

# Lungenfunktionsdiagnostik der kleinen Atemwege

## Lung Function Diagnostics for the Small Airways

### Autoren

K. Husemann<sup>1</sup>, P. Haidl<sup>2,\*</sup>, C. Kroegel<sup>3,\*</sup>, T. Voshaar<sup>4,\*</sup>, M. Kohlhäufel<sup>1,\*</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

**eingereicht** 15. 12. 2011  
**akzeptiert nach Revision**  
10. 2. 2012

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306767>  
Online-Publikation: 4.4.2012  
Pneumologie 2012; 66: 283–289  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**OÄ Dr. med. Kim Husemann**  
Robert-Bosch-Krankenhaus  
Klinik Schillerhöhe  
Solitudestraße 18  
70839 Gerlingen  
kim.husemann@klinik-schillerhoehe.de

### Zusammenfassung

Die Beteiligung der kleinen Atemwege an der Pathogenese obstruktiver Atemwegserkrankungen ist in den letzten Jahren zunehmend ins Zentrum des Interesses gerückt. Insbesondere bei schwerem und unkontrolliertem Asthma bronchiale scheint die Entzündung in den kleinen Atemwegen im Mittelpunkt zu stehen und stellt eine wichtige Targetregion für die Inhalationstherapie dar. Bislang gibt es keinen Goldstandard zur differenzierten funktionellen Erfassung der kleinen Atemwege. Verschiedene invasive und nichtinvasive Methoden wurden beschrieben. Spirometrie und Bodyplethysmografie können mit Parametern wie Verhältnis der forcierten zur langsam gemessenen Vitalkapazität (FVC/SVC) oder dem Residualvolumen (RV) nur indirekte Hinweise auf ein „air trapping“ im Rahmen einer „small airway disease“ geben. Als sensitivere Verfahren stehen die Impulsoszillometrie, Stickstoffauswaschtests und die Analyse von Stickstoffmonoxid im Exhalat zur Verfügung. Die Impulsoszillometrie separiert zentrale und periphere obstruktive Ventilationsstörungen. Mit dem Stickstoffauswaschtest werden „air trapping“ und inhomogene Ventilation in den kleinen Atemwegen erfasst. Die Berechnung der alveolären NO-Konzentration im Exhalat gilt als Marker für eine periphere Entzündung. In welcher Kombination die genannten Methoden zur Diagnostik und Beurteilung des Therapieansprechens von Patienten mit einer „small airway disease“ in der Praxis am besten eingesetzt werden, müssen zukünftige Studien zeigen.

\* Für die DESA (Deutsche Expertengruppe Small Airways) sind Dr. Peter Haidl, Prof. Dr. Martin Kohlhäufel, Dr. Dr. Joachim Körner, Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel, Manuela Kulle, Dr. Detlef Nachtigall, Dr. Astrid Riebeling, Prof. Dr. Andreas Schmitt, Prof. Dr. Thomas Voshaar.

### Abstract

In the recent years growing interest has focused on the involvement of the distal airways (internal diameter < 2 mm) in obstructive lung diseases and other pulmonary conditions. Inflammation in the small airways seems to play a major role in severe and uncontrolled asthma as a major determinant of airflow obstruction. Thus, small airways represent an important target for inhalation therapy. Currently there is no accepted single lung function parameter to detect small airway dysfunction. Various invasive and non-invasive techniques have been described. In future, non-invasive lung function testing will gain more importance. Using spirometry or body plethysmography, lung function parameters such as the ratio of forced vital capacity to slow vital capacity (FVC/SVC) and the residual volume (RV) can provide information about air trapping in small airway disease. Recent data show that techniques such as impulse oscillometry, nitrogen washout testing and analysis of exhaled nitric oxide are promising tools to assess involvement of the small airways. Impulse oscillometry is a sensitive method to calculate peripheral airway resistance, nitrogen washout allows one to detect air trapping and inhomogeneous ventilation in the distal lung, and the alveolar nitric oxide concentration represents a marker of peripheral inflammation. Further studies are needed to validate these functional tests or their combination for diagnosis and assessment of treatment response in pulmonary diseases involving small airways.

### Einleitung

Die Bedeutung der Entzündungs- und Remodellingprozesse in den kleinen Atemwegen bei obstruktiven Atemwegserkrankungen hat in den letzten Jahren zunehmend Interesse gefunden [1–5]. Bei unkontrolliertem und schwerem Asthma

bronchiale beispielsweise scheint die Entzündung in den kleinen Atemwegen ausgeprägter zu sein als in den großen Atemwegen [5]. Dies hat zu neuen therapeutischen Ansätzen wie dem Einsatz von Aerosolen mit extrafeinen Partikeln geführt, deren klinische Relevanz jedoch bislang unklar ist [6,7].

Anatomisch werden die Bronchien ab der 9. Generation mit einem Innendurchmesser  $< 2\text{ mm}$  als kleine Atemwege bezeichnet [8] (Abb. 1). Sie machen den mit Abstand größten Teil der Atemwegsoberfläche aus.

Zur Charakterisierung der kleinen Atemwege werden verschiedene invasive und nichtinvasive Verfahren beschrieben. Dazu gehören zum Beispiel die direkte endobronchiale Druckmessung, transbronchiale Biopsie oder die CT-Diagnostik [9–11]. Direkte endobronchiale Druckmessungen zeigen, dass bei Asthmapatienten der Widerstand in den kleinen Atemwegen 50–60% und bei COPD-Patienten bis 90% des gesamten Atemwegswiderstandes ausmachen kann, während dieser beim Gesunden nur 10–25% beträgt [12–14]. Diese Messwerte sind methodisch bedingt als approximative Näherungswerte zu sehen.

Die differenzierte Erfassung der Flusslimitation in den kleinen Atemwegen mit nichtinvasiven Methoden stellt eine Herausforderung für die Lungenfunktionsanalyse dar. Die Sensitivität des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde ( $FEV_1$ ) des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) und des Atemwegswiderstandes ( $R_{aw}$ ) sind zu gering, um die Beteiligung der kleinen Atemwege zu erfassen. Erst eine schwere Obstruktion von mehr als 50% der kleinen Atemwege führt zu einem signifikanten  $FEV_1$ -Abfall, und der Atemwegswiderstand steigt bei einem Verschluss von etwa 50% der kleinen Atemwege lediglich um etwa 10% an [15,16].

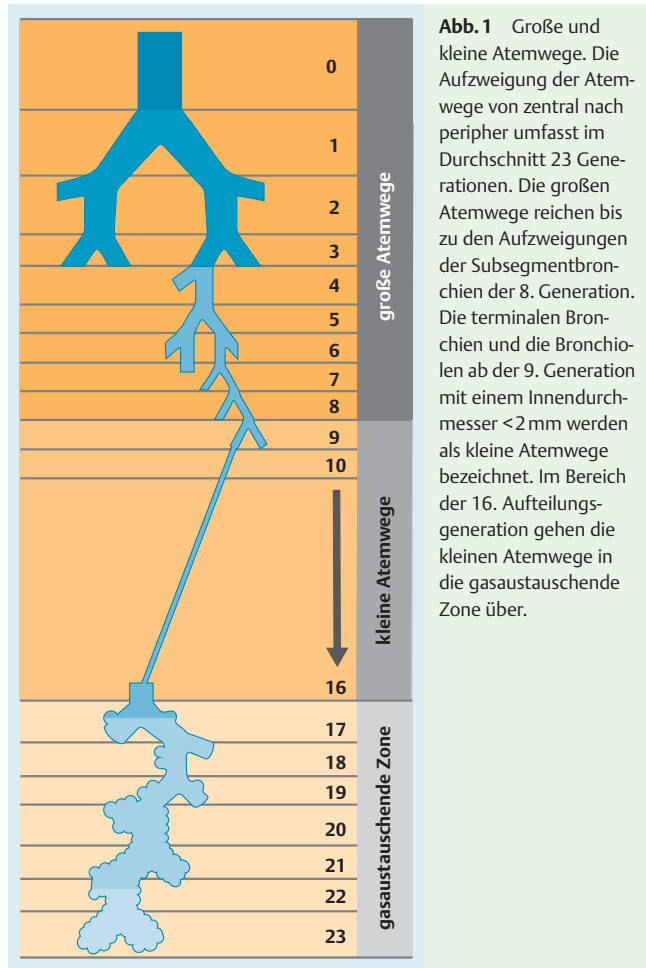
Nachfolgend soll dargestellt werden, welche alternativen Parameter heute mit welchen erweiterten Methoden der Lungenfunktion zur differenzierten Beurteilung der kleinen Atemwege verfügbar sind und wie deren Aussagekraft nach aktuellem Kenntnisstand einzuschätzen ist.

## Spirometrie



Die Spirometrie ist die am meisten verbreitete lungenfunktionelle Methode zur Erfassung einer Atemwegsobstruktion. Mit den Parametern  $FEV_1$ ,  $FEV_1/VC$  und PEF werden überwiegend Veränderungen in den zentralen Atemwegen erfasst. Zur gezielteren Beurteilung der kleinen Atemwege wurde der Parameter  $FEF_{25-75}$  vorgeschlagen, der ursprünglich auch als maximale mittlere expiratorische Flussrate MMFR bezeichnet wurde [17].  $FEF_{25-75}$  bezeichnet den durchschnittlichen Fluss während der Ausatmung von 25%–75% der Vitalkapazität und repräsentiert damit den Fluss aus den mittleren und kleinen Atemwegen. Beschrieben wurde die Methode erstmals 1955 von Lueallen [17]. Einige Studien untersuchten die Aussagekraft dieses Parameters insbesondere bei frühen Formen von Erkrankungen der kleinen Atemwege. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit chronischer Bronchitis und Normalwerten für  $R_{aw}$  und  $FEV_1$  eine Reduktion der MMFR als frühes Zeichen einer Erkrankung der kleinen Atemwege („Small airway disease“=SAD) zu beobachten ist [18]. Bei Kindern und jüngeren Erwachsenen mit normaler  $FEV_1$  kann eine reduzierte  $FEF_{25-75}$  als Hinweis auf eine SAD gelten [19,20].

Mehrere Studien zur Aussagekraft des Parameters  $FEF_{25-75}$  zur Beurteilung der kleinen Atemwege bei Asthmapatienten werfen Zweifel an der Wertigkeit auf. Nach Anwendung eines extrafeinen inhalativen Steroids wurde bei 12 Asthmapatienten ein An-



**Abb. 1** Große und kleine Atemwege. Die Aufzweigung der Atemwege von zentral nach peripher umfasst im Durchschnitt 23 Generationen. Die großen Atemwege reichen bis zu den Aufzweigungen der Subsegmentbronchien der 8. Generation. Die terminalen Bronchien und die Bronchiolen ab der 9. Generation mit einem Innendurchmesser  $< 2\text{ mm}$  werden als kleine Atemwege bezeichnet. Im Bereich der 16. Aufteilungsgeneration gehen die kleinen Atemwege in die gasaustauschende Zone über.

stieg der  $FEV_1$  als auch der  $FEF_{25-75}$  parallel zur Abnahme der Eosinophilenzahl in den zentralen und peripheren Atemwegen dokumentiert [21]. Ob der Anstieg der  $FEF_{25-75}$  dabei den Rückgang der Entzündung in den kleinen Atemwegen repräsentiert, kann jedoch aus dieser Studie nicht sicher geschlossen werden [21].

Patienten mit durch Stickstoffauswaschverfahren nachgewiesener inhomogener Ventilation in den distalen Atemwegen, die von einem herkömmlichen inhalativen Steroid auf ein extrafeines Aerosol umgestellt wurden, zeigten trotz Besserung anderer Surrogatparameter keinen signifikanten Anstieg der  $FEF_{25-75}$  [22]. In einer kleinen Studie bei Patienten mit schwerem, persistierendem Asthma, in der die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in den distalen Atemwegen im Transbronchialbiopsat mit Lungenfunktionstests verglichen wurde, ergab sich keine Korrelation der  $FEF_{25-75}$  mit der zellulären Entzündung [23].

Kritisch anzumerken ist, dass in Untersuchungen mit großen Kollektiven von Nichtrauchern und Rauchern zwischen 20 und über 80 Jahren eine sehr hohe Streubreite der  $FEF_{25-75}$  auffällt. Bei Annahme eines pathologischen Grenzwertes unter der 5. Perzentile ist somit erst eine ausgeprägte Verminderung des Absolutwertes klinisch relevant [24]. Bei einem festen cut-off-Wert von 80% Soll werden z. B. 25% der gesunden Nichtraucher zu unrecht als pathologisch eingestuft [24]. Neben der ausgeprägten Streuung ist auch die Abhängigkeit der  $FEF_{25-75}$  von Schwankungen des Lungenvolumens und Veränderungen der großen Atemwege zu beachten.

**Fazit:** Der einfach zu erhebende Parameter  $FEF_{25-75}$  scheint bei fortgeschrittenen Erkrankungen der kleinen Atemwege wie bei schwerem Asthma mit eingeschränkter  $FEV_1$  keine Aussagekraft

zu besitzen. Bei Frühformen mit normaler  $FEV_1$  kann die  $FEF_{25-75}$  zur Beurteilung mit herangezogen werden, dabei muss die hohe Streubreite des Parameters berücksichtigt werden.

Ein zweiter mittels Spirometrie zu erhebender Parameter ist das Verhältnis bzw. die Differenz der forcierten Vitalkapazität zur langsam gemessenen Vitalkapazität (FVC/SVC). FVC/SVC ist als indirekter Marker für den frühzeitigen Kollaps der kleinen Atemwege und „air trapping“ beschrieben worden [25]. Bei Asthmapatienten ist die Differenz FVC-SVC größer als bei Gesunden [26]. Bei Patienten mit Bronchiolitis obliterans-Syndrom nach Lungentransplantation als klassischem Beispiel einer Erkrankung der kleinen Atemwege konnte gezeigt werden, dass die Abnahme der FVC/SVC-Ratio unabhängig von Veränderungen der  $FEV_1$  frühzeitig eine SAD detektiert [27].

Bei Patienten mit schwerem Asthma ist bei einer Subgruppe von Patienten mit Eosinophilen-assoziiertem schwerem Asthma das Verhältnis FVC/SVC signifikant niedriger als bei der Subgruppe mit nicht Eosinophilen-assoziiertem Asthma [28]. Dieser Befund kann als indirekter Hinweis für die stärkere Beteiligung der kleinen Atemwege in der Subgruppe mit eosinophiler Beteiligung verstanden werden.

**Fazit: FVC/SVC ist ein einfach zu erhebender Parameter, der eine funktionelle Beeinträchtigung der kleinen Atemwege anzeigen kann, aber hinsichtlich seiner klinischen Bedeutung bislang unzureichend untersucht ist.**

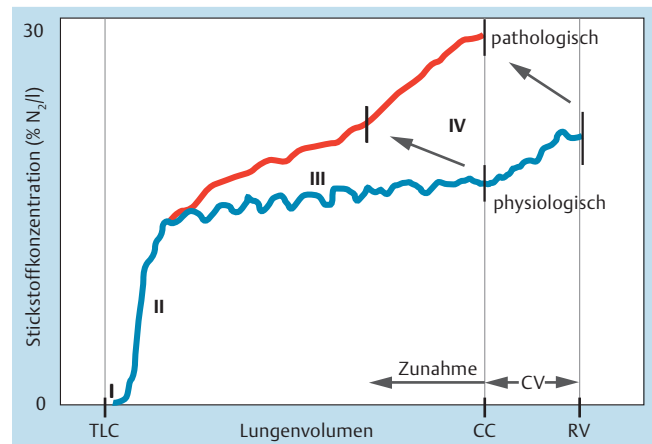
## Bodyplethysmografie

Mittels Bodyplethysmografie können Hyperinflation und „air trapping“ erfasst werden. Der Begriff der Hyperinflation ist nicht einheitlich definiert und bezeichnet ganz allgemein eine Erhöhung der statischen Lungenvolumina funktionelle Residualkapazität (FRC), Residualvolumen (RV) bzw. totale Lungkapazität (TLC) [29]. Eine Erhöhung statischer Lungenvolumina tritt häufig im Rahmen obstruktiver Atemwegserkrankungen auf, insbesondere bei Patienten mit Lungenemphysem. Verschiedene Mechanismen wie der Verlust elastischer Rückstellkräfte, ein erhöhter Atemwegswiderstand mit expiratorischer Flusslimitation und ein frühzeitiger Verschluss der kleinen Atemwege können zu einer Erhöhung von FRC, RV und TLC beitragen [29, 30].

Bei Patienten mit schwerem Asthma ist im Vergleich zu Patienten mit moderatem Asthma eine signifikante Erhöhung des RV bei nur wenig erhöhter TLC zu beobachten – und zwar unabhängig vom Grad der  $FEV_1$ -Reduktion [31]. Bei schwerem Asthma scheint die „air trapping“-Komponente durch vorzeitigen Verschluss der kleinen Atemwege im Verhältnis zur Flusslimitation eine größere Rolle zu spielen als bei moderatem Asthma [31].

Der invasiv gemessene Widerstand in den distalen Atemwegen bei Asthma korreliert mit einem erhöhten RV und bei Behandlung symptomatischer Asthmapatienten mit Montelukast geht eine Symptombesserung mit einer RV-Reduktion einher [32, 33]. In einem kleinen Studienkollektiv von Patienten mit schwerem, persistierendem Asthma wurde die Entzündung in den distalen Atemwegen mit Lungenfunktionstests verglichen: Je stärker die Eosinophilen-assoziierte Entzündung, desto höher waren TGV und TLC, wohingegen die mittleren expiratorischen Flüsse hier nicht mit der Entzündung korrelierten [23].

**Fazit: RV oder RV/TLC sind einfach zu messende, indirekte Parameter, die auf eine funktionelle Beeinträchtigung der kleinen Atemwege hinweisen können. Bei schwerem Asthma ist ein erhöhtes RV ein wichtiger Parameter zur Erfassung von „air trapping“.**



**Abb. 2** Einfacher Stickstoffauswaschtest nach Robinson 2009 [34]: Die blaue Kurve zeigt den typischen Befund einer normalen SB- $N_2$ -Kurve. Die rote Kurve gibt einen pathologischen Befund bei peripherer Obstruktion mit frühzeitigem Verschluss der kleinen Atemwege wieder: die Steigung in Phase III ( $dN_2$ ) ist ebenso wie CV und CC erhöht.

## Stickstoffauswaschtests

Mit Gasverteilungstests lassen sich Lungenvolumina messen und Verteilungsstörungen der Ventilation (inhomogene Ventilation, „air trapping“) erfassen. Auswaschtests mit inerten Gasen sind seit über 60 Jahren beschrieben. Zur Beurteilung der inhomogenen Ventilation in den kleinen Atemwegen existieren grundsätzlich 2 Testverfahren: Der einfache Stickstoffauswaschtest (Single breath, SB- $N_2$ ) und der mehrfache Stickstoffauswaschtest (Multiple breath, MB- $N_2$ ) [34].

### Einfacher Stickstoffauswaschtest

Beim einfachen Stickstoffauswaschtest wird in einem VC-Manöver 100% Sauerstoff inhaled, bei der Ausatmung die  $N_2$ -Konzentration gemessen und gegen das exhalierbare Volumen aufgezeichnet: Bei Gesunden entsteht nach Abatmung des Totraumgases (Phase I) und der Mischung aus den zentralen Atemwegen (Phase II) ein Alveolarplateau (Phase III). Das leicht ansteigende Alveolarplateau weist am Ende der Ausatmung kurz vor Erreichen des RV-Niveaus nochmals einen Knick auf. Hier beginnt der basale Verschluss der kleinen Atemwege und die Abatmung eines relativ größeren Anteils der  $N_2$ -reichen apikalen Lungenluft, was in einer Steigung im Plott zum Ausdruck kommt. Das nach Beginn des Verschlusses noch exhalierbare Volumen wird als Closing volume bezeichnet (CV), die Summe von RV und CV als Closing capacity (CC) (● **Abb. 2**).

Bei jungen gesunden Erwachsenen beginnt der Verschluss etwa nach 80–90% der Ausatmung der Vitalkapazität, das entspricht etwa einer CC/TLC von 30%. Eine Erhöhung von CV und CC findet sich im Alter, bei Rauchern oder bei Patienten mit beginnender SAD. Bei schwerer Obstruktion mit inhomogener Ventilation und höherer  $N_2$ -Steigung im Bereich des Alveolarplateaus kann der „Knickpunkt“ der CC kaum bestimmt werden, sodass hier die Steigung in der Alveolarphase ( $dN_2$ ) beurteilt wird [35].

Mit dem einfachen Stickstoffauswaschtest können „air trapping“, inhomogene Ventilation und früher Verschluss der kleinen Atemwege bei Patienten mit Asthma bronchiale erfasst werden: Closing capacity und  $dN_2$  sind bei Asthmapatienten aller Schweregrade erhöht und bei schwergradig-persistierendem Asthma  $dN_2$  nochmals signifikant höher als bei leichteren Formen [36].

Bei Asthmapatienten mit rezidivierenden Exazerbationen ist im Vergleich zu stabilen Asthmapatienten ein früherer Verschluss der kleinen Atemwege messbar (höheres CV und höhere CC) [37]. Für eine therapeutische Relevanz der Messung von CV und CC gibt es Anhaltspunkte in einzelnen kleineren Studien: Bei Patienten, die unter mittel- bis hochdosierter Gabe inhalativer Steroide keine Asthmakontrolle erreichten, führte die zusätzliche Gabe von Beclomethason in extrafeiner Formulierung im Vergleich zu nicht extrafeinem Fluticason zu einer signifikanten Verminderung des Verhältnisses CV/VC sowie des RV [38]. Auch bei Patienten mit stabilem Asthma konnte unter einer inhalativen Kombinationstherapie mit Beclomethason und Formoterol in extrafeiner Formulierung eine tendenzielle Verbesserung der CC als Hinweis auf eine Besserung der Funktion der kleinen Atemwege gemessen werden [39]. Anzumerken ist, dass in beiden genannten Studien in der jeweiligen Vergleichsgruppe nicht die identischen Medikamente eingesetzt wurden, sodass letztendlich die gemessenen Effekte auf die Lungenfunktion nicht sicher auf die extrafeine Formulierung zurückgeführt werden können.

### Mehrfacher Stickstoffauswaschtest

Der mehrfache Stickstoffauswaschtest ist ein etwas aufwendigeres Verfahren zur Bestimmung von Parametern der inhomogenen Ventilation in den distalen Atemwegen [40–43]. Es erfolgt eine mehrfache Inhalation von reinem Sauerstoff, bei jeder Exhalation Aufzeichnung der  $N_2$ -Konzentration. Der langsame Abfall der  $N_2$ -Konzentration ergibt die sogenannte Washout-Kurve. Aus der Phase III ( $N_2$ -Alveolarplateau) der einzelnen Atemzüge werden zwei Parameter abgeleitet: „Scnd“ und „Sacin“. Scnd beschreibt die Homogenität der Ventilation in den konduktiven Atemwegen (Generation 0–15), Sacin in den azinären Atemwegen (> 15. Generation, d. h. gasaustauschende Zone) [44, 45]. Mit dem Parameter Scnd gelingt ein frühzeitiger Nachweis einer Erkrankung der kleinen Atemwege: Eine Erhöhung von Scnd als Zeichen einer inhomogenen Ventilation in den konduktiven Atemwegen wurde bereits bei Patienten mit mildem Asthma [45], bei Rauchern ohne COPD [46] oder bei Patienten nach bronchialen Provokationstests gemessen [47].

Ein erhöhter Wert für Sacin als Zeichen einer erhöhten azinären Ventilationsinhomogenität findet sich regelmäßig bei COPD-Patienten mit emphysematösen Veränderungen [48]. Bei Asthmapatienten wurde ein erhöhter Wert für Sacin insbesondere bei älteren Patienten mit erniedrigter  $FEV_1$  gemessen, die formal einem höheren Schweregrad zuzuordnen sind [22]. Diese Subgruppe von Patienten mit erhöhtem Sacin profitierte von einer Therapieumstellung auf extrafeine inhalative Steroide [22].

Zur Methode kritisch anzumerken ist, daß Studien zur Ermittlung von Normwerten für Stickstoffauswaschtests bisher nur an kleineren Kollektiven mit teilweise abweichenden Ergebnissen durchgeführt wurden. Akzeptierte Norm- und Referenzwerte stehen derzeit aus [34]. Dies gilt insbesondere für den mehrfachen Stickstoffauswaschtest, der bislang kommerziell nicht zur Routinemessung bei Erwachsenen verfügbar ist.

**Fazit: Der einfache Stickstoffauswaschtest ist eine sensitive Methode zur Erfassung inhomogener Ventilation und air trapping in den kleinen Atemwegen. Aufgrund der einfachen Durchführung wäre ein Einsatz im klinischen Alltag praktikabel, der zusätzliche Nutzen ist bislang jedoch nicht belegt. Der komplexere mehrfache Stickstoffauswaschtest ermöglicht durch eine aufwendige Analyse der Auswaschkurve Einblicke in pathologische Veränderungen innerhalb der kleinen Atemwege und bleibt mit dieser Fragestellung Forschungsanwendungen vorbehalten.**

### Impulsozilometrie



Die Impulsozilometrie (IOS) als Methode zur Erfassung der Atemmechanik gilt als sensitiver Lungenfunktionstest zur Erfassung obstruktiver Ventilationsstörungen [49–51]. Vorteil ist die einfache Durchführung bei Ruheatmung ohne forcierte Atemmanöver.

Bei der IOS werden impulsförmige Schwingungen der Ruheatmung des Patienten überlagert und die Reaktion des Atemsystems darauf analysiert. Dabei wird ein komplexer Atemwiderstand als Impedanz  $Z$  über einer Frequenzskala aufgezeichnet. Der komplexe Atemwiderstand  $Z$  umfasst neben dem realen Strömungswiderstand  $R$  den sogenannten Blindwiderstand (Reactance  $X$ ), der sich aus Trägheits- und Dehnungswiderständen von Lunge und Thorax zusammensetzt. Die Parameter Resistance  $R$  und Reactance  $X$  werden über ein Frequenzspektrum von 5–35 Hz aufgezeichnet. Nur niedrige Frequenzen ( $\leq 5$  Hz) erreichen dabei die kleinen Atemwege,  $R$  und  $X$  bei niedrigen Frequenzen repräsentieren damit die Eigenschaften der kleinen Atemwege. Periphere und zentrale Obstruktion sind durch den spezifischen Verlauf der Resistance  $R$  und der Reactance  $X$  bei verschiedenen Messfrequenzen differenzierbar: Bei der peripheren Obstruktion besteht eine starke Frequenzabhängigkeit mit deutlich erhöhten Resistance-Werten bei niedrigen Frequenzen ( $R_5 > R_{20}$ ). Parallel ist die sogenannte Lungenreactance ( $X_5$ ), die als Marker die Wandeigenschaften der kleinen Bronchien repräsentiert, im niederfrequenten Bereich deutlich erniedrigt [52] (Abb. 3).

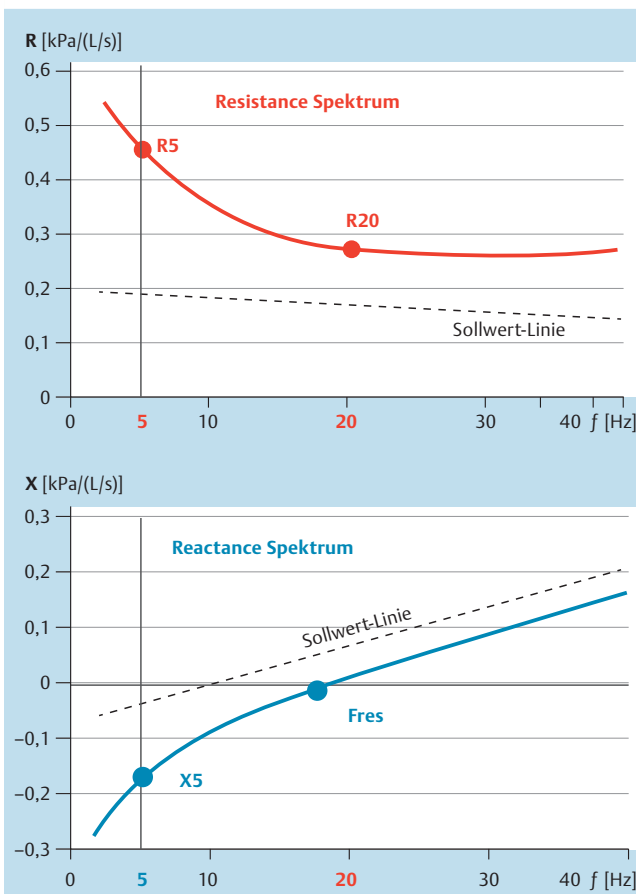
Die Methode IOS ist allgemein zur Erfassung obstruktiver Atemwegserkrankungen insbesondere bei Asthma und COPD gut beschrieben. In einer direkten Vergleichsstudie mit Bodyplethysmografie und Spirometrie kann bei erwachsenen Patienten eine leichte Obstruktion (definiert als spezifische Resistance zwischen 120 und 200% vom Sollwert) mittels IOS besser als mit spirometrischen Parametern erfasst werden [53].

Zur gezielten Beurteilung der kleinen Atemwege stehen nur wenige Daten zur Verfügung. In einer Übersichtsarbeit von Goldmann aus dem Jahr 2005 [54] wird betont, dass es keine Studien gibt, die die IOS-Messung bei SAD mit direkten pathophysiologischen Befunden wie beispielsweise transbronchiale Biopsate korrelieren. Die Wertigkeit ergibt sich aus Vergleichen mit anderen Surrogatparametern der kleinen Atemwege wie z. B. Scnd [47] oder oszilometrischen Untersuchungen bei typischen Erkrankungen der kleinen Atemwege wie Bronchiolitis obliterans [55]. Bei gesunden Rauchern mit normalen spirometrischen und bodyplethysmografischen Parametern konnte mittels IOS eine erniedrigte Reactance  $X$  als Hinweis für eine frühe Dysfunktion der kleinen Atemwege gemessen werden [56].

Asthmapatienten zeigen mit zunehmendem Schweregrad der Obstruktion einen Anstieg der Resistance insbesondere im niederfrequenten Bereich [57]. In einer Studie wird bei Kindern mit Asthma und normaler  $FEV_1$ , aber erniedrigtem peripherem Flussparameter  $MEF_{50}$  eine Erhöhung der niederfrequenten Resistance als Hinweis für eine SAD gewertet [58]. Beim Versuch, mit oszilometrischen Flusssignalen über eine bronchoskopisch platzierte Sonde direkt die Impedanz in der Peripherie zu messen, konnte primär kein Unterschied zwischen Patienten mit mildem Asthma und gesunden Probanden registriert werden, erst nach Durchführung eines unspezifischen bronchialen Hyperreagibilitätstests mit Methacholin stieg die periphere Resistance bei den Asthmapatienten stärker an als in der Vergleichsgruppe [59].

Auch zur Therapiebeurteilung von Asthmapatienten gibt es inzwischen Daten. Eine Verbesserung der IOS-Parameter der dista-





**Abb. 3** Nachweis einer peripheren Obstruktion mittels IOS nach Smith 1997 [52]: Typischer Verlauf der Resistancekurve (rot) und Reactancekurve (blau) bei Vorliegen einer peripheren Obstruktion: Frequenzabhängiger Resistanceanstieg mit starker Erhöhung im niederfrequenten Bereich (R5) sowie deutlicher Abfall der Lungenreactance X5 gegenüber den Sollwerten (Fres = Resonanzfrequenz).

len Atemwege konnte nach 12 Wochen Anwendung extrafeiner inhalativer Steroide gegenüber herkömmlichen inhalativen Steroiden gemessen werden, während sich spirometrische Parameter nicht unterschieden [60].

**Fazit:** Die Impulsoszillometrie ist eine sehr sensitive Methode zur Erfassung einer Obstruktion. Die differenzierte Analyse der kleinen Atemwege ist durch Beurteilung der Signale bei niedrigen Frequenzen möglich. Es gibt Hinweise, dass mittels IOS Erkrankungen der kleinen Atemwege früher als mit der Spirometrie erfasst werden können, die Datenlage zur Beurteilung der klinischen Relevanz ist noch nicht ausreichend. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit wäre die IOS im klinischen Alltag zur Frühdiagnostik und zum Therapiemonitoring praktikabel.

**Exhalierter alveolärer NO-Konzentration**

Eine einfache und nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Atemwegsinfektion ist die Messung der Stickstoffmonoxidfraktion im Exhalat (FeNO). Die größte Erfahrung mit der Methode liegt bei der Erfassung der asthmatischen Entzündung vor [61–63].

NO wird sowohl in den proximalen als auch in den distalen Atemwegen gebildet, die Konzentration wird überwiegend durch die Aktivität der induzierbaren NO-Synthetase bestimmt [64]. Eine Differenzierung der NO-Herkunft (proximal versus distal) ist mit der üblichen FeNO-Messung während einer verlängerten Expiration bei konstanter Flussrate nicht möglich. Die mehrfache Analyse von FeNO bei verschiedenen expiratorischen Flussraten erlaubt Rückschlüsse auf die alveoläre NO-Konzentration (CalvNO) [65–67].

CalvNO gilt als möglicher Marker der distalen Atemwegsinfektion bei Asthma und COPD [68,69]. Bei schwerem Asthma korreliert CalvNO mit der BAL-Eosinophilie und anderen Lungenfunktionsparametern (RV/TLC, dN<sub>2</sub>, CC) als Surrogatmarker für eine SAD [68,70]. Bei Patienten mit schwerem, steroidabhängigem Asthma werden höhere Spiegel von CalvNO beobachtet als bei nicht steroidabhängigen Patienten [70].

Auch bei Patienten mit leichtem Asthma und normaler Lungenfunktion werden höhere CalvNO-Werte gemessen als bei Gesunden [71]. Zudem wird eine positive Korrelation von erhöhtem CalvNO und dN<sub>2</sub> im einfachen Stickstoffauswaschtest bei Asthmapatienten beschrieben [72].

**Fazit:** Die alveoläre NO-Konzentration (CalvNO) gilt als potenzieller Marker einer distalen Atemwegsinfektion, allerdings sind die vorliegenden Daten hierzu noch unzureichend.

**Tab. 1** Übersicht über die vorgestellten Methoden und Parameter.

Methode	Parameter	Marker für	Kommentar
Spirometrie	FEF <sub>25–75</sub>	periphere Obstruktion	nur bei normaler Lungenfunktion verwertbar, hohe Streubreite
	FVC/SVC	air trapping	leicht messbar wenige Studien zu SAD
Bodyplethysmografie	RV, RV/TLC	Hyperinflation und air trapping	leicht messbar wenige Studien zu SAD
Impulsoszillometrie	R5, X5	periphere Obstruktion	sensitive Methode, begrenzt verfügbar, bei breitem Patientenspektrum anwendbar
Stickstoffauswaschtest	SB-N <sub>2</sub> : CV, CC, dN <sub>2</sub>	air trapping und inhomogene Ventilation	sensitive Methode, begrenzt verfügbar
	MB-N <sub>2</sub> : Scond, Sacin	inhomogene Ventilation in der Peripherie	bislang nicht standardisiert, nicht kommerziell verfügbar
Exhalatanalyse	CalvNO	periphere Entzündung	extrapolierter Rechenwert wenige Studien zu SAD

## Schlussfolgerungen

Die zunehmende Bedeutung der kleinen Atemwege in Pathophysiologie und Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen erfordert deren differenzierte funktionelle Beurteilung. Bislang existiert dafür kein Goldstandard. Invasive Verfahren wie direkte Druckmessungen und transbronchiale Biopsien sind nicht praktikabel.

Spirometrische und bodyplethysmografische Parameter der kleinen Atemwege sind das Verhältnis FVC/SVC sowie das RV. Erweiterte Lungenfunktionsmethoden zur Ermittlung zusätzlicher Parameter als Marker für air trapping (CV, CC mittels SB-N<sub>2</sub>), periphere Obstruktion (R5, X5 mittels IOS) oder periphere Entzündung (CalvNO) sind praktisch bereits verfügbar (☉ Tab. 1).

Die Wertigkeit der einzelnen Verfahren und ihre sinnvolle Kombination muss in größeren Kollektiven von Patienten mit SAD vor und nach therapeutischer Intervention in Zukunft weiter evaluiert werden.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>CalvNO</b>	Alveoläre NO-Konzentration
<b>CC</b>	Closing Capacity
<b>CV</b>	Closing Volume
<b>dN<sub>2</sub></b>	N <sub>2</sub> -Steigung im Bereich des Alveolarplateaus (einfacher Stickstoffauswaschtest)
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	Mittlerer expiratorischer Fluss während der Ausatmung von 25%-75% der VC
<b>FeNO</b>	Stickstoffmonoxid-Fraktion im Exhalat
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
<b>FRC</b>	Funktionelle Residualkapazität
<b>Fres</b>	Resonanzfrequenz
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität
<b>IOS</b>	Impulsoszillometrie
<b>MEF<sub>50</sub></b>	Maximaler expiratorischer Fluss zum Zeitpunkt, wo noch 50% der VC auszuatmen sind
<b>MMFR</b>	Maximale mittlere expiratorische Flussrate
<b>MB-N<sub>2</sub></b>	Mehrfacher Stickstoffauswaschtest
<b>PEF</b>	Expiratorischer Spitzenfluss
<b>R</b>	Resistance
<b>R<sub>aw</sub></b>	Atemwegswiderstand
<b>RV</b>	Residualvolumen
<b>Sacin</b>	Parameter für Ventilationsinhomogenität in den azinären Atemwegen
<b>SAD</b>	Small airway disease
<b>SB-N<sub>2</sub></b>	Einfacher Stickstoffauswaschtest
<b>Scond</b>	Parameter für Ventilationsinhomogenität in den konduktiven Atemwegen
<b>SVC</b>	Langsam gemessene Vitalkapazität
<b>TLC</b>	Totale Lungenkapazität
<b>VC</b>	Vitalkapazität
<b>X</b>	Reactance
<b>Z</b>	Impedanz

## Interessenkonflikt

K. Husemann: kein Interessenkonflikt. P. Haidl: Vortragshonorare von Chiesi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, IVAX, Astellas, Advisory board Janssen-Cilag. C. Kroegel: Vortragshonorare von

GlaxoSmithKline, Chugai Pharma, Novartis Pharma, EuMeCom, Boehringer Ingelheim, Talecris, Yamanouchi Pharma. Berater-tätigkeit für Chiesi, Essex Pharma, GlaxoSmithKline, Gruenthal, InterMune Inc, AVONTEC. T. Voshaar: Erstattung von Reisekosten, Kongressgebühren bzw. Fortbildungsveranstaltungen, Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit folgender Firmen: Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Chiesi, Janssen-Cilag, Nycomed, Pfizer GmbH. M. Kohlhäufel: Erstattung von Reisekosten, Kongressgebühren bzw. Fortbildungsveranstaltungen, Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit folgender Firmen: Meda, GlaxoSmithKline, Chiesi, Pfizer, Nycomed, Boehringer Ingelheim.

## Institute

- <sup>1</sup> Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH, Gerlingen (Chefarzt der Abteilung für Pneumologie: Prof. Dr. M. Kohlhäufel)
- <sup>2</sup> Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Abteilung Pneumologie II, Schmallebenberg
- <sup>3</sup> Medizinische Klinik I, Abt. Pneumologie & Allergologie, Friedrich-Schiller-Universität, Jena
- <sup>4</sup> Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Moers

## Literatur

- <sup>1</sup> Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14: 1403–1417
- <sup>2</sup> Shaw RJ, Djukanovic R et al. The role of small airways in lung disease. *Respir Med* 2002; 96: 67–80
- <sup>3</sup> Sturton G, Persson C, Barnes PJ. Small airways: an important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 340–345
- <sup>4</sup> Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65: 141–151
- <sup>5</sup> Burgel PR, de Blic J, Chanez P et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 80–95
- <sup>6</sup> Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 1213–1220
- <sup>7</sup> Woolcock AJ. Effect of drugs on small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 203–207
- <sup>8</sup> Weibel ER. *Morphometry of the Human Lung*. New York: Academic; 1963
- <sup>9</sup> Wagner EM, Bleeker ER, Permutt S et al. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 447–452
- <sup>10</sup> Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 254–259
- <sup>11</sup> Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 307–315
- <sup>12</sup> Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–1360
- <sup>13</sup> Yanai M, Sekizawa K, Ohru T et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1016–1023
- <sup>14</sup> Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401
- <sup>15</sup> Virchow JC. Asthma. A small Airway Disease: Concepts and Evidence. *Pneumologie* 2009; 63 (Suppl. 2): 96–101
- <sup>16</sup> Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 181–183
- <sup>17</sup> Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. *Am Rev Tuberc* 1955; 72: 783–800
- <sup>18</sup> McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirometric manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52: 725–737
- <sup>19</sup> Cirillo I, Kleszy C, Marseglia GL et al. Role of FEF25%-75% as a predictor of bronchial hyperreactivity in allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 692–700

- 20 *Marseglia GL, Cirillo I, Vissaccaro A* et al. Role of forced expiratory flow at 25–75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 74–78
- 21 *Hauber HP, Gotfried M, Newman K* et al. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 58–63
- 22 *Verbanck S, Schuermans D, Paiva M* et al. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 340–346
- 23 *Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP* et al. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1046–1050
- 24 *Hansen JE, Sun XG, Wasserman K*. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006; 129: 369–377
- 25 *Chan ED, Irvin CG*. The detection of collapsible airways contributing to airflow limitation. *Chest* 1995; 107: 856–859
- 26 *Chhabra SK*. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? *J Asthma* 1998; 35: 361–365
- 27 *Cohen J, Postma DS, Vink-Klooster K* et al. FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction. *Chest* 2007; 132: 1198–1203
- 28 *Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL* et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001–1008
- 29 *Gibson GJ*. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J* 1996; 9: 2640–2649
- 30 *Pellegrino R, Brusasco V*. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1997; 10: 468–475
- 31 *Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW* et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: airtrapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* 2008; 104: 394–403
- 32 *Kraft M, Pak J, Kaminsky D* et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1551–1556
- 33 *Kraft M, Cairns CB, Ellison MC* et al. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006; 130: 1726–1732
- 34 *Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM*. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009; 78: 339–355
- 35 *Ruppel GL*. Manual of Pulmonary Function Testing. 9th ed. Mosby; 2008
- 36 *Bourdin A, Paganin F, Pr  faut C* et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61: 85–89
- 37 *in't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH* et al. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1902–1906
- 38 *Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS* et al. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluoro-carbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma* 2005; 42: 257–263
- 39 *Scichilone N, Battaglia S, Sorino C* et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; 65: 897–902
- 40 *Crawford AB, Makowska M, Paiva M* et al. Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects. *J Appl Physiol* 1985; 59: 838–846
- 41 *Crawford AB, Makowska M, Kelly S* et al. Effect of breath holding on ventilation maldistribution during tidal breathing in normal subjects. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2108–2115
- 42 *Crawford AB, Makowska M* et al. Effect of bronchomotor tone on static mechanical properties of lung and ventilation distribution. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2278–2285
- 43 *Crawford AB, Cotton DJ, Paiva M* et al. Effect of lung volume on ventilation distribution. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2502–2510
- 44 *Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A* et al. Ventilation distribution during histamine provocation. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1907–1916
- 45 *Verbanck S, Schuermans D, Paiva M* et al. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1380–1386
- 46 *Verbanck S, Schuermans D, Meysman M* et al. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 414–419
- 47 *King GG, Downie SR, Verbanck S* et al. Effects of methacholine on small airway function measured by forced oscillation technique and multiple breath nitrogen washout in normal subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148: 165–177
- 48 *Verbanck S, Schuermans D, Noppen M* et al. Evidence of acinar airway involvement in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1545–1550
- 49 *Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H* et al. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie* 2009; 63: 461–469
- 50 *Park JW, Lee YW, Jung YH* et al. Impulse oscillometry for estimation of airway obstruction and bronchodilation in adults with mild obstructive asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 546–552
- 51 *Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A* et al. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med* 2007; 7: 56–64
- 52 *Smith HJ, Vogel J* et al. Impuls-Oszillometrie in der Fr  herkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen. Sonderausgabe IOS H  chberg: Firma Jaeger; 1997
- 53 *Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H* et al. Modern impulse oscillometry in the spectrum of pulmonary function testing methods. *Pneumologie* 2009; 63: 461–469
- 54 *Goldman MD, Saadeh C, Ross D*. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148: 179–194
- 55 *Ross DJ, Goldman MD* et al. Multi-frequency forced oscillation technique [FOT] for assessment of lung allograft function: a pilot Study. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 131
- 56 *Kohlh  ufl M, Brand P, Scheuch G* et al. Impulse oscillometry in healthy nonsmokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. *J Aerosol Med* 2001; 14: 1–12
- 57 *Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM* et al. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. *Respir Med* 2006; 100: 2207–2219
- 58 *Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M* et al. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 730–736
- 59 *Kaminsky DA, Irvin CG, Lundblad L* et al. Oscillation mechanics of the human lung periphery in asthma. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1849–1858
- 60 *Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T* et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 326–332
- 61 *Smith AD, Cowan JO, Brassett KP* et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163–2173
- 62 *Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C* et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077–1082
- 63 *Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A*. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008; 31: 539–546
- 64 *Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM* et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest* 1998; 101: 660–666
- 65 *Tsoukias NM, George SC*. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* 1998; 85: 653–666
- 66 *George SC, Hogman M, Permutt S* et al. Modeling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 2004; 96: 831–839
- 67 *Mahut B, Louis B, Zerah-Lanvner F* et al. Validity criteria and comparison of analytical methods of flow-independent exhaled NO parameters. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 153: 148–156
- 68 *Berry M, Hargadon B, Morgan A* et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986–991
- 69 *Brindicci C, Ito K, Resta O* et al. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 52–59
- 70 *van Veen IH, Sterk PJ, Schot R* et al. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 951–956
- 71 *Lehtim  ki L, Kankaanranta H, Saarelainen S* et al. Peripheral inflammation in patients with asthmatic symptoms but normal lung function. *J Asthma* 2005; 42: 605–609
- 72 *Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC* et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60: 639–644