

Aus der Asthma- und Allergieklinik der Hochgebirgsklinik
(Chefarzt Dr. med. Chr. Virchow) Davos-Wolfgang, Schweiz.

EIN EINFACHER UND REGISTRIERBARER INHALATIVER PROVOKATIONSTEST

Von

M. DEBELIC

I. EINFÜHRUNG

Sowohl für die kausale Therapie als auch für die Prognose eines Asthma bronchiale ist es von entscheidender Bedeutung, die Ursache der Krankheit zu ermitteln. Besonders wenn eine exogen-allergische Pathogenese beim Asthma bronchiale vermutet wird, ist eine genaue Erforschung und Klärung der hinweisenden oder verdächtigen allergischen Zeichen erforderlich. Die Diagnose eines exogen-allergischen Asthma bronchiale erfolgt nach folgenden drei klinischen Kriterien (*Grone-meyer 1961, 1966, Werner 1967a*):

1. Spezielle allergologische Anamnese und hinweisende Untersuchungsergebnisse (Eosinophilie, Schockfragmente, etc.);
2. Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung, d.h. einer Antikörperbildung durch direkte und indirekte Hautproben;
3. Nachweis der klinischen Aktualität und Pathogenität des verdächtigen Allergens durch natürliche Exposition und Karenz, bzw. durch Provokationsproben.

Die Anamnese ergibt leider oft-insbesondere bei polyvalenter Allergie oder ubiquitären Antigenen – keine sicheren Anhaltspunkte für exogenallergische Einflüsse. Auch kutane Antigenanalyse kann positive Reaktionen erbringen, ohne dass dieser Antikörpernachweis mit der kausalen Pathogenität des

Antigens identisch ist. Denn positive Hautreaktionen können (*Rackemann* 1931) sowohl Ausdruck gegenwärtiger als auch vergangener (nach *Hansen* 1957 inveterierter) oder zukünftiger Überempfindlichkeit sein. Es kann sich also um eine klinisch nicht aktuelle, latente Allergie (*Salén & Juhlin-Dannfelt* 1935) oder „non clinical allergy“ (*Tuft* 1949) handeln. Die Aktualität eines Antigens kann leider oft wegen vieler zusätzlicher Umweltfaktoren wie unspezifischen, physiko-chemischen Reizen (*Tiffeneau* 1955, *Ulmer* 1966), atmosphärischen und klimatischen Einflüssen (*Dahl* 1965, *Zuidema* 1967), wegen Tagesschwankungen des Bronchiallumens (*Wyss & Wilbrandt* 1945, *Zuidema & van Essel* 1965), wegen kontinuierlicher Antigenexposition (*Tiffeneau* 1960) und aus anderen Gründen weder mit der Expositions- noch der Karenzprobe geklärt werden. Dann bleibt der inhalative Provokationstest die einzige Methode, um die klinische Bedeutung des verdächtigen Allergens zu beweisen.

Nach der Kontaktregel (*Hansen* 1957) ist der Invasionsweg eines Antigens für die klinische Symptomauslösung entscheidend. Dementsprechend sollte für die zu testende Reproduktion asthmatischer Beschwerden eine inhalative Provokation vorgenommen werden. Die Bronchialteste sah man bis vor 15 Jahren als gefährlich und nicht zumutbar an (*Hansel* 1953, *Kämmerer & Michel* 1956, *Coleman & Shure* 1957). Als Erster hat *Blackley* 1873 im Selbstversuch durch Inhalation von Pollen und Schimmelpilzen eine starke bronchiale Reaktion erzeugt. Erst in den 30iger Jahren wurden dann unter Betonung der Gefahren die inhalativen Bronchialteste wieder aufgenommen, wobei die Bewertung nach dem subjektiven Befinden des Probanden sowie dem objektiven Lungenbefund erfolgte (*Peipers* 1931, *Hofbauer* 1932, *Samter* 1933, *Stevens* 1934, *Urbach* 1935, *Harris* 1941, *Coll-dahl* 1952). Später wurde die Änderung der Vitalkapazität nach der Inhalation von Allergenextrakten als Massstab der Atemwegsreaktion genommen (*Lowell & Schiller* 1947, 1948). Mit der Registrierung der Vitalkapazität folgten dann andere Autoren (*Herxheimer* 1949, 1951a, 1951b, *Rubitsky et al.*

1949, *Herschfus et al.* 1951, *Ten Cate & Orie* 1953, *van Geuns* 1956a, 1956b, *Abdel-Maguid* 1957, *Booy-Noord et al.* 1957, *Brinkmann & Burger* 1957 u. a.). Die Entwicklung der Lungenfunktionsdiagnostik und Gasanalysen hat schliesslich auch Untersuchungen von recht differenzierten Atemwerten und Stoffwechselgrössen bei provoziertem Asthma bronchiale angeregt (*Schleinzer* 1949, 1950, 1951, *Arner et al.* 1950, *Hansen* 1952, *Colldahl & Lundin* 1952, *Scherrer et al.* 1956, *Bernstein et al.* 1964). Diese zweifellos genauen Methoden erfordern aber einen grossen apparativen Aufwand, Eingriffe am Probanden und längere Untersuchungszeiten. Sie eignen sich daher nicht für die tägliche klinische Routineprüfung. In den letzten Jahren hat man infolgedessen immer mehr mit relativ einfachen Methoden gearbeitet. Es hat sich gezeigt, dass für die klinische Praxis die Registrierung von nur einer Atemgrösse genügt, um die künstlich ausgelöste, funktionelle Bronchiolostenose zu erfassen. Die Vitalkapazität alleine (ohne den Zeitfaktor) eignet sich nicht dazu, aus Gründen, die *Gronemeyer & Fuchs* (1959) eingehend erörtern. Von vielen Autoren ist die Bestimmung der absoluten Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$) allein (*Citron et al.* 1958, *Itkin et al.* 1963, *Titaut et al.* 1965 u. a.) oder in Verbindung mit anderen Werten (*Duchaine & Spapen* 1959, *Beumer* 1964, *Schindl* 1965, *Ado et al.* 1965) erprobt und empfohlen worden.

Gronemeyer & Fuchs (1956, 1957, 1959) verwenden für den inhalativen Antigen-Pneumometrie-Test den Pneumometer nach *Wyss & Hadorn* (1952). Der Test ist einfach und schnell durchführbar, hängt aber vom Ablesen der Pneumometerwerte auf der Skala ab und ist nicht objektiv registrierbar. *Werner* (1967b) benutzt die Pneumotachographie (*Fleisch* 1925, *Halsreiter* 1959), um die Änderung der Strömungsgeschwindigkeit in den Luftwegen zu erfassen. Die von ihm angegebene Methode hat den Vorteil, dass die Mitarbeit des Patienten nicht benötigt wird und die Bronchiallage bei normaler Atmung unter physiologischen Verhältnissen erfasst wird, was nur noch bei der Ganzkörperplethysmographie der Fall ist (*Scherrer* 1966).

II. METHODIK

Wir selbst haben eine für die Klinik einfache, schnell auszuführende und wenig aufwendige, objektiv registrierbare Methode der provokativen Inhalationstestung erprobt. Die Messung der bronchialen Reaktion auf die verabreichte Antigen- oder Acetylcholin-Inhalation wird mit einem trockenen Spirometer (*Vitalograph*) (*Dawes & Garbe* 1965) vorgenommen. Nach maximaler Inspiration wird der Proband aufgefordert, eine forcierte Expiration, die so schnell und kraftig wie möglich erfolgen muss, durchzuführen, wobei die ganze Luft maximal ausgeatmet werden soll. Über einen Blasebalg und ein Schreibsystem wird auf einer matrizenähnlichen, genormten Karte, die sich auf einem Wagen – gleichzeitig mit dem Blasen – bewegt, eine entsprechende Kurve geschrieben. Die quadratische Karte ist senkrecht in Zeitbestände bis 6 Sekunden und waagrecht in Volumengrößen bis 6 Liter unterteilt. Aus der gewonnenen Kurve (forciertes expiratorisches Spirogramm) können folgende Werte abgelesen werden (Terminologie siehe *Gandevia & Hugh-Jones* 1957, *Kory et al.* 1963, *Comroe et al.* 1962, 1964):

1. Forcierte Vitalkapazität (FVC);
2. Absolute Sekundenkapazität oder forciertes Volumen in der ersten Sekunde ($FEV_{1,0}$);
3. Relative Sekundenkapazität in Prozentsen der Vitalkapazität ($FEV_{1,0}\%$);
4. Forcierte expiratorische Atemstromstärke (Flussrate) im Volumensegment zwischen 200 und 1200 ml ($FEF_{200-1200}$) (*Comroe et al.* 1962, 1964);
5. Forcierte mittlere expiratorische Atemstromstärke (Flussrate) in den beiden mittleren Volumenvierteln eines forcierten Expirogrammes (FMF) (*Leuallen & Fowler* 1955);
6. Indirekter Atemgrenzwert oder maximale willkürliche Ventilation (MVV);
7. Normale Vitalkapazität ist durch das zusätzliche Blasen ohne Kraftanstrengung und ohne Bewegung des Schreibwagens registrierbar.

Bei unseren Untersuchungen haben wir uns auf die Ermittlung der Werte 1, 2, 4 und 5 beschränkt. Sie sind alle durch einen einzigen Atemstoss zu gewinnen und werden aus einer Kurve direkt oder mittels zweier durchsichtiger Schablonen abgelesen. Der indirekte Atemgrenzwert kann (*Kennedy* 1953, *Cara* 1953) aus dem $FEV_{1,0}$ berechnet werden und stellt daher eine korrelierbare Grösse dar. Die normale Vitalkapazität haben wir anfangs bestimmt; es ergab sich jedoch, dass sie, verglichen mit der FCV, keine Abweichungen zeigt. Wir haben – da sie nur zur schnelleren Ermüdung des Probanden beiträgt – auf ihre Bestimmung später verzichtet. Die relative Sekundenkapazität ist bei den vergleichenden Messungen wertlos, da sie bei positivem Test durch gleichzeitige Verminderung der FVC und $FEV_{1,0}$ unverändert bleibt oder sogar ansteigen kann. Die technische Durchführung und die Messung einzelner Werte siehe bei *Garbe & McDonnell* (1964).

Das Vorgehen bei unseren Untersuchungen war folgendes:

1. Der Test wurde im beschwerdefreien Intervall durchgeführt. Streng wurde darauf geachtet, dass der Patient wenigstens 12 Stunden vorher keine Medikamente, insbesondere keine Broncholytika (auch nicht per inhalationem) bekam.
2. Nach kurzer Erläuterung und notfalls mehrmaliger Übung der einfachen Technik werden 2 bis 3 mal die Leerwerte bestimmt.
3. Dann folgt die Kontrollprobe, indem der Proband 1 ml der entsprechenden Extraktions- oder Verdünnungsfüssigkeit inhaliert (*Coca-* oder *Frugoni-*Lösung; 0,9 %iges NaCl; Aq. dest.); danach werden 4 Atemstösse in 5-minütigem Intervall registriert.
4. Die Antigen- oder Acetylcholin-Inhalation erfolgt zunächst ebenfalls in einer Menge von 1 ml und wird mittels eines Kompressors (mit Tröpfchengrösse von 1–2 Mikron) nur bei der Inspiration vernebelt. Die Registrierung der Atemstösse erfolgt 1 Minute nach Beendigung der Inhalation und dann alle 5 Minuten bis insgesamt 30 bis 40 Minuten. Bei Auftreten eines Bronchospasmus während der Inhalation wird diese vorzeitig abgebrochen und der Atemstoss durchgeführt. Zeigt sich kein Abfall, wird die Inhalation fortgesetzt. Falls nach Inhalation von 1,0 ml im Laufe von 15 Minuten kein Abfall der Werte auftritt, verabreichen wir in vedrächtigen Fällen noch 0,5 ml des Antigens und setzen die Messung fort.
5. Bei positiven Reaktionen haben wir nach 30 bis 40 Minuten – erforderlichenfalls auch eher – ein Broncholytikum inhalieren lassen, anschliessend noch einmal den Atemstoss kontrolliert und den Versuch beendet. Bei negativen Resultaten werden die Atemwerte weiter nach 2, 4, 6, 8 und in einigen Fällen nach 24 Stunden geprüft, um verzögerte und Spätreaktionen zu erfassen.
6. Gleichzeitig haben wir zu Vergleichszwecken bei unseren Untersuchungen die Pneumometerwerte nach *Wyss & Hadorn* (1952) gemessen und notiert, also den inhalativen Antigen-Pneumometrie-Test (IAPT nach *Gronemeyer & Fuchs* 1959) durchgeführt. – Jeder Proband wurde weiter nach subjektiven Atembeschwerden (Beklemmung, Kurzatmigkeit, Atemnot) und anderen Symptomen befragt. Den Brochialbefund haben wir ausserdem mit fortlaufender auskultatorischer Kontrolle erfasst.

Die Bewertung unserer Ergebnisse, gewonnen mit dem *Vitalograph*, haben wir, wie oben bereits erwähnt, nach den vier folgenden Grössen getroffen: FVC, FEV_{1.0}, FEF₂₀₀₋₁₂₀₀ und FMF. Alle Werte sind leicht und schnell ohne rechnerische Operationen abzulesen. Aufgrund klinischer Erfahrungen und in Übereinstimmung mit anderen Autoren (*Bernstein et al.* 1964) haben wir als signifikant positiv die Tests mit einem Abfall der obigen Grössen von mehr als 15 Prozent gegenüber den Leer- und Kontrollwerten gewertet. Dabei wird gefordert, dass von den 4 Werten wenigstens 3 einen Abfall über 15 Prozent zeigen. Abbildung 1 zeigt einen positiven, Abbildung 2 einen negativen Test.

An einem Tag wurden parallel 4 bis 5 Patienten in einer Gruppe jeweils nur

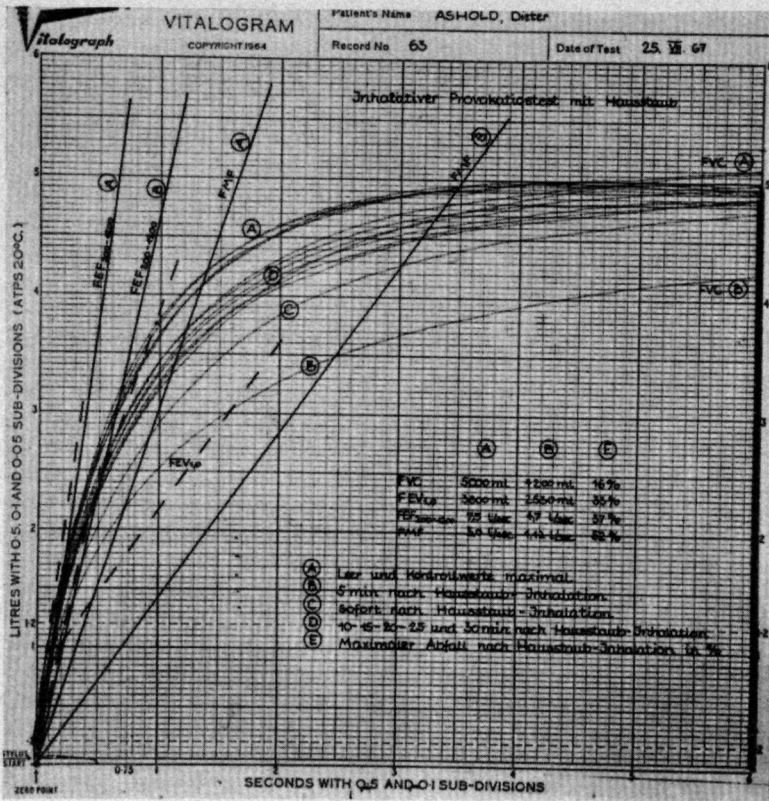


Abb. 1.

Positiver inhalativer Provokationstest mit Hausstaub-Extrakt.

mit einem Antigen examiniert, um die evtl. später auftretenden Reaktionen werten zu können (Fuchs & Gronemeyer 1959, Herxheimer 1952, van Geuns 1956c). Hinsichtlich der inhalativen Antigenkonzentration haben wir diese nach Gronemeyer & Fuchs (1959) in Anlehnung an die Hautreaktion gewählt. Es wurden sowohl kommerzielle als auch von uns hergestellte Extrakte verwendet. Die Acetylcholinchlorid-Inhalation wurde in 0,5 %iger und 1,0 %iger Konzentration vorgenommen.

III. ERGEBNISSE

Die inhalative Provokation wurde insgesamt 110 mal bei 78 Patienten mit allergischem Asthma bronchiale oder asthmoi-

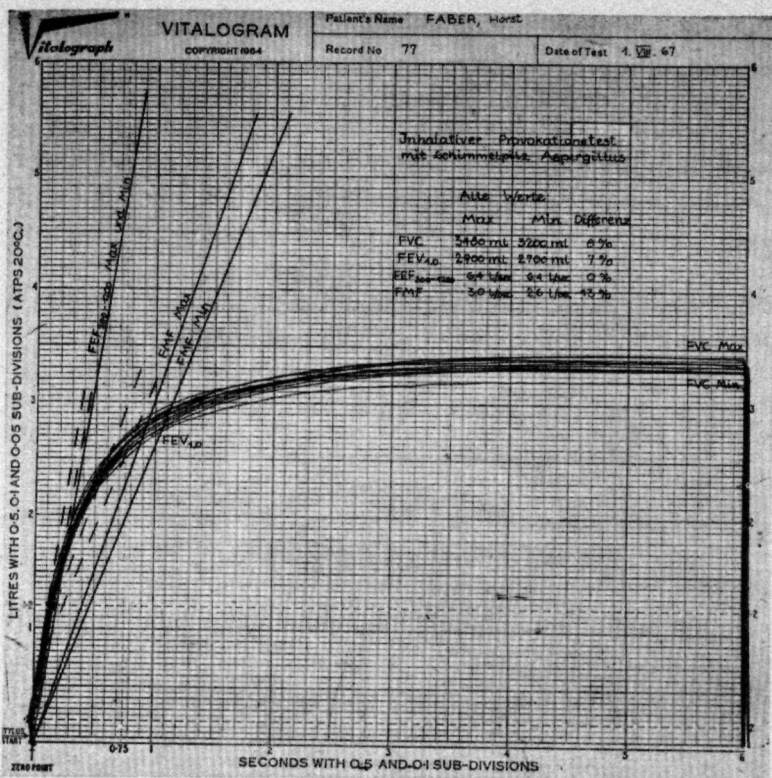


Abb. 2.

Negativer inhalativer Provokationstest mit Extrakt vom Schimmelpilz Aspergillus.

der Bronchitis durchgeführt. Es handelt sich um alle Altersgruppen (von 12 bis 63 Jahren) beider Geschlechter (66 Männer, 12 Frauen). Die Patienten hatten ihre asthmatischen Beschwerden in der Vorgeschichte verschieden lang (von 6 Monaten bis zu 25 Jahren). Die häufigste Indikation für die Durchführung des inhalativen Provokationstestes war eine positive Hautreaktion ohne oder mit fraglichem anamnestischen Bezug, also die Klärung der klinischen Aktualität der vorhandenen Sensibilisierung. Weiterhin interessierte die Bestätigung der Pathogenität des Antigens im Provokationstest bei der Indikationsstellung für die spezifische Desensibilisie-

rungsbehandlung. Den inhalativen Acetylcholintest haben wir bei Patienten mit vorwiegend chronisch-asthmoider Bronchitis durchgeführt, wo der Grad der bronchialen Irritabilität, d.h. der unspezifischen bronchomotorischen Erregbarkeit (*Tiffeneau* 1955) von Interesse war.

TABELLE 1

Übersicht der Untersuchungen mit inhalativem Provokationstest.

Geprüfter Stoff	Inhalative Provokation	positiv	negativ
Hausstaub	36	15	21
Pollen	17	14	3
Tierhaare	6	4	2
Federn	6	1	5
Schimmelpilze	2	0	2
Andere Inhalationsantigene	5	0	5
Inhalationsantigene Summe	72	34 (47,2%)	38 (52,8%)
Nahrungsmittel	2	1	1
Bakterien	10	5	5
Acetylcholin 0,5%	7	7	0
Acetylcholin 10%	19	17	2
Insgesamt	110	64 (58,2%)	46 (41,8%)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Wie daraus erkennbar, waren die Provokationsteste mit exogenen Inhalationsantigenen etwa zu gleichen Teilen positiv und negativ, ebenso die mit dem bakteriellen Mischextrakt. Die Acetylcholinteste fielen vorwiegend positiv aus. Um den Wert und die Aussagekraft der bronchialen Provokationsprüfung bei den inhalativen Antigenen zu beurteilen, haben wir in Tabelle 2 die Beziehung der Inhalationstestung zu den kutanen

Reaktionen und der Anamnese aufgestellt. Bei positiven Hautreaktionen mit anamnestischem Bezug (Gruppe A I) konnten wir im Bronchialtest in 78,2 Prozent die klinische Aktualität des Antigens bestätigen. Diese Zahl war in der Gruppe mit fraglicher Anamnese (A II) kleiner (68,7 Prozent). Bei fehlendem anamnestischen Bezug konnte nur in wenigen Fällen die Antigenbedeutung nachgewiesen werden. Durch negativen Ausfall des inhalativen Provokationstestes bei positivem Hauttest und bestätigtem sowie fraglichem anamnestischen Bezug (B I und B II) konnte die klinische Bedeutung des Antigens in 21,8 Prozent bzw. in 31,3 Prozent bei fehlendem anamnestischen Bezug (B III) in 84,9 Prozent der Fälle ausgeschlossen werden.

TABELLE 2

Beziehung des inhalativen Provokationstestes mit exogenen Inhalationsantigenen zu den kutanen Reaktionen und der Anamnese.

		I Kutane Reaktion pos. Anamnese pos.	II Kutane Reaktion pos. Anamnese fragl.	III Kutane Reaktion pos. Anamnese neg.
A	Inhalative Provokation pos. 34	18 (72,2 %)	11 (68,7 %)	5 (15,1 %)
B	Inhalative Provokation neg. 38	5 (21,8 %)	5 (31,3 %)	28 (84,9 %)
	Summe 72	23	16	33

Der Ausfall des Acetylcholintestes ist in Beziehung zu den anamnestischen Angaben des Patienten über Bronchospasmen durch unspezifische Umweltreize gestellt worden. Hier konnten wir vollständige Übereinstimmung feststellen.

Die gleichzeitige Bestimmung unserer spiographischen Werte einerseits, der Pneumometerwerte, des objektiven bronchialen Lungenbefundes und der subjektiven Beschwerden des Patienten andererseits, ermöglicht den gegenseitigen Ver-

gleich. Es geht daraus eine gute Übereinstimmung unserer Methode mit dem inhalativen Antigen-Pneumometrie-Test nach *Gronemeyer & Fuchs* (1959) hervor (Tabelle 3). Die positiven Teste stimmen 100-prozentig überein, die negativen in 87 Prozent der Fälle. Die subjektiven Angaben des Patienten entsprachen den spirografischen Resultaten bei positiven Testen in 85,7 Prozent der Fälle, bei negativen in 91,3 Prozent. Der auskultatorische Befund stimmte mit negativem Ausfall gut überein, bei positivem war er hingegen in 34,5 Prozent der Fälle negativ.

TABELLE 3

Vergleich unserer Provokationstest-Ergebnisse mit dem IAPT, den objektiven klinischen Symptomen und den subjektiven Beschwerden des Patienten.

	Pneumometerwerte IAPT		Objektive klinische Symptome		Subjektive Beschwerden	
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
Inhalative Provokation pos. 64	64 (100%)	0	42 (65,5 %)	22 (34,5 %)	56 (85,7 %)	8 (14,3 %)
Inhalative Provokation neg. 46	6 (13%)	40 (87%)	1 (2,1%)	45 (97,9%)	4 (8,7 %)	42 (91,3%)

Bei 59 (92,2 Prozent) Provokationen handelte es sich um eine Sofort- oder Frühreaktion, die ihr Maximum spätestens bis 30 Minuten nach Beginn der Antigeninhalation erreicht hat. Nur in 5 Fällen (7,8 Prozent) trat der signifikante Abfall der Lungenfunktionswerte später ein, in einem Fall nach 1 1/2 Stunden, in 4 Fällen nach 6 bis 8 Stunden. Einmal hat sich eine positive Sofortreaktion trotz broncholytischer Inhalation auf 6 Stunden ausgedehnt. Bei der Gesamtzahl von 110 inhalativen Provokationen haben wir in 3 Fällen stärker ausgeprägte spastische Reaktionen mit hochgradiger Atemnot und massivem auskultatorischen Befund erlebt, die ausser broncholytischer Inhalation auch intravenöse medikamentöse

Therapie erforderten; in 2 Fällen handelte es sich um Pollen-, in einem Fall um Ei-Provokationen bei starken Kutanreaktionen mit eindeutigen Bezug Anamnese.

IV. DISKUSSION

Im Gegensatz zu früheren Äusserungen hat sich in den letzten Jahren die Meinung durchgesetzt, dass die diagnostische Bedeutung der Bronchialteste die damit verbundenen Risiken völlig ausgeleicht (*Engström et al.* 1958, *Colldahl et al.* 1960, *Nilson & Kraude* 1960, *McAllen* 1961, VIth European Congress of Allergology, Stockholm 1965). Dazu hat die moderne Lungenfunktionsdiagnostik entscheidend beigetragen. Sie ermöglicht die Erfassung einer minimalen Verengung der Bronchiallumina, bevor stärkere subjektive und objektive Symptome auftreten.

Unsere Messungen mit dem *Vitalograph* ermöglichen durch einen Atemstoss gleichzeitig 4 verschiedene Grössen zu erfassen, was die Beurteilung der Resultate erleichtert. In fraglichen Fällen, wo ein oder auch zwei Werte keine signifikante Änderung zeigen, ermöglicht der Abfall anderer Grössen eine exakte Entscheidung. Die höchste Empfindlichkeit zeigte bei der Beurteilung der Spirogramme die FMF, welche gerade bei der Obstruktion der kleinen Atemwege eingeschränkt wird (*Leuallen & Fowler* 1955). Ebenfalls war die absolute Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$) ein zuverlässiges Kriterium. Die FEF im Abschnitt von 200–1200 ml zeigte bei hohen Werten der FVC im schwach positiven Test kaum eine Änderung. Im niedrigen Bereich dagegen kann sie grössere Unterschiede aufweisen, ohne dass der Test immer als positiv zu werten ist. Die FVC war nicht immer zuverlässig und ihre Werte sind am meisten von der Technik des Blasens abhängig. Abschliessend gesagt, ist eine objektive Beurteilung des Testes nur bei genauer Analyse und Gegenüberstellung aller Werte möglich (Abb. 3). Die Methode erfordert aktive Mitarbeit des Patienten und Einsatz des Prüfers, ergibt jedoch bei Erfüllung

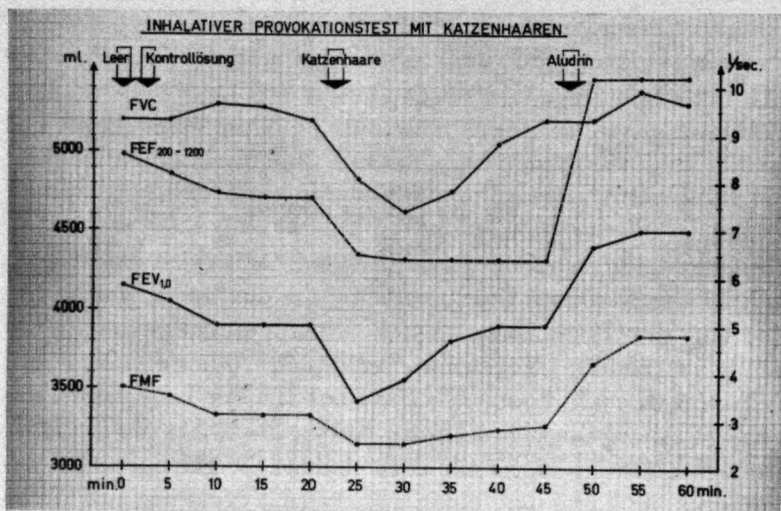


Abb. 3.

Positiver inhalativer Provokationstest mit Katzenhaaren. Im forcierten Exspiogramm signifikanter Abfall der 4 gemessenen Werte.

dieser Voraussetzungen sehr ausgewogene Werte und klare Ergebnisse.

Bei Analyse der mit der obigen Methode gewonnenen Resultate ergaben sich bei den Inhalationsantigenen in 47,2 Prozent positive Testergebnisse, was mit *Ten Cate & Orie* (1953), *van Geuns* (1956a) für Hausstaub, *Bernstein et al.* (1964) u.a. übereinstimmt. Im Vergleich zu *Gronemeyer & Fuchs* (1959), *Colldahl* (1952), *Schiller & Lowell* (1952) war der positive Anteil niedriger. Der Prozentsatz an „non clinical allergy“ (*Tuft* 1949) würde dann 52,8 betragen. Dieses Verhältnis ist bei einzelnen Antigenen verschieden; bei Pollen z.B. ist die klinisch nicht manifeste Allergie nur in 17 Prozent vorhanden. Bei Vergleich mit positiven Kutantestungen und bestätigter sowie fraglicher Anamnese war der Inhalationstest in einem wesentlich höheren Prozentsatz positiv; so entspricht diese Gruppe den Angaben bei *Gronemeyer & Fuchs* (1959). Bei negativer Anamnese konnte die Aktualität des Antigens in 84,9 Prozent verneint werden, woraus eine weit-

gehende Übereinstimmung der Anamnese mit dem Bronchialtest hervorgeht.

Vergleich unserer Provokationsresultate mit der IAPT-Methode nach *Gronemeyer & Fuchs* (1959) erbrachte bei positiven Ergebnissen eine vollständige Übereinstimmung. Einige im IAPT positive Fälle liessen bei uns jedoch einen signifikanten Abfall nicht nachweisen. Die Signifikanzstufe liegt bei uns allerdings 5 Prozent höher. Eine Parallelität zwischen unserem Provokationstest und einem objektiven, physikalischen Befund bestand bei negativen Testen. Bei positiven Ergebnissen war der auskultatorische Befund in 34,5 Prozent negativ. Daraus folgt, dass bei einer relativ grossen Zahl der Probanden der leichte Bronchospasmus funktionsmässig noch jenseits der Schwelle der klinischen Symptomatik erfasst wird. Wir können also im Falle der positiven Inhalationsteste die Ergebnisse von *Bernstein et al.* (1964) oder die von *Duchaine* (1966), der eine Übereinstimmung des klinisch spastischen Befundes und der objektiv registrierbaren Bronchialobstruktion von 95 Prozent fand, nicht bestätigen. Die niedrige Anzahl der klinisch spastischen Befunde dürfte aber für die Probanden einen Vorteil darstellen, indem der positive Ausfall bei 1/3 der Teste ohne Verschlimmerung des Auskultationsbefundes gewonnen wurde. Die subjektiven vom Patienten angegebenen Beschwerden korrelieren gut mit unseren registrierten spiographischen Ergebnissen. Bei kritischer Wertung der Angaben ist auf diese ein gewisser Verlass.

V. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Vorteile des beschriebenen inhalativen Provokationstestes können wir wie folgt zusammenfassen:

1. Einfache und praktische Durchführung des Testes ohne grossen Apparate-, Zeit- und Personalaufwand;
2. Die Ergebnisse werden objektiv registriert und können daher immer mit anderen verglichen werden. Sie sind schnell abzulesen und erfordern keine Berechnungen;

3. Aus einer Kurve sind mehrere Werte zu entnehmen, was die objektive Beurteilung erleichtert;
4. Die Methode ist empfindlich und erfasst schon kleine Variationen der Bronchiallumina, ohne dass dabei die Gefahr starker Reaktionen besteht;
5. Auch bei Einschränkung der Lungenfunktion sind die bronchialen Lumenschwankungen noch genau zu erfassen (Abb. 4 und 5);
6. Eine gleichzeitige Untersuchung mehrerer Personen (4 bis 6) ist möglich.

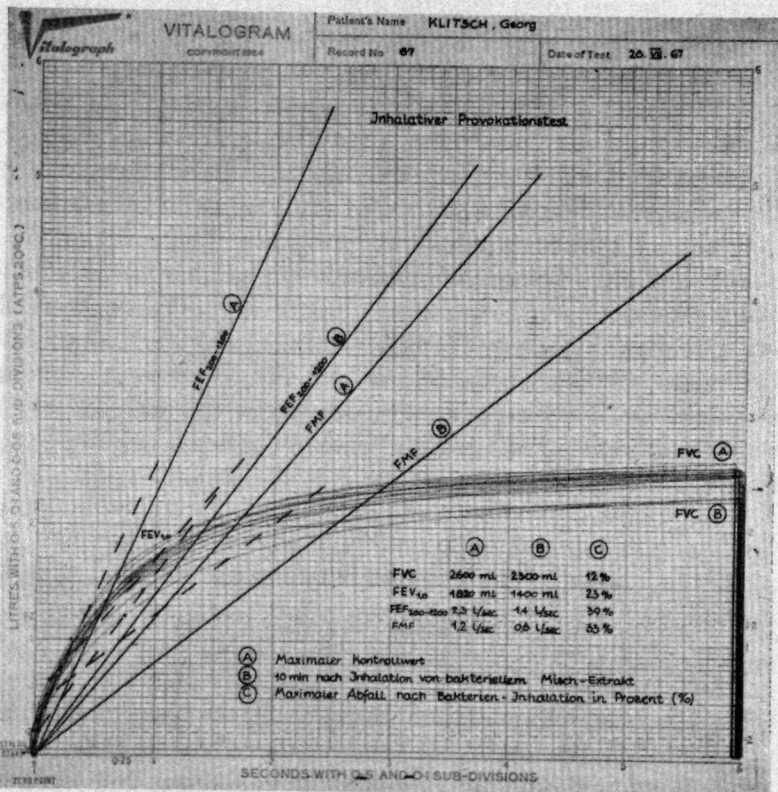


Abb. 4.

Positiver inhalativer Provokationstest mit bakteriellem Mischextrakt.

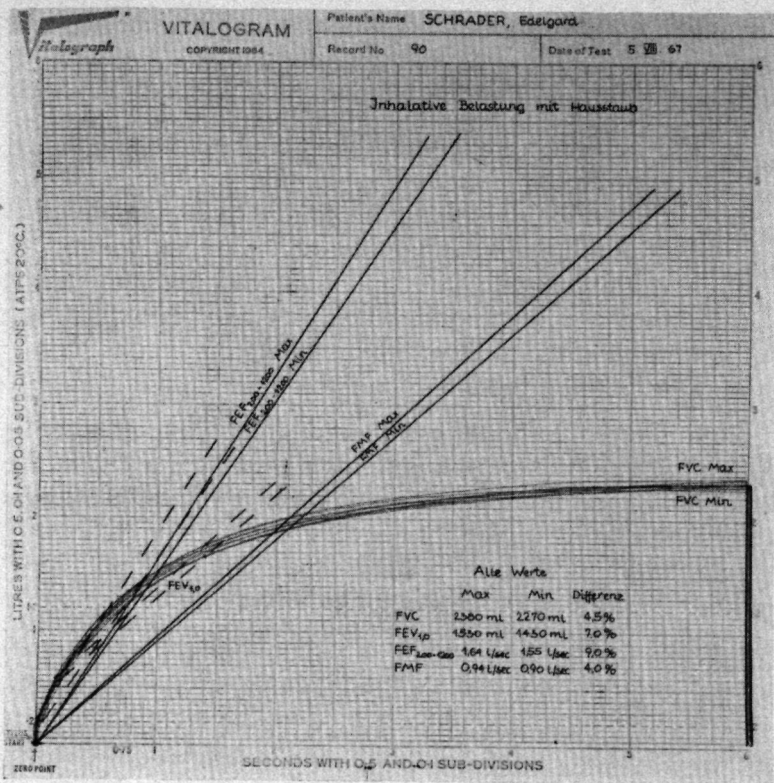


Abb. 5.

Negativer inhalativer Provokationstest mit Hausstaub-Extrakt.

Andererseits hat die Messung der Atemwerte mit dem *Vitalograph* folgende Nachteile:

1. Sie ist abhängig von der aktiven Mitarbeit des Patienten;
2. Sie wird nicht bei Spontanatmung sondern beim maximalen Exspirationsstoss vorgenommen, wobei ein grosser intrapleuraler Druck – wie nie unter physiologischen Verhältnissen – entsteht.

Diese von uns geprüfte Methode der inhalativen Provokationsteste eignet sich für die tägliche Routineuntersuchung in der Klinik; sie ist empfindlich und unter den einfachen Metho-

den in ihrer Aussagekraft bei einfacher Durchführung sehr zuverlässig.

Hauptindikationen für ihre Anwendung sind:

1. Der Nachweis oder Ausschluss der klinischen Aktualität der verdächtigen Antigens;
2. Die bronchiale Testung bei gestörter Hautreagibilität oder fraglichen Fernsymptomen;
3. Die Indikationsstellung und Kontrolle der spezifischen Desensibilisierungsbehandlung sowie die Durchführung einer inhalativen Desensibilisierung;
4. Die Prüfung von Broncholytika.

Ihre Vorteile rechtfertigen insbesondere ihren Einsatz in Spezialkliniken, wo sie sowohl bei allergischen als auch bei anderen Lungen- und Bronchialerkrankungen vielerlei Anwendung finden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Beschrieben wird eine Methode der inhalativen Bronchialtestung mit Antigen- und Acetylcholin-Provokation. Zur Beurteilung der Bronchialreaktion wird ein forciertes expiratorisches Spirogramm mit der Registrierung von forcierter Vitalkapazität (FVC), absoluter Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$), forcierter expiratorischer Atemstromstärke im Volumensegment zwischen 200–1200 ml ($FEF_{200-1200}$) und forcierter mittlerer expiratorischer Atemstromstärke (FMF) vorgenommen. Die Ergebnisse bei 110 inhalativen Provokationstesten werden mit der IAPT-Methode, dem objektiven Befund und den subjektiven Angaben des Patienten verglichen; ausserdem werden 72 Provokationsteste mit Inhalationsantigenen den Kutanreaktionen und der Anamnese gegenübergestellt. Die Vor- und Nachteile der Methode werden diskutiert.

SUMMARY

This paper describes a method of bronchial provocation test with antigen and acetylcholine inhalation. For exact determina-

tion of the bronchial reaction a forced expiratory spiogram with forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in first second ($FEV_{1,0}$), forced expiratory flow in segment between 200–1200 ($FEF_{200-1200}$) and forced mid-expiratory flow (FMF) being registered. This results of 110 inhalation provocation tests are compared with the IAPT-method, objective symptoms and subjective complaints stated by the patient; 72 results obtained with inhalants are compared with skin reactions and case history. Advantages and disadvantages of the method are being discussed.

RESUME

Il s'agit de décrire une méthode d'épreuve bronchiale provocative par inhalation d'antigènes et d'acétylcholine. Pour déterminer la réaction bronchiale une régistration de spiogramme d'une expiration forcée est exécutée avec les valeurs: capacité vital forcée (CVF), volume expiratoire maximum seconde (VE_{MS}), débit expiratoire moyen compris entre 200–1200 ml ($DE_{m200-1200}$) et débit moyen au milieu de l'expiration forcée ($DE_{m25-75\%}$). Les résultats des 110 épreuves sont comparés avec la méthode d'IAPT, avec les symptômes objectifs et les plaintes subjectives du patient; 72 résultats obtenus avec des pneumallergènes sont comparés avec les réactions cutanées et l'anamnèse. Les avantages et les désavantages de la méthode sont discutés.

LITERATUR

- Abdel-Maguid, R.*: Direct bronchial testing and hyposensitization in asthmatics using aerosolised dust extracts. *Int. Arch. Allergy* 10, 225, 1957.
- Ado, A. D., Adrianova, N. W., Acountz, V. B. & Porochina, Y. A.*: La signification des tests inhalatifs provocateurs au diagnostic étiologique des formes atopiques de l'asthme bronchique. Abstracts of the VIth European Congress of Allergology, Stockholm 1965.
- Arner, B., Wiholm, S. & Öhnell, L.*: Studies on the relative oxygen-saturation of the blood in spontaneous and provoked bronchial asthma. *Acta allergol* 3, 156, 1950.
- Bernstein, J. L., Kreindler, A. & Sugeman, D.*: Direct bronchial testing in allergy. *Ann. Allergy* 22, 49, 1964.

- Beumer, H. M.*: Eine ambulante Methode zum Studium von Broncholytika beim experimentellen Bronchospasmus. *Med. Thorac.* 21, 52, 1964.
- Blackley, C. H.*: Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus. (Baillière, Tindall & Cox, London, 1873).
- Booy-Noord, H., Orie, N. G. M., Ten Cate, H. J., Sloots, S. & Bolt, D.*: The influence of various drugs on the vital capacity of asthmatics. *Int. Arch. Allergy* 10, 321, 1957.
- Brinkmann, G. L. & Burger, J. H.*: The use of three-second vital capacity in the direct testing of bronchial asthma. *J. Allergy* 28, 346, 1957.
- Cara, M.*: Synergies et asynergies ventilatoires: La dynamique ventilatoire. *Le Poumon et le Cœur* 9, 406, 1953.
- Citron, H. M., Frankland, A. M. & Sinclair, J. D.*: Inhalation tests of bronchial hypersensitivity in pollen asthma. *Thorax* 13, 229, 1958.
- Coleman, M. H. & Shure, H.*: Practical allergy. (Butterworth, London, 1957).
- Colldahl, H.*: A study of provocation tests on patients with bronchial asthma. *Acta allergol.* 5, 133, 143, 154, 1952.
- Colldahl, H. & Lundin, G.*: Ventilatory studies of the lungs in asthma. *Acta allergol.* 5, 37, 1952.
- Colldahl, H., Nisell, O., Ripe, C. & Swanberg, N.*: Studies on the registration of provocation tests for the etiological diagnosis of bronchial asthma. *Acta allergol.* 15, 395, 1960.
- Comroe, J. H., Forster, R. E., Dubois, A. B., Briscoe, W. A. & Carlsen, E.*: The lung; Clinical physiology and pulmonary function tests. (Yearbook, Chicago 1962, 2nd Ed.); Lunge: Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen. (Schattauer, Stuttgart, 1964).
- Dahl, S.*: Meteorologische Studien in einer klinischen Abteilung für allergisches Bronchialasthma. *Allergie und Asthma* 11, 85, 1965.
- Dawes, M. J. R. & Garbe, D. R.*: Equipment for measuring ventilatory capacity. *World Med. Electr.* 3, 250, 1965.
- Duchaine, J.*: Are simple inhalation tests (without graphic recordings) valid? *Acta allergol.* 21, 307, 1966.
- Duchaine, J. & Spapen, R.*: Discordances et concordances entre la sensibilité allergique pulmonaire et la sensibilité cutanée chez les allergiques respiratoires mises en évidence par les épreuves fonctionnelles pulmonaires. *Acta allergol.* 14, 14, 1959.
- Engström, J., Karlberg, P., Koch, G. & Kraepelin, S.*: Use of analysis in mechanics of breathing in provocation tests in bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 47, 441, 1958. VIth European Congress of Allergology, Stockholm 1965. Abstracts.
- Fleisch, A.*: Der Pneumotachograph: Ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Arch. ges. Physiol.* 209, 713, 1925.
- Fuchs, E., Gronemeyer, W. & Ivanoff, J.*: Die Ermittlung des aktuellen Antigens mit Hilfe des inhalativen Antigen-Pneumometrie-Tests. *Allergie und Asthma* 3, 235, 1957.

- Fuchs, E. & Gronemeyer, W.:* Zur Frage der verspäteten bzw. verzögerten Reaktion an der Bronchialschleimhaut bei Provokationstesten mit Antigen-Extrakten. *Allergie und Asthma* 5, 214, 1959.
- Gandevia, B. & Hugh-Jones, P.:* Terminology for measurements of ventilatory capacity. *Thorax* 12, 290, 1957.
- Garbe, D.R. & McDonnell, H.:* Lung function testing (Vitalograph Ltd., Buckingham 1964, 2nd Ed.) bzw. Zur Untersuchung der Lungenfunktion (in deutsch).
- Geuns, H. A. van:* Technik und einige Resultate von Inhalationstests bei Asthmatikern. *Acta Davos* 15, 1, 1956a.
- Geuns, H. A. van:* Zweck und Methodik der Allergieuntersuchung bei Lungenkrankheiten. *Praxis* 45, 390, 1956b.
- Geuns, H. A. van:* Eine ernsthafte Spätreaktion nach Provokation von Asthma bronchiale. *Int. Arch. Allergy* 8, 218, 1956c.
- Gronemeyer, W.:* Kritische Stellungnahme zu den diagnostischen Methoden bei allergischen Krankheiten. *Arch. klin. exp. Derm.* 213, 381, 1961.
- Gronemeyer, W.:* Die Allergiediagnostik beim Asthma bronchiale. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 902, 1966.
- Gronemeyer, W. & Fuchs, E.:* Allergischer Bronchospasmus durch Antigen-Aerosole und seine diagnostische Bedeutung (inhalativer Antigen-Pneumometrie-Test). *Zschr. Aerosol-Forsch.* 5, 441, 1956.
- Gronemeyer, W. & Fuchs, E.:* Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test als Standard-Methode in der Diagnose allergischer Krankheiten. *Int. Arch. Allergy* 14, 217, 1959.
- Halsreiter, H.:* Die Pneumotachographie. *Zschr. Aerosol-Forsch.* 8, 35, 1959.
- Hansel, F. K.:* *Clinical Allergy*. (Kimpton, London, 1953).
- Hansen, K.* Drei Proben. *Dtsch. med. Wschr.* 77, 828a, 1952. (Allergie-Beilage).
- Hansen, H.:* *Allergie*. (Thieme, Stuttgart, 1957).
- Harris, L. H.:* Experimental reproduction of respiratory mould allergy. *J. Allergy* 12, 279, 1941.
- Herschfus, J. A., Rubitsky, H. J., Beakey, J. F., Bresnick, E., Levinson, L. & Segal, M. S.:* Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy* 2, 97, 1951.
- Herxheimer, H.:* *J. Physiol.* 109, 4, 1949. Zit. nach Herxheimer 1951a.
- Herxheimer, H.:* Bronchial obstruction induced by allergens, histamine and acetyl-beta-methylcholinechloride. *Int. Arch. Allergy* 2, 27, 1951a.
- Herxheimer, H.:* Experimentelles Asthma beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* 76, 1171, 1951b.
- Herxheimer, H.:* The late bronchial reaction in induced asthma. *Int. Arch. Allergy* 3, 323, 1952.
- Hofbauer, L.:* Klima und Asthma. *Wien. klin. Wschr.* 45, 298, 1932.
- Itkin, I. H., Anand, S., You, M. & Middlebrook, G.:* Quantitative inhalation challenge in allergic asthma. *J. Allergy* 34, 97, 1963.

- Kämmerer, H. & Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. (Bergmann, München, 1956).
- Kennedy, M. C. S.*: Practical measure of the maximum ventilatory capacity in health and disease. *Thorax* 8, 73, 1953.
- Kory, R. C., Rankin, J., Snider, G. L. & Tomashefski, J. F.*: Clinical Spirometry. *Dis. chest.* 43, 214, 1963.
- Leuallen, E. C. & Fowler, W. S.*: Maximal midexpiratory flow. *Am. rev. tuberc.* 72, 783, 1955.
- Lowell, F. C. & Schiller, J. W.*: Reduction in the vital capacity of asthmatic subjects following exposure to aerosolised pollen extracts. *Science* 105, 317, 1947.
- Lowell, F. C. & Schiller, J. W.*: Measurement of changes in vital capacity as a means of detecting pulmonary reaction to inhaled aerosolized allergenic extracts in asthmatic subjects. *J. Allergy* 19, 100, 1948.
- McAllen, M. K.*: Bronchial sensitivity testing in asthma. *Thorax* 16, 30, 1961.
- Nilson, H. & Kraude, J.*: Inhalation and skin test in the diagnosis of asthma bronchiale. *Dis. chest.* 37, 535, 1960.
- Peipers, A.*: Über die Frage der Identität des Hausstauballergens. *Z. Immun.-Forsch.* 71, 359, 1931.
- Rackemann, F. M.*: Clinical Allergy. (Mac Millan, New York, 1931).
- Rubitsky, H. J., Bresnick, E., Lewinson, L., Rismann, G. & Segal, M. S.*: Parenteral and aerosol administration of antihistaminic agents in the treatment of severe bronchial asthma. *New Eng. J. Med.* 241, 853, 1949.
- Salén, E. B. & Juhlin-Dannefelt, C.*: Über das Vorkommen von sogenannter latenter Allergie. *Acta med. scand.* 86, 505, 1935.
- Samter, M.*: Asthma bronchiale und Histaminempfindlichkeit. *Zschr. exper. Med.* 89, 24, 1933.
- Scherrer, M., Kostyal, A., Wierzejewski, H., Schmidt, F. & Geuns, H. A. van*: Zur Pathophysiologie des provozierten bronchialasthmatischen Anfalls. *Int. Arch. Allergy* 9, 65, 1956.
- Scherrer, M.*: Die Lungenfunktionsstörung beim akuten Anfall von Asthma bronchiale. *Schw. med. Wschr.* 96, 935, 1966.
- Schiller, J. W. & Lowell, F. C.*: The inhalation test as a diagnostic procedure with special emphasis on the house dust allergen. *J. Allergy* 23, 234, 1952.
- Schindl, R.*: Methode eines exakt dosierbaren inhalativen Allergentestes. *Wien. klin. Wschr.* 77, 890, 1965.
- Schleinzer, R.*: Untersuchungen über Asthma bronchiale des Menschen. Der Stoffwechsel beim inhalativ erzeugten Asthma. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 196, 538, 1949, und *Dtsch. Arch. klin. Med.* 197, 508, 1950.
- Schleinzer, R.*: Pathophysiologische Studien der Pollenallergie. *Acta allergol.* 4, 7, 1951.
- Stevens, F. A.*: A comparison of pulmonary and dermal sensitivity to inhaled substances. *J. Allergy* 5, 285, 1934.

- Ten Cate, H. J. & Orie, N. G. M.*: Positieve intracutane reacties voor allergenen bij asthma-lijders, vergeleken met de resultaten verkregen door inhalatie von allergeenextracten. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 97, 598, 1953.
- Tiffeneau, R.*: L'hyperexcitabilité acetylcholinique du pumon. *Presse méd.* 63, 227, 1955.
- Tiffeneau, R.*: Über nicht kontinuierliche (Pollen) und kontinuierliche (Hausstaub) Allergeneffekte und deren Einfluss auf die bronchomotorische Erregbarkeit des Asthmatisers. *Allergie und Asthma* 6, 10, 1960.
- Titaut, R., Jean, R. & Jarrige, J.-Cl.*: Exploration et surveillance thérapeutique de l'asthme infantile par les tests d'inhalation selon la methode de Tiffeneau. Abstracts of the VIth European Congress of Allergology, Stockholm, 1965.
- Tuft, L.*: *Clinical Allergy.* (Lea and Febiger, Philadelphia, 1949).
- Ulmer, T.*: Unspezifische chemisch-physikalische Reize als Ursache von Asthmaanfällen. *Schw. med. Wschr.* 96, 941, 1966.
- Urbach, E.*: *Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten.* (Maudrich, Wien, 1935).
- Wyss, F. & Hadorn, W.*: Die Pneumometrie. Eine Methode zur quantitativen Beurteilung asthmatischer Zustände. *Progr. Allergy* 3, 290, 1952.
- Wyss, F. & Wilbrandt, W.*: Die quantitative pneumometrische Beurteilung asthmatischer Zustände und ihrer pharmako-therapeutischen Beeinflussung. *Helv. med. acta* 12, 819, 1945.
- Werner, M.*: Klinische Diagnostik bei allergischen Krankheiten im Lehrbuch der klinischen Allergie. (G. Thieme, Stuttgart, 1967a).
- Werner, M.*: Die Änderung der expiratorischen Luftstromgeschwindigkeit nach Allergeninhalation als diagnostischer Provokationstest. *Acta allergol.* 22, Suppl. 8, 61, 1967b.
- Zuidema, P.*: Einfluss des Klimas bei Asthmatikern. *Med. thorac.* 24, 27, 1967.
- Zuidema, P. & Essel, A. D. van*: Messung von Tagesschwankungen des bronchialen Strömungswiderstandes bei Asthmatikern. *Schw. med. Wschr.* 95, 805, 1965.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.