

» Die Bestimmung der bronchialen Sensitivität – ist die Widerstandsmessung mittels Unterbrechermethode ein zuverlässiges Verfahren?

Zusammenfassung: Laut nationaler und internationaler Empfehlungen soll die bronchiale Sensitivität gegenüber pharmakologischen Substanzen anhand der Abnahme der FEV1 um 20% (FEV1–20) oder der Zunahme des im Ganzkörperplethysmographen gemessenen Atemwiderstandes um 100% (Raw + 100) ermittelt werden. Die Atemwiderstandsmessung mit der Unterbrechermethode (Rint) ist apparativ einfach und ohne aktive Mitarbeit des Patienten möglich, wird aber in diesem Zusammenhang nicht empfohlen. Ziel unserer Untersuchung war der Vergleich der Verdoppelung von Rint (Rint + 100) mit Raw + 100 und FEV1–20 im Rahmen der bronchialen Provokation mit Carbachol mittels Dosimetrie. Wir untersuchten 123 Patienten mit folgenden Diagnosen: 85 × Husten, 31 × Husten und intermittierende Atemnot, 7 × Gutachten. Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Rint und Raw vor und nach der Provokation (Rint vor/nach $0,3 \pm 0,13/0,36 \pm 0,25$ kPa*s/l; Raw vor/nach $0,24 \pm 0,09/0,50 \pm 0,41$ kPa*s/l; $r = 0,504/0,672$; $p < 0,001$ n. Pearson), allerdings waren die Mittelwerte von Rint und Raw signifikant verschieden ($p < 0,001$ n. Wilcoxon). Zudem wick Rint signifikant und systematisch von Raw in dem Sinne ab, dass Rint normale Atemwiderstände überschätzte und die Zunahme der Widerstände während der Provokation unterschätzte ($r = 0,783$; $p < 0,001$ n. Pearson). Bei 21 der 58 hyperreaktiven Patienten kam es zu keinem Anstieg von Rint über den Ausgangswert. Sensitivität/Spezifität/positiver Vorhersagewert/negativer Vorhersagewert in % zur Erkennung eines hyperreaktiven Bronchialsystems betragen für Rint + 100 9/95/63/54, für FEV1–20 61/100/100/66 und für Raw + 100 98/100/100/98. Zusammenfassend ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Rint und Raw, die absoluten Messwerte wichen aber signifikant und systematisch voneinander ab. Die Sensitivität von Rint + 100 zur Erkennung einer bronchialen Hyperreaktivität war erheblich geringer als von FEV1–20 und von Raw + 100.

Airway Challenge Testing – Accuracy of the Interrupter Technique: According to national and international recommendations the bronchial sensitivity should be determined based on the decrease of the FEV1 by 20% (FEV1–20) or the increase of the airway resistance by means of body plethysmography by 100% (Raw + 100). Measurement of airway resistance by interrupter technique (Rint) is a simple method and needs no active cooperation of the patient, but is not recommended in airway challenge testing. We investigated the role of the in-

J. Schildge¹, B. Klar², R. Gaiser³

¹ Medizin. Klinik Abt. Pneumologie, St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe (Chefarzt: Dr. J. Schildge)

² Institut für Mathematische Stochastik, Universität Karlsruhe (Leiter: Prof. Dr. N. Henze)

³ Apotheke der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe (Leiter: R. Gaiser)

crease of Rint by 100% (Rint + 100) compared to Raw + 100 and FEV1–20 during carbachol airway challenge testing by means of dosimetry. We examined 123 patients with following symptoms: 85 × coughing, 31 × coughing and dyspnea, 7 × medical opinion. Significant correlations between Rint and Raw were found before and after the challenge tests (Rint before/after $0,3 \pm 0,13/0,36 \pm 0,25$ kPa*s/l; Raw before/after $0,24 \pm 0,09/0,50 \pm 0,41$ kPa*s/l; $r = 0,504/0,672$; $p < 0,001$ [Pearson]). The median values of Rint and Raw were significantly different ($p < 0,001$ [Wilcoxon]). Moreover Rint systematically overestimated airway resistance in the normal range and underestimated the increase of airway resistance during challenge testing ($r = 0,783$; $p < 0,001$ [Pearson]). In 58 patients an increased airway responsiveness was found. In 21 of these patients there was no increase of Rint above the initial value. Sensitivity/specificity/positive predictive value/negative predictive value in % to the detection of airway hyperresponsiveness were in Rint + 100 9/95/63/54, in FEV1–20 61/100/100/66 and in Raw + 100 98/100/100/98. In conclusion we found significant correlations between Rint and Raw, but the median values were systematically and significantly different. Rint + 100 had a low sensitivity to detect airway hyperresponsiveness and is not comparable with FEV1–20 or Raw + 100.

Einleitung

Die bronchiale Provokation mit pharmakologischen Substanzen spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Diagnostik bei unklarer Atemnot in Ruhe und bei Belastung, bei chronischem Husten unklarer Ursache, weiterhin bei gutachterlichen und arbeitsmedizinischen Fragestellungen [1]. Auf nationaler und internationaler Ebene wurden Leitlinien hinsichtlich der für die Provokation möglichen Pharmaka, deren Applikation und der zur Beurteilung des Provokationseffektes anzuwendenden Lungenfunktionsparameter erarbeitet und publiziert [1–3]. In den Leitlinien des Arbeitskreises „Bronchialer Provokationstest“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie ist festgehalten, dass zur Bestimmung der bronchialen Sensitivität die Messung des Atemwiderstandes mit der Unterbrechermethode (Rint) nicht zum Einsatz kommen sollte [1]. Empfohlen werden als Parameter u.a. die Abnahme der FEV1 um 20% (FEV1–20) oder die Zunahme des im Ganzkörperplethysmographen gemessenen Atemwiderstandes um 100% (Raw + 100). Auch in den Leitlinien der American Thoracic Society wird Rint als Parameter bezeichnet, der bei der bronchialen Provokation nur ausnahmsweise und auch nur von besonders mit der Methode vertrauten Labors verwendet

werden soll [3]. Dennoch gab und gibt es auf dem Markt Provokationssysteme, die zur Messung des Atemwiderstandes Rint verwenden und bei der Ermittlung der Provokationsdosis mit der Verdoppelung von Rint (Rint+100) arbeiten. Das Prinzip des Unterbrechers besteht darin, dass während der Ausatmung kurzfristig der Atemfluss unterbrochen wird. Der während des Verschlussmanövers ermittelte Munddruck wird als Alveolardruck angenommen und zum Atemfluss kurz vor oder kurz nach dem Verschluss in Beziehung gesetzt. Der so ermittelte Quotient entspricht dem Atemwiderstand Rint [4–6]. Als Vorteil der Methode gilt, dass eine Aufzeichnung des Atemwiderstandes im Verlauf eines jeden Atemzuges erfolgt, so dass eine Zunahme des Atemwiderstandes rasch erkannt werden kann [7,8]. Außerdem wird eine durch die Messung induzierte Obstruktion (Spirometerrasthma) vermieden, da keine forcierten Atemmanöver erforderlich sind [2].

Wir untersuchten in unserer Arbeit im Rahmen der bronchialen Provokation mit Carbachol bei Erwachsenen die Aussage von Rint im Vergleich mit den etablierten Parametern Raw und FEV1.

Patienten und Methoden

Ausgewertet wurden 123 konsekutive Patienten, die zwischen dem 1. 1. 1997 und dem 31. 12. 2000 ambulant zur Provokation zugewiesen wurden. Demographische Daten und Grund der Abklärung gehen aus Tab. 1 hervor. Die Provokation erfolgte mit Carbachol, einem direkten Parasympathikomimetikum, welches von körpereigenen Cholinesterasen nicht abgebaut wird und dadurch kumulativ wirkt. Somit eignet sich die Substanz zur Erstellung einer Summendosis-Wirkungs-Kurve und entspricht in ihrer Charakteristik dem Metacholin [1,9]. Die Carbachollösung wurde auf Anforderung von der Klinikapothek nach folgender Rezeptur hergestellt:

- Carbachol (Deutscher Arzneimittel Codex DAC) 150 mg
- isotonische Natriumchloridlösung 0,9%, steril und pyrogenfrei, ad 30,0 g

Tab. 1 Patienten und Indikation zur Provokation

Grund der Provokation	n	weibl./männl.	Alter
Gutachten	7	1/6	21,57 ± 10,42
Husten	85	52/33	48,56 ± 13,95
Husten + Atemnot	31	17/14	39,42 ± 13,84
Summe	123	70/53	44,72 ± 15,32

Diese 0,5%ige Lösung wurde sterilfiltriert und in Portionen zu 5 ml in Injektionsflaschen abgefüllt. Zur Provokation wurde die Lösung entweder direkt verwendet oder mit isotonischer Natriumchloridlösung zu einer 0,1%igen Carbachollösung verdünnt.

Vor der Provokation erfolgten die Aufzeichnung einer Fluss-Volumen-Kurve und eine Ganzkörperplethysmographie mit Bestimmung von Raw (jeweils MasterLab^{®1}).

Vor und während der Provokation wurde Rint am Unterbrecher aufgezeichnet: Bis 4. 98 fand das System Bronchoscreen^{®1} (BOS) Verwendung (80 Patienten), danach arbeiteten wir mit dem Masterscope-Aerosol-Provokations-System^{®1} (APS).

Sämtliche genannten Messinstrumente werden täglich vor Beginn der Messungen kalibriert und geeicht. Die Messungen wurden ausschließlich von geschultem Personal vorgenommen, die Durchführung entspricht den Standards der ERS [10].

Beide von uns verwendeten Provokationssysteme sind werkseitig mit einem Düsenvernebler ausgestattet. Während beim BOS pro Einatmung ein definierter Aerosolbolus von 5 µl freigesetzt wird, kann beim APS die pro Atemzug inhalede Aerosolmenge durch freie Generierung der Vernebelungsdauer während der Einatmung variiert werden.

Die Verneblerleistung beträgt beim APS 160 µl pro Minute. Dies entspricht bei Ruheatmung ungefähr einer pro Atemzug applizierbaren Aerosolmenge von 1,6 µl.

Die Aerosolteilchengröße liegt zwischen 0,5 bis 7 µm, wobei 74% aller Teilchen weniger als 5,6 µm groß sind [11].

Die Einstellung des Unterbrechers war bei BOS und APS identisch gewählt: Das Auslösevolumen betrug 18% des Atemzugvolumens, die Verschlussdauer 100 ms und die Totzeit 75 ms. Für die statistische Auswertung wurden die mit BOS und APS gemessenen Patienten zusammen betrachtet.

Voraussetzungen für die Durchführung der Provokation waren Raw < 200% des Sollwertes und FEV1 > 80% des Sollwertes.

Ergab die Inhalation einer 0,9%igen NaCl-Lösung keinen Anstieg von Rint, inhalierten die Patienten am BOS die 0,1%ige, am APS die 0,5%ige Carbachol-Lösung nach dosimetrischen Protokollen (Tab. 2 a u. b). Rint wurde jeweils 2

Tab. 2 a Provokationsprotokoll mit BOS – Carbachol 0,1 %

Schritt	Atemzüge	Einzel-dosis (µg)	Summendosis (µg)
1	10	50	50
2	10	50	100
3	20	100	200
4	20	100	300
5	20	100	400
6	20	100	500

Tab. 2 b Provokationsprotokoll mit APS – Carbachol 0,5 %

Schritt	Atemzüge	Vernebelungsdauer (s)	Einzel-dosis (µg)	Summendosis (µg)
1	2	0,6	16	16
2	5	0,48	32	48
3	8	0,5812	62	110
4	15	0,605	121	231
5	30	0,605	242	473

¹ Erich Jaeger GmbH, D-97204 Höchberg

Minuten nach Applikation einer Provokationsdosis aufgezeichnet, wobei der Messwert über 5 Atemzüge gemittelt und Ausreißer eliminiert wurden.

Bis April 1998 wurde in Anlehnung an Klein [9] kein streng logarithmisches Verfahren gewählt, danach wurde entsprechend den Empfehlungen des Arbeitskreises „Bronchiale Provokationstests“ [1] die Provokation angenähert mit stetigen Dosis-Verdoppelungsschritten durchgeführt. Endpunkte der Provokation waren das Erreichen von Rint+100, das Auftreten von Symptomen einer Bronchoobstruktion oder das Erreichen der Maximaldosis von 500 µg bzw. 473 µg Carbachol. Nach der Provokation wurde nochmals eine Fluss-Volumen-Kurve aufgezeichnet und Raw im Ganzkörperplethysmographen gemessen.

Als hyperreaktiv wurde ein Patient bewertet, wenn die Kriterien Raw + 100% oder FEV1 - 20% erreicht wurden [1]. Die am Ende der Provokation angegebenen Symptome wurden dokumentiert.

Statistik

Zur Klärung der Zulässigkeit der zur Anwendung gekommenen statistischen Verfahren wurden zunächst PP-plots aufgezeichnet, welche Normalverteilung nur für FEV1, nicht aber für Rint und Raw zeigten. Deshalb wurden zur Auswertung nichtparametrische Tests verwendet: Vergleiche zwischen 2 Gruppen erfolgten mit dem Mann-Whitney-Test, Vergleiche zwischen zwei Messreihen mit dem Wilcoxon-Test. Zur Erkennung von Beziehungen zwischen verschiedenen Variablen erfolgten lineare Regressionsanalysen. Korrelationen wurden nach Pearson errechnet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% wurde als signifikant gewertet.

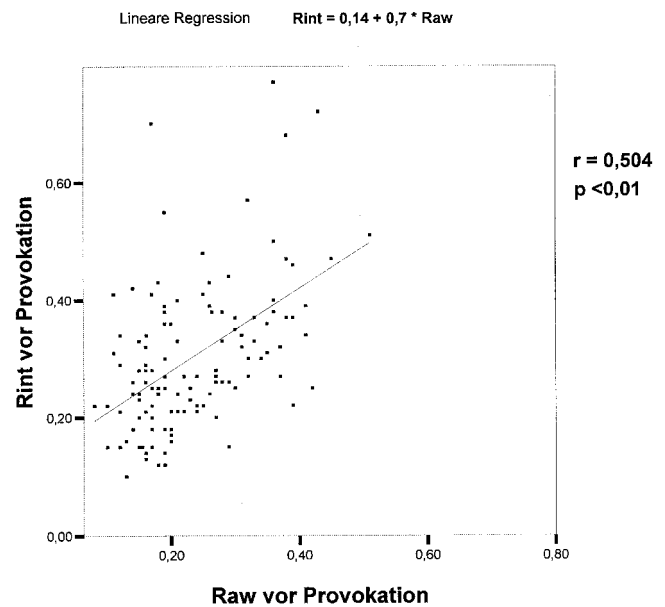


Abb. 1 Vergleich von Rint mit Raw vor Provokation. Darstellung der Messwerte als Streudiagramm mit Regressionsgerade (lineare Regression) und Korrelation n. Pearson. r = Korrelationskoeffizient

Ergebnisse

Die mittleren Ausgangswerte von Rint lagen um 0,06 kPa × s/l höher als von Raw. Zwar waren Rint und Raw signifikant miteinander korreliert, doch war auch der Unterschied der Mittelwerte statistisch signifikant (Abb. 1, Tab. 3).

Tab. 3 Ergebnisse. * = p < 0,001; n. s. = nicht signifikant, Rint verglichen mit Raw (Wilcoxon-Test)

	Diagnose	n	vor Provokation	nach Provokation	P Wilcoxon
Rint	o. B.	65	0,30 ± 0,14*	0,31 ± 0,19 n. s.	0,747
kPa × s/l	hyperreaktiv	58	0,31 ± 0,12*	0,41 ± 0,30*	0,002
P Mann-Whitney			0,24	0,043	
Raw	alle	123	0,30 ± 0,13*	0,36 ± 0,25*	< 0,005
kPa × s/l	o. B.	65	0,25 ± 0,09	0,34 ± 0,14	< 0,000
	hyperreaktiv	58	0,22 ± 0,10	0,69 ± 0,51	< 0,000
P Mann-Whitney			0,048	< 0,000	
FEV1	alle	123	0,24 ± 0,09	0,50 ± 0,41	< 0,000
%Soll	o. B.	65	101,34 ± 14,86	96,15 ± 13,61	< 0,000
	hyperreaktiv	58	98,52 ± 14,00	79,37 ± 18,51	< 0,000
P Mann-Whitney			0,23	< 0,000	
	alle	123	100,01 ± 14,47	88,24 ± 18,11	< 0,000

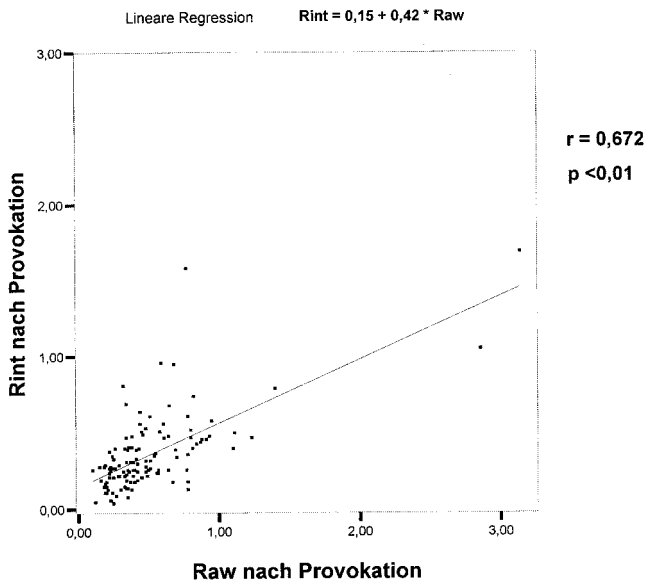


Abb. 2 Vergleich von Rint mit Raw nach Provokation – Erklärung wie Abb. 1.

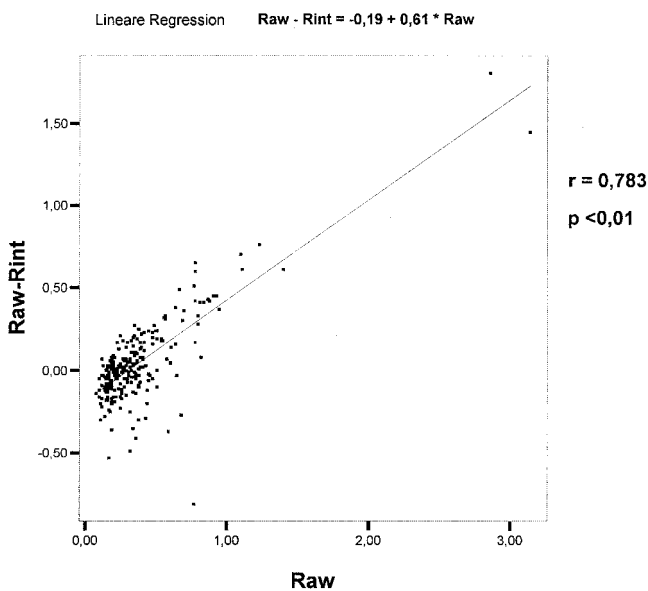


Abb. 3 Vergleich der Differenzen (Raw – Rint) mit Raw unter Einschluss aller Messungen – Erklärung wie Abb. 1.

Unter der Provokation stieg Rint im Mittel um $0,06 \text{ kPa} \times \text{s/l}$, Raw um $0,26 \text{ kPa} \times \text{s/l}$ an.

Nach Abschluss der Provokation lagen die Mittelwerte von Raw um $0,14 \text{ kPa} \times \text{s/l}$ höher als von Rint. Auch hier fand sich eine signifikante Korrelation der Messwerte von Rint mit Raw bei signifikantem Unterschied der Mittelwerte (Abb. 2, Tab. 3).

Betrachtet man die mittlere Differenz zwischen Raw und Rint in Abhängigkeit von der Höhe des im Ganzkörperplethysmographen gemessenen Atemwiderstandes, zeigt sich, dass diese mit zunehmendem Atemwiderstand kontinuierlich zunimmt. Die Korrelation zwischen Raw und der Differenz Raw – Rint

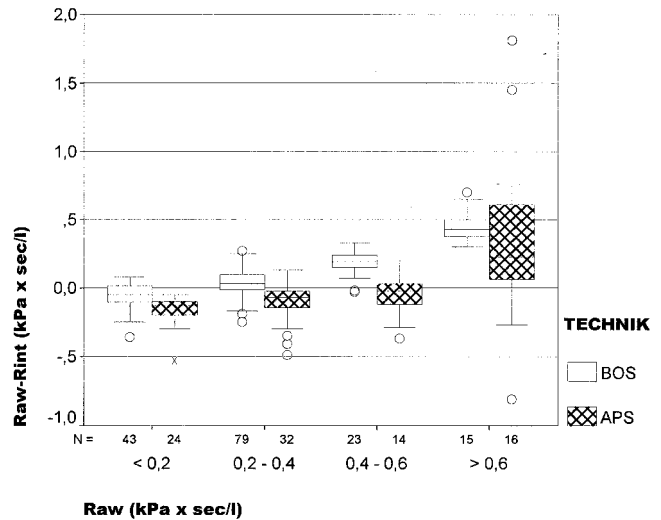


Abb. 4 Vergleich der Differenzen (Raw – Rint) mit Raw unter Einschluss aller Messungen, getrennt nach den Messsystemen (BOS = Bronchoscreen®, APS = Aerosol Provokations System®) – Gruppierung nach Raw und Darstellung als Box plots (Mediane, Interquartilenbereiche, o = Ausreißer, * = Extremwerte).

ist signifikant (Abb. 3). Dabei zeigte eine orientierende Gegenüberstellung der beiden von uns verwendeten Unterbrechermodelle ein prinzipiell gleiches Verhalten in dem Sinne, dass normale Atemwiderstände überschätzt, höhere dagegen zunehmend unterschätzt werden (Abb. 4).

8 Patienten erreichten Rint + 100%. Bei 30 Patienten wurde die Provokation wegen subjektiver Beschwerden, bei 81 wegen Applikation der Maximaldosis Carbachol beendet. 4 Patienten brachen die Provokation wegen subjektiven Angstgefühls ab.

58 (47%) der 123 Patienten erfüllten mit Raw + 100 und/oder FEV1 – 20 die Kriterien eines hyperreaktiven Bronchialsystems [1,2]. Bei 21 (36%) dieser Patienten kam es während der Provokation zu keinem Anstieg von Rint über den Ausgangswert.

In der Gruppe der nicht hyperreaktiven Patienten waren die Werte von Rint vor und nach der Provokation statistisch nicht verschieden. Der Anstieg von Raw und die Abnahme von FEV1 waren in dieser Gruppe signifikant. Bei den hyperreaktiven Patienten fand sich für Rint und Raw eine signifikante Zunahme und für FEV1 eine signifikante Abnahme der Messwerte nach der Provokation (Tab. 3).

Bei 3 der 8 Patienten mit Rint + 100 wurden die Kriterien Raw + 100 oder FEV1 – 20 nicht erfüllt. Insgesamt ergibt sich für Rint + 100 als Kriterium zur Erkennung eines hyperreaktiven Bronchialsystems eine Sensitivität von nur 9%. Raw + 100 hatte die höchste Sensitivität (98%), gefolgt von FEV1 – 20 (41%). 96% (23/24) der Patienten mit FEV1 – 20 zeigten gleichzeitig das Merkmal Raw + 100 (Tab. 4).

Die subjektiven Symptome während der Provokation waren bei unseren Patienten kein sensibler Indikator zur Erkennung einer bronchialen Obstruktion. Fast 50% der Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem empfanden keine Beschwer-

Methode	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %
Raw + 100 %	98 (57/58)	100 (65/65)	100 (57/57)	98 (65/66)
FEV1 - 20 %	41 (24/58)	100 (65/65)	100 (24/24)	66 (65/99)
Rint + 100 %	9 (5/58)	95 (62/65)	63 (5/8)	54 (62/115)

Tab. 4 Aussagekraft der Messmethoden. PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert

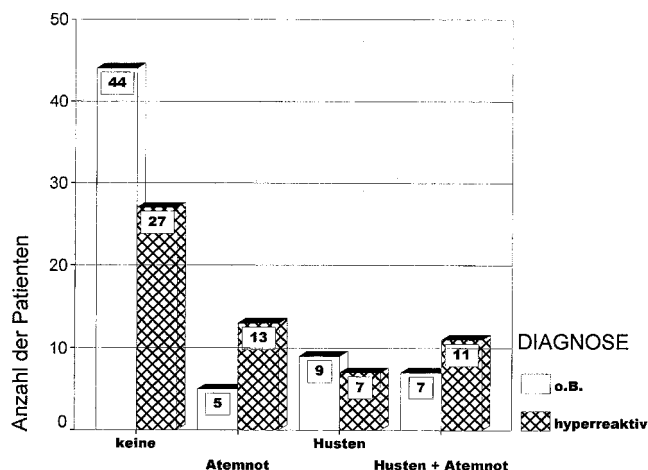


Abb. 5 Symptomatik nach Provokation und Diagnose.

den in Form von Husten oder Atemnot. Andererseits kam es bei über 30% der Patienten ohne Hyperreaktivität zu derartigen Beschwerden (Abb. 5).

Diskussion

In der Literatur finden sich keine allgemein akzeptierten Normwerte zu Rint.

Auch zum Einsatz der Unterbrechermethode bei bronchialer Provokation mit pharmakologischen Substanzen bei Erwachsenen gibt es nur wenige Mitteilungen.

Wir beobachteten in unserer Untersuchung systematische Abweichungen der Absolutwerte von Rint und Raw in Abhängigkeit vom Atemwiderstand: Im Normalbereich liegende mittlere Ausgangswiderstände lagen bei Rint höher als bei Raw. Unter der Provokation fiel dagegen der Anstieg der Atemwiderstände bei Rint im Mittel geringer aus als bei Raw. Nach Abschluss der Provokation lag Raw sogar höher als Rint. In unserer Serie neigt der Unterbrecher im Vergleich mit dem Ganzkörperplethysmographen also dazu, normale Atemwiderstände zu überschätzen, erhöhte dagegen zu unterschätzen.

Die meisten Publikationen zu diesem Thema beziehen sich auf den Einsatz bei Kindern. Neben der Aussage, dass Rint und Raw sich entsprechen [4,11], wird in Übereinstimmung mit unserer Untersuchung auch mitgeteilt, dass bei normalem Atemwiderstand Rint höhere Werte ergäbe als Raw, dass dagegen ein erhöhter Atemwiderstand von Rint im Vergleich mit Raw weniger genau erfasst werde [7,8,12-14].

Trotz der Abweichung der absoluten Messwerte fanden wir Rint und Raw signifikant und positiv miteinander korreliert. Auch diese Beobachtung wird durch zahlreiche Studien im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen, daneben bei Applikation von Bronchospasmolytika und von bronchokonstriktischen Reizen, bestätigt [13,16-22].

Wir sahen während der Provokation allerdings eine wesentlich geringere Zunahme von Rint als von Raw. Die geringere Sensitivität von Rint als von Raw beim Nachweis einer Bronchoobstruktion wird in mehreren Untersuchungen beobachtet [7,12,13,18,19,23].

Als Erklärung der unterschiedlichen Absolutwerte von Rint und Raw wurden methodenspezifische Eigenschaften der Widerstandsmessung mit dem Unterbrecher angeführt. Da der vollständige und rasche Druckausgleich zwischen Alveole und Shuttle eine Voraussetzung für die korrekte Widerstandsermittlung ist, kann die Dauer des Atemwegsverschlusses das Resultat beeinflussen [5-8]. Atemwegs- und Thoraxwandcompliance [6-8,16,17,24-26], daneben die Volumenvorgeschichte („Hysterese“) des respiratorischen Systems [27] gehen in das Messergebnis ein. Auch hängt die Höhe von Rint vom Zeitpunkt ab, zu dem im Verlauf der Unterbrecherkurve der angenommene Alveolardruck und der korrespondierende Fluss gemessen werden. Allerdings ergaben vergleichende Untersuchungen mit unterschiedlichen Mess- und Extrapolationsmethoden des Druckpunktes keine grundsätzlichen Unterschiede in der klinischen Aussage [8].

Gründe für uns, den Unterbrecher bei der bronchialen Provokation mit Carbachol einzusetzen, waren die Einfachheit der Methode, die fehlende Notwendigkeit häufiger forciertem Atemmanöver mit der Gefahr des Spirometerasthmas und schließlich die Möglichkeit der fortlaufenden Aufzeichnung des Atemwiderstandes während der Provokation zur Vermeidung einer eventuellen Überdosierung. In unserer Serie zeigten allerdings über 30% der nach international gültigen Kriterien (Raw + 100 oder FEV1 - 20) hyperreaktiven Patienten während der Provokation keinen Anstieg von Rint über den Ausgangswert, so dass die Provokation wegen Symptomatik oder Überschreitens der Maximaldosis Carbachol abgebrochen werden musste. Bei über 90% der hyperreaktiven Patienten ergab sich keine Verdoppelung von Rint.

Schlussfolgerung

Die Unterbrechermethode sollte laut Empfehlung des Arbeitskreises „bronchialer Provokationstest“ im Rahmen der bronchialen Provokation mit Carbachol nicht als Ersatz für die Spirometrie oder die Ganzkörperplethysmographie herangezogen werden [1].

Unsere Ergebnisse bestätigen diese Ansicht. Erstens zeigte sich die Verdoppelung von Rint während der Provokation nicht als ausreichend sensitiver Parameter, eine bronchiale Hyperreaktivität zu erfassen. Zweitens fand sich bei einer größeren Anzahl von Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem während der Provokation kein Anstieg von Rint über den Ausgangswert. Diese Beobachtung ist auch ein Argument gegen die Annahme, dass die fortlaufende Registrierung von Rint zu einer höheren Sicherheit bei der Provokation beiträgt.

Literatur

- 1 Klein G. Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Pneumologie* 1998; 52: 214–220
- 2 Sterk P, Fabbri L, Quanjer P, Cockcroft D, O'Byrne P, Anderson S, Juniper E, Malo J. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Official statement of the European respiratory society. *Eur Respir J* 1993; Suppl 16: 53–83
- 3 Guidelines for metacholine and exercise challenge testing – 1999. Official statement of the American thoracic society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–329
- 4 Fraser R, Müller N, Colman N, Paré P (Ed). *Fraser and Paré's Diagnosis of Diseases of the Chest*. W. B. Saunders Company LTD, 1999: 412
- 5 Brewis R, Corrin B, Geddes D, Gibson G (Ed). *Respiratory Medicine*. WB Saunders Company LTD, 1995: 117
- 6 Tammeling G, Quanjer P (Ed). *Physiologie der Atmung* 1. Thoma, 1980: 182–183
- 7 Phagoo S, Watson R, Pride N, Silverman M. Accuracy and sensitivity of the interrupter technique for measuring the response to bronchial challenge in normal subjects. *Eur Respir J* 1993; 6: 996–1003
- 8 Chowienczyk P, Lawson C, Lane S, Johnson R, Wilson R, Silverman M, Cochrane G. A flow interruption device for measurement of airway resistance. *Eur Respir J* 1991; 4: 623–628
- 9 Klein G, Matthys H. Bronchiale Hyperreagibilität – Nachweisemethoden mit pharmakologischen Substanzen. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40: 56–166
- 10 Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993Suppl 16: 1–100
- 11 Erich Jaeger GmbH & Co. Kg. BOS Gebrauchsanleitung. 1986
- 12 Oswald-Mammosser M, Charloix A, Donato L, Albrech C, Speich J, Lampert E, Lonsdorfer J. Interrupter technique versus plethysmography für measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 213–220
- 13 Kannisto S, Vanninen E, Remes K, Korppi M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27: 203–207
- 14 Oswald-Mammosser M, Llerena C, Speich J, Donata L, Lonsdorfer J. Measurement of respiratory system resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children. *Pediatric Pulmonology* 1997; 24: 78–85
- 15 Kannisto S, Vanninen E, Korppi M. Evaluation of interrupter technique in measuring post-exercise bronchodilator response in children. *Clinical Physiology* 2000; 20: 62–68
- 16 Bridge P, Ranganathan S, McKenzie S. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting. *Eur Respir J* 1999; 13: 792–796
- 17 Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during metacholin challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21: 290–300
- 18 Phagoo S, Wilson N, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996; 9: 1374–1380
- 19 Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance and respiratory impedance in healthy children aged 2–7 years. *Pediatric Pulmonology* 1998; 25: 322–331
- 20 Bridge P, Lee H, Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Respir J* 1996; 9: 1368–1373
- 21 Carter E, Stecenko A, Pollock B, Jaeger M. Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatric Pulmonology* 1994; 17: 211–217
- 22 Nielsen K, Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge on asthmatic and healthy children of 2–5 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1805–1809
- 23 Reinoso M, Gracey D, Hubmayr R. Interrupter mechanics of patients admitted to a chronic ventilator dependency unit. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 127–131
- 24 D'Angelo E, Prandi E, Tavola M, Calderini E, Milic-Emili J. Chest wall interrupter resistance in anaesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1994; 77: 883–887
- 25 Freezer N, Lanteri C, Sly P. Effect of pulmonary blood flow on measurements of respiratory mechanics using the interrupter technique. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1083–1088
- 26 Kessler V, Mols G, Bernhard H, Haberthuer C, Guttmann J. Interrupter airway resistance: errors caused by valve properties and respiratory system compliance. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1546–1554
- 27 Freezer N, Nicolai T, Sly P. Effect of volume history on measurement of respiratory mechanics using the interrupter technique. *Ped Res* 1993; 33: 261–266

Dr. med. J. Schildge

St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe gAG
Medizinische Klinik – Abteilung Pneumologie
Südenstraße 32
76137 Karlsruhe

E-mail: johannes.schildge@vincentius-ka.de
Internet: www.vincentius-ka.de