Dabei wurden ein EEG (Ableitung A2-C3 und A1-C4), ein EMG, ein EOG und ein EKG abgeleitet. Zur induktionsplethysmographischen Messung der Atemexkursionen

wurden je ein Thorax- und Abdomengurt verwendet, zur Messung des Atemflusses ein Thermistor an Mund und Nase befestigt. Über ein am Finger angelegtes Pulsoxymeter wurden die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen der Schlafparameter und der Bronchialobstruktionen wurden zeitlich synchronisiert.

In Abb. 2 ist ein Beispiel der graphischen Darstellung der Kombination von Polysomnographie und Wheezingparametern zu finden.



**Abb. 2:** Kombination von Polysomnographie und Wheezingparametern  
 (O2 = Sauerstoffsättigung; Sleep = Schlafstadium (WA = wach, MV = Bewegung); WR = Wheezing Rate; TR = tracheal; Chest = thorakal, entspricht Zusammenfassung von AR, BR, AL und BL; AR = Axilla rechts; BR = basal rechts; AL = Axilla links; BL = basal links)

---

## 3.4 Auswertung

### 3.4.1 Schlafstadienklassifikation

Die Analyse der polysomnographischen Daten erfolgte durch das Personal des Schlaflabors gemäß den Ableitevorschriften von Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen A, 1968] und den internationalen Richtlinien der American Sleep Disorders Association [American Academy of Sleep Medicine, 2005; American Sleep Disorders Association, 1990]. Dabei wurden die Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST), der prozentuale Anteil des Leichtschlafes (NREM I und II), des Tiefschlafes (NREM III und IV) und des REM-Schlafs aus den klassifizierten Schlafstadien berechnet. Die Schlafarchitektur wurde graphisch als Hypnogramm dargestellt.

### 3.4.2 Lungengeräuschauswertung

Die Auswertung der Lungengeräusche erfolgte auf der Basis der Fast Fourier Transformation (FFT). Die bronchialen Obstruktionen wurden dabei mit folgenden Parametern beschrieben:

- Wheezing rate (WR): Die WR entspricht dem Anteil der erkannten typischen obstruktiven Nebengeräusche (Pfeifen, Giemen, Brummen) innerhalb der jeweiligen Atemphasen. Die WR wird vom Pulmotrack berechnet.
- Wheezing time rate (WTR): Die WTR entspricht dem Anteil der erkannten obstruktiven Nebengeräusche (Brummen, Giemen, Pfeifen) innerhalb von 30-Sekunden-Fenstern. Die WTR ist unabhängig von der Erkennung der Atemphasen. Sie wurde von uns nachträglich mit Hilfe der vom Pulmotrack erkannten Wheezing-Ereignisse berechnet. Ein ähnlicher Ansatz wird auch von anderen Arbeitsgruppen verwendet [Kharitonov SA, 2000b].
- Wheezing time (WT): Die WT entspricht der Zeit, für die der Anteil der Wheezing time rate (WTR) über 5% lag.

### **3.4.3 Statistische Datenanalyse**

Mit Excel 2000 für Windows® wurden die deskriptiven statistischen Daten berechnet.

Die T-Tests für gepaarte Stichproben für das Auftreten von bronchialen Obstruktionen sowie für die Verteilung der Schlafstadien wurden mittels SPSS für Windows® Version 10.0.5 berechnet.

Es wurde von einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  ausgegangen.

## 4 Ergebnisse

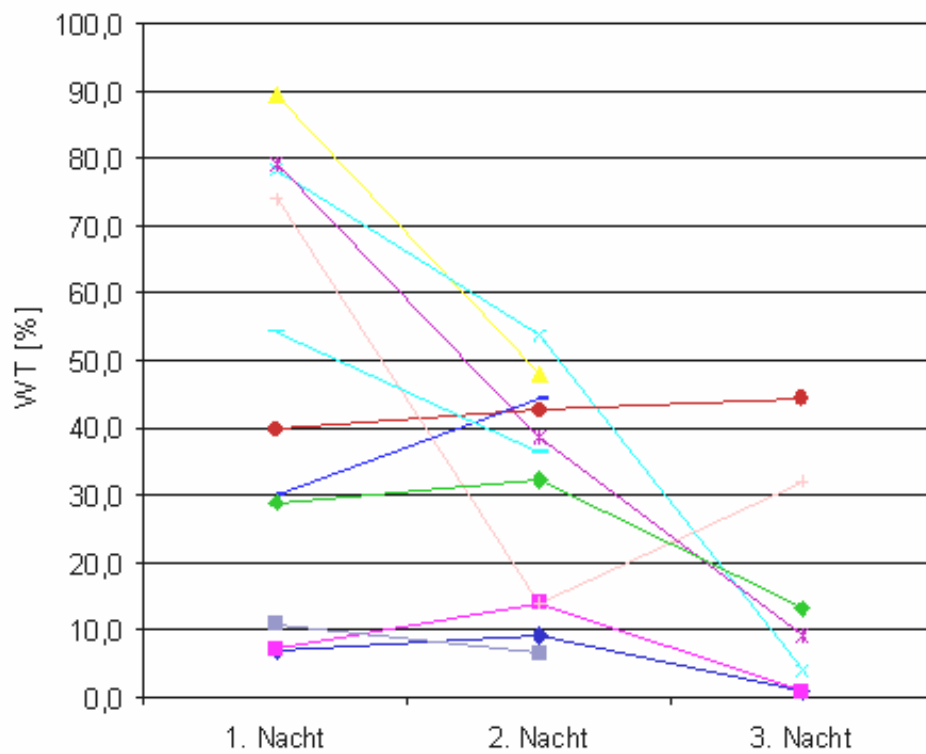
### 4.1 Auftreten von bronchialen Obstruktionen

Der Anteil der Wheezing time am Schlaf war unter Therapie mit Salmeterol in der 2. und 3. Nacht deutlich verringert (siehe Tabelle 3 und Abb. 3). Die Reduktion von der 1. zur 2. Nacht konnte als Tendenz erkannt werden ( $p=0,07$ ; T-Test für gepaarte Stichproben). In der 3. Nacht war der Anteil der Wheezing time am Schlaf im Vergleich zur ersten Nacht signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ; T-Test für gepaarte Stichproben).

Patient	WT (1. Nacht)	WT (2. Nacht)	WT (3. Nacht)
1	6,9 %	9,0 %	0,7 %
2	7,1 %	14,0 %	0,7 %
3	89,5 %	47,9 %	---
4	78,4 %	53,8 %	4,1 %
5	79,2 %	38,6 %	9,0 %
6	39,7 %	42,6 %	44,2 %
7	73,9 %	14,0 %	32,1 %
8	29,9 %	44,2 %	---
9	54,3 %	36,2 %	---
10	28,7 %	32,3 %	13,1 %
11	10,8 %	6,5 %	---
Mittelwerte	45 ± 31 %	30 ± 16 %	15 ± 16 %
T-Test		$p = 0,07$	$p < 0,05$

*Tabelle 3: Wheezing time (WT)*

*(%-Anteil am Schlaf mit p-Werten für den T-Test für gepaarte Stichproben, 1. Nacht ohne  $\beta$ -Mimetika-Therapie, 2. und 3. Nacht mit je 50  $\mu$ g Salmeterol)*



*Abb. 3: Wheezing time (WT) im Verlauf der 3 Nächte  
(1. Nacht: ohne Therapie; 2. und 3. Nacht: mit je 50 µg Salmeterol)*

In Abb. 4 sind exemplarisch die bronchialen Obstruktionen eines Patienten im Verlauf der 3 aufeinander folgenden Nächte dargestellt.

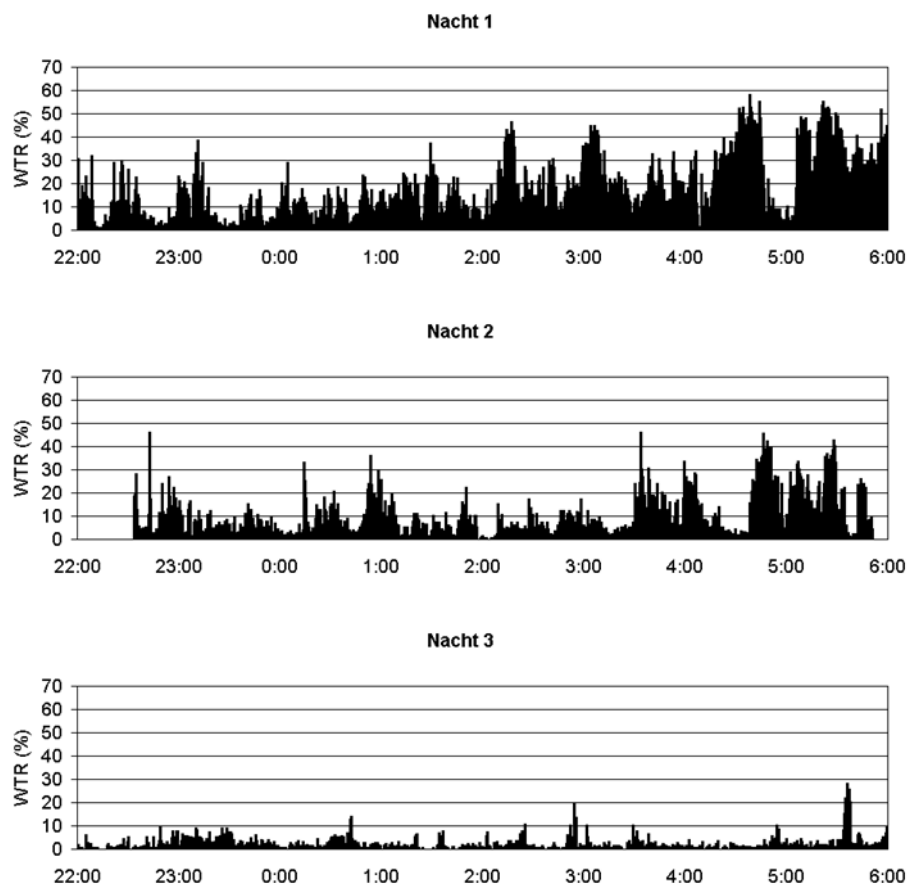


Abb. 4: Wheezing time rate (WTR) eines Patienten über die 3 Nächte  
(Nacht 1: ohne Therapie; Nacht 2 und 3: mit je 50 µg Salmeterol)

## 4.2 Daten der Polysomnographie

Die Schlafstruktur war bei allen Patienten in der ersten Nachtmessung deutlich gestört. Es zeigten sich Schlafstörungen in Form von häufigem Erwachen, mangelndem Tief- und REM-Schlaf. Die mittlere Schlafeffizienz für die erste Nacht betrug  $65 \pm 24$  % mit einer mittleren Total-Sleep-Time von  $290 \pm 99$  Minuten. Die mittlere Schlaflatenz betrug  $61 \pm 76$  Minuten und der mittlere Anteil der REM-Phasen  $16 \pm 6$  % (siehe Tabelle 4). Der Anteil der REM- und Tiefschlafphasen (NREM III / IV) nahm zu und der Anteil der Leichtschlafphasen (NREM I / II) ab. Der Anteil der Arousal-Zeiten am Schlaf (Anteil der 30 Sek-Zeitfenster, in denen Arousal auftraten) verringerte sich ebenfalls.

	<b>1. Nacht (n=11)</b>	<b>2. Nacht (n=11)</b>	<b>p</b>	<b>3. Nacht (n=7)</b>	<b>p</b>
Schlafeffizienz	$65 \pm 24$ %	$61 \pm 19$ %	n.s.	$68 \pm 11$ %	n.s.
Total Sleep Time (TST)	$290 \pm 99$ min	$274 \pm 96$ min	n.s.	$312 \pm 46$ min	n.s.
Schlaflatenz	$61 \pm 76$ min	$39 \pm 25$ min	n.s.	$51 \pm 35$ min	n.s.
Anteil NREM 1 2	$68 \pm 5$ %	$66 \pm 9$ %	n.s.	$61 \pm 13$ %	n.s.
Anteil NREM 3 4	$12 \pm 7$ %	$14 \pm 9$ %	n.s.	$17 \pm 6$ %	<0,05
Anteil der REM-Phasen	$16 \pm 6$ %	$18 \pm 10$ %	n.s.	$19 \pm 9$ %	n.s.
Anteil der Arousal-Zeiten	$37 \pm 18$ %	$29 \pm 13$ %	n.s.	$27 \pm 9$ %	n.s.

*Tabelle 4: Schlafdaten im Verlauf der 3 Nächte*

*(mit p-Werten für den T-Test für gepaarte Stichproben, 1. Nacht ohne  $\beta$ -Mimetika-Therapie, 2. und 3. Nacht mit je 50  $\mu$ g Salmeterol)*

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methode

In der vorliegenden Studie konnten 11 Patienten untersucht werden, die wegen zunehmender Bronchialobstruktion bei bekannter chronischer Atemwegserkrankung stationär aufgenommen worden waren. Um nächtliche Bronchialobstruktionen zu erfassen, wurde eine akustische Langzeitregistrierung der Atemgeräusche durchgeführt. Nur eine kontinuierliche Aufzeichnung der Atemgeräusche über einen längeren Messzeitraum kann eine adäquate Beurteilung der Atmung im Langzeitverlauf zulassen. Punktuelle Messungen sind vergleichbar ineffektiv wie punktuelle Blutdruckmessungen bei Antihypertensiva oder punktuelle EKG-Registrierungen bei Antiarrhythmika. Ebenso ungeeignet ist die Befragung der Patienten selbst zum Ausmaß ihrer Bronchialobstruktionen, da sich nur eine geringe Übereinstimmung mit der Realität ergibt [Falconer A, 1993].

Nächtlich durchgeführte Lungenfunktionsmessungen bzw. Peak-Flow-Meter-Messungen sind zudem nicht aussagekräftig, da sie unter einem anderen Vigilanzniveau durchgeführt werden müssen. Um die Frage zu klären, ob nächtliche Bronchialobstruktionen die Schlafqualität verändern, wurde die akustische Langzeitregistrierung daher im schlafmedizinischen Labor durchgeführt. Es wurde neben der akustischen Langzeitregistrierung der Atemgeräusche zeitgleich auch eine kardiorespiratorische Polysomnographie bei den Patienten durchgeführt. Nur die gleichzeitige Langzeitregistrierung von Atemgeräuschen, Sauerstoffsättigung, Atemfluss (zur Objektivierung des respiratorischen Status), Elektroenzephalo-, Elektrokulo- und Elektromyogramm (zur Objektivierung des zentralnervösen Status) und Herzfrequenz (kardialer Status) lässt eine Beurteilung der pathophysiologischen und zeitlichen Zusammenhänge zwischen Bronchialobstruktionen, zentralnervöser Störung und Schlaf zu.

Bislang wurden noch keine Untersuchungen dieser Art durchgeführt. Von den 11 Patienten der vorliegenden Studie brachen 4 nach der 2. Nacht ab. Dies lag aber nicht an der zusätzlichen Verkabelung des PulmoTrack, sondern an der

---

„normalen“ Polysomnographie in Verbindung mit Raumangst in den Schlaflaborkabinen. Dieses Phänomen ist nicht verwunderlich, da die Patienten durch die Exazerbation ihrer COPD / ihres Asthma bereits obstruktiv waren. In einer solchen Situation kann ein zusätzliches Engegefühl, beispielsweise durch einen kleinen Raum, das persönliche Empfinden weiter beeinträchtigen. Aufgrund dieser Problematik und des hohen technischen Aufwands konnte nur eine kleine Patientengruppe untersucht werden.

Eine weitere Optimierung ließe sich erreichen, wenn das Gerät so konzipiert wird, dass es sich auch für Messungen in der häuslichen Umgebung des Patienten eignet. Dann ist es nicht nur für den Patienten angenehmer, sondern es führt auch wegen der Vermeidung eines stationären Aufenthalts zu einer Reduktion der Kosten im Gesundheitssystem. Ebenso könnte die Aufzeichnung der nächtlichen Bronchialobstruktionen ggf. lebensbedrohliche Zustände erkennen und somit eine frühzeitige Intervention ermöglichen.

Ebenso sollte bei der Auswertung der Lungengeräusche nicht nur Giemen/Wheezing als Parameter verwendet werden. Giemen ist ein Zeichen bronchialer Obstruktion, lässt jedoch keinen eindeutigen Schluss auf den Schweregrad der bronchialen Obstruktion zu. Gerade Patienten mit COPD können in der Phase einer Exazerbation eine so genannte „silent lung“ haben. In diesen Fällen tritt also trotz massiver Obstruktion kein Wheezing auf, was dann bei der Auswertung der Lungengeräusche zu einer Fehleinschätzung führt. Die Analyse weiterer Parameter wie beispielsweise Husten, Tachypnoe, Veränderungen der Geräuschintensität oder des Frequenzmusters könnte in solchen Fällen hilfreich sein.

---

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Patienten mit am Tage nachweisbaren Bronchialobstruktionen auch nachts Giemen hatten. Es konnte bei allen Patienten Giemen als Zeichen bronchialer Obstruktionen in unterschiedlicher Ausprägung gefunden werden. Konsekutiv war die Schlafqualität reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien berichtet [Kiyokawa H, 1999; Koehler U, 2000; Rietveld S, 1999].

Bei der vorliegenden Studie konnte unter der Therapie mit dem langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetikum Salmeterol eine Reduktion des Giemens festgestellt werden. Die Wheezing-time, also die Zeit mit bronchialer Obstruktion, konnte unter Therapie mit Salmeterol signifikant gesenkt werden. Diese Ergebnisse korrelieren mit bisherigen Studien, in denen für Salmeterol eine Verringerung asthmatischer Symptome und nächtlichen Erwachens festgestellt wurde [Kraft M, 1997; Wiegand L, 1999]. Einschränkend muss aber darauf hingewiesen werden, dass in diesen Studien lediglich Fragebögen bzw. nächtliche Spirometriemessungen benutzt wurden, eine kontinuierliche Messung der bronchialen Obstruktionen erfolgte nicht.

Eine effektive antiobstruktive Therapie sollte die tageszeitlichen Variationen berücksichtigen. Das Ziel bei der Therapie von Asthma bronchiale / COPD muss es sein, vor allem auch die nächtlichen Atemwegsobstruktionen zu verhindern. Es ist daher sinnvoll, die Therapie so anzupassen, dass sie sich unter Berücksichtigung der Pathomechanismen an den tageszeitlichen Variationen des Atemwegsquerschnitts orientiert. Dies gilt sowohl für Beta-2-Sympathomimetika wie auch für Kortikosteroide und Theophyllin-Präparate. In diesem Zusammenhang kann die kontinuierliche Aufzeichnung der bronchialen Obstruktionen des Patienten zu einer Verbesserung des respiratorischen Status führen, da die Medikamente entsprechend der individuellen Rhythmik der Obstruktionen angepasst werden können [Bentur L, 2003; Kharitonov SA, 2000a].

Wären in der vorliegenden Studie nur punktuelle Messungen der Lungenfunktion oder des PEF durchgeführt worden, wäre es wegen der deutlichen Variation der bronchialen Obstruktionen zu einer Fehleinschätzung

---

derselben gekommen. Daher bestätigt die vorliegende Studie zum einen den Sinn einer kontinuierlichen Aufzeichnung der Lungengeräusche, zum anderen verdeutlicht sie den Benefit, den Patienten von einer antiobstruktiven Therapie haben. Mit dieser Methode kann das Ausmaß der bronchialen Obstruktionen und die individuelle Rhythmik des einzelnen Patienten objektiv und nicht-invasiv gemessen werden.

Zudem zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Arousalreaktionen und Wheezing. Dies steht möglicherweise in Zusammenhang mit der gleichzeitig auftretenden Hypoxämie [Cormick W, 1986; Fleetham J, 1982]. Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass die Arousalreaktionen unter Therapie leicht abnahmen und dass der Anteil an Tiefschlaf signifikant anstieg. Der erhöhte Tiefschlafanteil lässt somit eine Verbesserung der psychophysiologischen Befindlichkeit am Tage erwarten [Ketelaars CA, 1996; Stores G, 1998].

Einschränkend muss man bei der vorliegenden Studie berücksichtigen, dass die Daten an einer kleinen inhomogenen Patientengruppe gewonnen wurden. Zudem brachen 4 der 11 Patienten die Studie bereits vorzeitig ab, was möglicherweise einen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse hat. Es sollte daher das Ziel sein, an einem größeren homogenen Patientenkollektiv prospektiv randomisiert die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu bestätigen. Langfristige Zielsetzung sollte es zudem sein, ein miniaturisiertes Gerät zu entwickeln, mit dem man bei Patienten mit Asthma oder COPD bronchiale Obstruktionen auch ambulant registrieren kann. Das noninvasive Langzeitmonitoring hat vor allem drei entscheidende Vorteile:

1. Möglichkeit der Messung in der häuslichen Umgebung
2. Einsatz zur Therapieverlaufskontrolle
3. Frühzeitige Detektion und Analyse bronchialer Obstruktionen  
(insbesondere in der Pädiatrie)

## 6 Zusammenfassung

Viele Patienten mit akuten und chronischen Atemwegserkrankungen leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Diese Symptome sind nach heutiger Auffassung am ehesten bedingt durch im Schlaf auftretende bronchiale Obstruktionen. Inhalative langwirksame  $\beta$ -Mimetika sind ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die lang anhaltende Bronchodilatation wird insbesondere zur Kupierung nächtlicher Atemwegsbeschwerden geschätzt. In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob mittels akustischer Aufzeichnung ein Effekt von langwirksamen  $\beta$ -Mimetika auf bronchiale Obstruktionen sowie die Schlafqualität im Therapieverlauf nachweisbar ist.

In der vorliegenden Studie wurden 11 Patienten (8 Männer und 3 Frauen) mit exazerbierter obstruktiver Atemwegserkrankung (6 COPD, 5 Asthma bronchiale) und Giemen bei Aufnahme untersucht. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $53 \pm 11$  Jahren (Bereich von 32 bis 68 Jahre). Die FEV1-Werte waren im Mittel deutlich erniedrigt ( $58,7 \pm 21,6\%$ ). Die prospektive Untersuchung wurde in 3 aufeinander folgenden Nächten mittels Polysomnographie und einer gleichzeitigen akustischen Aufzeichnung der Lungengeräusche mittels PulmoTrack durchgeführt. Nach einer ersten nächtlichen Langzeitregistrierung ohne Therapie mit  $\beta$ -Mimetika wurden 2 Therapienächte mit Inhalation von je  $50 \mu\text{g}$  Salmeterol angeschlossen.

Nächtliche Bronchialobstruktionen konnten bei allen 11 Patienten erfasst werden. Es wurde eine deutliche Reduktion der Wheezing time in der 2. und 3. Nacht unter Therapie festgestellt ( $p=0,07$  bzw.  $p<0,05$ ). Bei allen Patienten war in der 1. Nacht eine gestörte Schlafstruktur in Form von mehrfachem Erwachen sowie mangelndem Tief- und REM-Schlaf erkennbar (Tiefschlaf  $12 \pm 7\%$ , REM-Schlaf  $16 \pm 6\%$ ). Eine tendenzielle Verbesserung der Schlafqualität unter Therapie zeichnete sich ab ( $p<0,05$  für den Anteil an Tiefschlaf).

Das in dieser Studie durchgeführte Langzeitmonitoring der Atemgeräusche ist ein sinnvolles und effizientes Verfahren zur Objektivierung von bronchialen Obstruktionen. Der Einfluss der gestörten Atmung in Form von Obstruktionen auf den Schlaf wurde dargestellt, ebenso eine Verbesserung der Schlafqualität durch die Anwendung von langwirksamen  $\beta$ -Mimetika. Mit einer für den klinischen Alltag weiter verbesserten Gerätetechnik kann es künftig auch zur leichteren und objektiven Beurteilung der antiobstruktiven Therapieeffizienz bei Patienten mit COPD oder Asthma bronchiale dienen.

---

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders 2<sup>nd</sup> ed.: Diagnostic and Coding Manual, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 2 American Sleep Disorders Association: ICSD-International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, Kansas: Allen Press, 1990
- 3 Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C: Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303: 263-267
- 4 Barnes PJ: Circadian variation in airway function. *Am J Med* 1985; 79: 5-9
- 5 Baughman RP, Loudon RG: Lung sound analysis for continuous evaluation of airflow obstruction in asthma. *Chest* 1985; 88: 364-368
- 6 Beck R, Bentur L, Irving CS, Gavriely N, KMAT Clinical Coordinators: Acoustic nocturnal monitoring of pediatric patients - Methods and practice. *Somnologie* 1999; 53-53
- 7 Behera D, Jindal SK: Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100: 385-388
- 8 Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasnin G, Berger I, Irving CS, Gavriely N: Adenosine bronchial provocation in infantile chronic cough - a study with automatic wheeze detection. *Eur Respir J* 2000; 16: 484s-484s
- 9 Bentur L, Beck R, Shinawi M, Naveh T, Gavriely N: Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy. *Eur Respir J* 2003; 21: 621-626
- 10 Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C: An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821
- 11 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK: Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303
- 12 Connolly CK: Diurnal rhythms in airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 357-366
- 13 Cooper R: Sleep, London: Chapman & Hall Medical, 1994
- 14 Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA: Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986; 41: 846-854

- 15 Cossa G, Plowman L, McGarvey L, Rogers P, Laks L, Godfrey S, Breslin ABX, Lim S: Continuous, all-night monitoring of breath sounds and polysomnography in patients with nocturnal asthma: relationship of nocturnal wheezing to arousals. *Respirology* 2001; 6: A49-A49
- 16 Earis JE, Sovijärvi ARA, Vanderschoot J: European Respiratory Society Task Force Report: Computerized Respiratory sounds analysis (CORSA): recommend standards for terms and techniques. *Eur Respir J* 2000; 10: 585-649
- 17 Falconer A, Oldman C, Helms P: Poor agreement between reported and recorded nocturnal cough in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 209-211
- 18 Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M: Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 429-433
- 19 Gavriely N, Grotberg JB: Flow limitation and wheezes in a constant flow and volume lung preparation. *J Appl Physiol* 1988; 64: 17-20
- 20 Gavriely N, Palti Y, Alroy G, Grotberg JB: Measurement and theory of wheezing breath sounds. *J Appl Physiol* 1984; 57: 481-492
- 21 Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB: Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2251-2261
- 22 Grotberg JB, Gavriely N: Flutter in collapsible tubes: a theoretical model of wheezes. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2262-2273
- 23 Hansel TT, Barnes PJ: Tiotropium bromide: a novel once-daily anticholinergic bronchodilator for the treatment of COPD. *Drugs Today (Barc )* 2002; 38: 585-600
- 24 Hetzel MR, Clark TJ: Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738
- 25 Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF: Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 39-43
- 26 Kharitonov SA, Kelly C, Godfrey S, Barnes PJ: Continuous, all-night monitoring of breath sounds in stable mild and moderate adult asthmatics on different treatments is feasible and reproducible. *Eur Respir J* 2000a; 16: 534s-535s
- 27 Kharitonov SA, Kelly C, Montuschi P, Godfrey S, Chung KF, Barnes PJ: Continuous, daytime, automatic wheeze monitoring: a new objective, effort

- independent assessment of symptoms and airflow limitation in difficult and severe asthmatics. *Eur Respir J* 2000b; 16: 534s-535s
- 28 Kiyokawa H, Yonemaru M, Horie S, Kasuga I, Ichinose Y, Toyama K: Detection of nocturnal wheezing in bronchial asthma using intermittent sleep tracheal sounds recording. *Respirology* 1999; 4: 37-45
- 29 Koehler U, Gross V, Grote L, Jerrentrup A, Conradt R, Peter JH, von Wichert P: Nächtliche Bronchialobstruktion, Schlaf und Vigilanz - besteht eine Interaktion? *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 950-953
- 30 Konietzko N, Fabel H: *Weißbuch Lunge*, Stuttgart, New York: Thieme, 2000
- 31 Kraft M, Wenzel SE, Bettinger CM, Martin RJ: The effect of salmeterol on nocturnal symptoms, airway function, and inflammation in asthma. *Chest* 1997; 111: 1249-1254
- 32 Laennec R: *De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic de maladies des poumons et du coer.*, 1819
- 33 Leuenberger P, Schwartz J, ckermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M, .: Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-1228
- 34 Lim S, Gavriely N, Irving CS, Chung KF, Barnes PJ: Quantitative documentation of wheezes in asthma clinics using an automatic wheeze quantification device. *Eur Respir J* 1999; 14: 147s-148s
- 35 Lorenz J: *Checkliste XXL Pneumologie*, Stuttgart, New York: Thieme, 2003
- 36 Mahler DA: The effect of inhaled beta2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S298-S303
- 37 Marini JJ, Pierson DJ, Hudson LD, Lakshminarayan S: The significance of wheezing in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1069-1072
- 38 Matthys H, Seeger W: *Klinische Pneumologie*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1998
- 39 McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ: Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 227-232

- 
- 40 Meltzer EO: The role of the immune system in the pathogenesis of asthma and an overview of the diagnosis, classification, and current approach to treating the disease. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 8-13
  - 41 Pasterkamp H, Tal A, Leahy F, Fenton R, Chernick V: The effect of anticholinergic treatment on postexertional wheezing in asthma studied by phonopneumography and spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 16-21
  - 42 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276
  - 43 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV: Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953
  - 44 Postma DS, Keyzer JJ, Koeter GH, Sluiter HJ, De Vries K: Influence of the parasympathetic and sympathetic nervous system on nocturnal bronchial obstruction. *Clin Sci (Colch )* 1985; 69: 251-258
  - 45 Rechtschaffen A, Kales A: Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stage of human subjects, Washington, DC: Public Health Service, 1968
  - 46 Reinberg A, Smolensky MH, D'Alonzo GE, McGovern JP: Chronobiology and asthma. III. Timing corticotherapy to biological rhythms to optimize treatment goals. *J Asthma* 1988; 25: 219-248
  - 47 Report of an expert committee: Definition and Diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. WHO Techn Rep Ser 1961; 213: 14-19
  - 48 Rietveld S, Oud M, Rijssenbeek-Nouwens LH, Vaghi D, Dooijes EH: Characteristics and diagnostic significance of spontaneous wheezing in children with asthma: results of continuous in vivo sound recording. *J Asthma* 1999; 36: 351-358
  - 49 Schaberg T: Pneumokokkenschutzimpfung. *Pneumologie* 2001; 55: 543-545
  - 50 Shim H, Williams H: Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med* 1983; 143: 890-892

- 
- 51 Shinaui, B., Beck, R., Bentur, L., Irving, C. S., and Gavriely, N.: Acoustic bronchial provocation tests in asthmatic children. <[11] Journal Name> 1999; 55-55
  - 52 Smolensky MH, Barnes PJ, Reinberg A, McGovern JP: Chronobiology and asthma. I. Day-night differences in bronchial patency and dyspnea and circadian rhythm dependencies. *J Asthma* 1986; 23: 321-343
  - 53 Soutar CA, Costello J, Ijaduola O, Turner-Warwick M: Nocturnal and morning asthma. Relationship to plasma corticosteroids and response to cortisol infusion. *Thorax* 1975; 30: 436-440
  - 54 Stores G, Ellis AJ, Wiggs L, Crawford C, Thomson A: Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. *Arch Dis Child* 1998; 78: 413-419
  - 55 Turner-Warwick M: Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988; 85: 6-8
  - 56 Ukena D, Sybrecht GW: *Innere Medizin*, Stuttgart, New York: Thieme, 1999
  - 57 Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K: Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823
  - 58 Werner HA: Status asthmaticus in children: a review. *Chest* 2001; 119: 1913-1929
  - 59 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Morr H, Nolte D, Rabe K, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H: Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52: 591-601
  - 60 Wiegand L, Mende CN, Zaidel G, Zwillich CW, Petrocella VJ, Yancey SW, Rickard KA: Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. *Chest* 1999; 115: 1525-1532
  - 61 Worth H, Buhl R, Cegla U, Crie CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Meister R, Nowak D, Petro W, Rabe KF, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R: Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704-738

---

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 : Altersverteilung der 11 Patienten</i>	21
<i>Abb. 2 : Kombination von Polysomnographie und Wheezingparametern</i>	23
<i>Abb. 3 : Wheezing time (WT) im Verlauf der 3 Nächte</i>	27
<i>Abb. 4 : Wheezing time rate (WTR) eines Patienten über die 3 Nächte</i>	28

---

## 8.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 : Patientenkollektiv und FEV<sub>1</sub>-Werte</i>	19
<i>Tabelle 2 : Antiobstruktive Medikation</i>	20
<i>Tabelle 3 : Wheezing time (WT)</i>	26
<i>Tabelle 4 : Schlafdaten im Verlauf der 3 Nächte</i>	29

---

### 8.3 Abkürzungsverzeichnis

AL = Mikrofon Axilla links

AR = Mikrofon Axilla rechts

BL = Mikrofon basal links

BR = Mikrofon basal rechts

CO = Kohlenmonoxid

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

EEG = Elektroenzephalogramm

EKG = Elektrokardiogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektrookulogramm

FEV<sub>1</sub> = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ICR = Interkostalraum

ICSD = International Classification of Sleep Disorders

IgE = Immunglobulin E

NREM = Non REM

PEF = Peak Expiratory Flow

REM = Rapid Eye Movement

SaO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung im Blut

Std.abw. = Standardabweichung

TR = Mikrofon Trachea

TST = Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit

WHO = World Health Organization

WR = Wheezing Rate

WT = Wheezing Time

WTR = Wheezing Time Rate

---

## 8.4 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Herpertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Koehler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Lill, Lippert, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martini, Mannheim, Massarrat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Riße, Rodeck, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Ziegler, Zielke

## **8.5 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Ulrich Koehler, der mir diese Promotion ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. von Wichert, bei dem ich meine internistische Ausbildung beginnen durfte.

Herrn Prof. Dr. Vogelmeier danke ich für die weitere internistische Ausbildung mit dem Abschluss als Fachärztin für Innere Medizin.

Herrn Volker Gross gilt mein Dank für die technische und praktische Betreuung bei der Durchführung der Studie.

Herrn Diplom-Psychologen Werner Cassel danke ich für die Hilfe bei der statistischen Berechnung.

Außerdem danke ich den MTA's des schlafmedizinischen Labors sowie den studentischen Hilfskräften für die Unterstützung bei der vorliegenden Studie, insbesondere bei der Auswertung der Polysomnographien.