

Aus der Allergie- und Asthma-Poliklinik der Medizinischen Fakultät

Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Gibt es eine erhöhte Asthma-Mortalität
Deutschlands im internationalen
Vergleich ?**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Jens-Armin Stephan

aus Wolfenbüttel

Gibt es eine erhöhte Asthma-Mortalität Deutschlands im internationalen Vergleich?

Im internationalen Vergleich der Asthmamortalitätsraten, die alle Altersgruppen berücksichtigen, ist Deutschland seit Ende der 60er Jahre führend. Im allgemeinen ist der Tod durch Asthma bronchiale eine relativ seltene Todesursache. In der Asthma-Poliklinik der Charité wurden zwischen den Jahren 1980 und 1999 nur 3 gesicherte und 7 wahrscheinliche Todesfälle durch Asthma bronchiale dokumentiert. Bezüglich der Asthmamortalitätsrate der 5-34jährigen verzeichnete Deutschland im weltweiten Vergleich durchschnittliche Werte. In der Altersgruppe der >60jährigen weist Deutschland eine zwischen drei- und sechsfach erhöhte Asthmamortalität gegenüber westlichen Vergleichsstaaten auf. Der Anteil der Asthmamortalität an der Gesamt-COPD-Mortalität Deutschlands ist überdurchschnittlich hoch. Hinsichtlich der Einflußfaktoren Prävalenz, Therapie, medizinische Versorgung und soziale Bevölkerungsungleichheiten gab es keinen Hinweis auf eine Ursache, die für das Vorliegen einer erhöhten *wahren* Asthmamortalität Deutschlands verantwortlich sein könnte. Es zeigte sich lediglich eine vergleichsweise geringfügig verstärkte Abneigung deutscher Ärzte bezüglich der Verordnung von Kortikosteroiden. Demgegenüber können insbesondere Fehldiagnosen auf Totenscheinen zu Verfälschungen von Asthmamortalitätsstatistiken führen. In 11 retrospektiven Untersuchungen zu Todesfällen im Zusammenhang mit Asthma bronchiale wurden bei ungefähr 40% falsche Todesursachen ermittelt. Waren bei den <34jährigen noch nahezu 100% der Totenscheinhauptdiagnosen richtig, so liegt der Zuverlässigkeitsgrad bei den >70jährigen nur noch bei 50%. Deutsche Ärzte neigen überproportional häufig dazu, die Todesursache Asthma zu wählen. Zusammenfassend gibt es keinen Anhalt auf eine real vorliegende erhöhte Asthmamortalität Deutschlands. Alle Ergebnisse weisen auf eine *Verfälschung* der Asthmamortalitätsstatistiken durch unkorrekte Totenscheindiagnosen insbesondere bei Verstorbenen >60 Jahre hin. Zu epidemiologischen Zwecken sollten zukünftig nur noch die Asthmasterblichkeitsraten der 5-34jährigen gewählt werden.

Schlüsselwörter: Asthma, Mortalität, Epidemiologie, Totenschein

Is there an increased german asthma mortality in the international comparison?

Since the late 60's Germany has got the highest asthma mortality worldwide concerning all ages. Generally asthma as the cause of death is seldom. In the Asthma-Poliklinik of the Charité Berlin only 3 reliable and 7 probable asthma death were documented between 1980 and 1999. In difference to the asthma mortality of all ages german asthma mortality of the age 5-34 years is average. Concerning the age >60 years death of asthma in Germany are 3-6 times higher than in other western countries. The asthma-part of the german COPD-mortality is above the average. As to the most important influences on the *true* asthma mortality (prevalence, therapy, medical care and social inequalities) there is no indication of a cause of an increased german asthma mortality besides a slight aversion against corticosteroids of german physicians. Furtheron *inaccuracies* of death certification can lead to a falsification of asthma mortality statistics. There were 11 retrospective studies of death certification involving the word asthma showing in 40% wrong diagnosis of death. In the age <34 years nearly 100% of the death certification were right, in the age >70 years only 50% were accurate. German physicians use the diagnosis asthma above-averaged. In conclusion there is no hint of a real increased german asthma mortality. All results point to a falsification of the international asthma mortality statistics as a consequence of inaccuracies in death certification especially in ages >60 years. For epidemiological purposes only asthma mortality rates of the ages 5-34 years should be used.

Key words: asthma, mortality, epidemiology, death certification

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Professor Dr. med. G. Kunkel

2. Professor Dr. med. J. Lichey

3. Professor Dr. med. P. Doro

Datum der Promotion: 12.03.02

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Definition	9
1.2. Ätiologie und Pathogenese	9
1.3. Klinik	12
1.4. Diagnostik	13
1.5. Therapie	15
2. Material und Methoden	21
3. Der Tod durch Asthma bronchiale	23
3.1. Faktoren, die potentiell zum Asthmatod beitragen	23
3.2. Geschlechtsverteilung	25
3.3. Zeitpunkt des Todes	25
4. Mortalität an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen im internationalen Vergleich	27
4.1. Erklärungsansätze für die internationalen Mortalitätsunterschiede der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen	32
5. Analyse der internationalen Asthmamortalität	34
5.1. Darstellung der Asthmamortalität im internationalen Vergleich	34
5.2. Epidemien in den 60er und 70er Jahren	37
5.3. Verlauf der Asthmamortalität Ende der 70er und in den 80er Jahren	39

5.4.	Verlauf der Asthmamortalität seit Ende der 80er Jahre	41
5.5.	Geographische Mortalitätsunterschiede innerhalb eines Landes	41
5.6.	Altersstruktur der Asthmamortalität im internationalen Vergleich	43
6.	Einflußgrößen auf die internationalen Unterschiede der Asthmamortalität	49
7.	Faktoren, die im Zusammenhang mit der wahren Asthmamortalität stehen	49
7.1.	Asthmaprävalenz	49
7.1.1.	Prävalenzraten im internationalen Vergleich	50
7.1.2.	Prävalenz der alten und neuen Bundesländer im Vergleich	54
7.1.3.	Prävalenz unterschiedlicher Altersgruppen	56
7.1.4.	Prävalenz in Entwicklungs- und Schwellenländern	57
7.1.5.	Entwicklung der Asthmaprävalenz	57
7.1.6.	Zusammenhang zwischen der internationalen Asthmaprävalenz und der Asthmamortalität	59
7.1.7.	Die Prävalenz in Beziehung zum sozioökonomischen Status und ethnischen Minderheiten	63
7.1.8.	Erklärungsansätze für die internationalen und interregionalen Prävalenzunterschiede	64
7.1.9.	Hospitalisierung	66
7.1.9.1.	Interpretation der Hospitalisierungsunterschiede	68
7.2.	Asthmathherapie	69
7.2.1.	Internationale Unterschiede in der Therapie	73
7.2.2.	Interpretation	79
7.3.	Allgemeine medizinische Versorgung und sozioökonomischer Status	81
7.3.1.	Allgemeine medizinische Versorgung	81
7.3.2.	Sozioökonomischer Status	84
7.3.3.	Interpretation	86
7.4.	Weitere Einflußfaktoren	87
7.4.1.	Interpretation	90

8. Faktoren, die zu einer Verfälschung der Asthmamortalitätsstatistiken führen können	90
8.1. Diskrepanz zwischen klinischer Diagnose und Autopsiebefund	92
8.1.1. Autopsieraten im internationalen Vergleich	94
8.2. Die klinische Diagnose Asthma bronchiale als Todesursache	95
8.2.1. Regionale Studien über die Richtigkeit der klinischen Diagnose Asthma bronchiale als Todesursache	97
8.2.2. Die Ergebnisse in Bezug zu der Asthmamortalität des jeweiligen Landes	101
8.3. Die Einordnung der Todesursache zu einem ICD-Code	103
8.4. Internationale Unterschiede in der Nosologie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen im direkten Vergleich	104
8.4.1. Unterschiede in der diagnostischen Klassifizierung im direkten Vergleich	104
8.4.2. Mortalitätsraten chronischer Lungenerkrankungen der USA, Kanada und Frankreich	111
8.4.3. Mortalitätsraten von Asthma und chronischer Bronchitis der Länder Schweden und Dänemark	111
8.5. Todesfälle in der Asthma-Poliklinik des Virchow-Klinikums der Charité	112
9. Diskussion	114
10. Zusammenfassung	121
11. Literaturverzeichnis	126
12. Anhang	151

1. Einleitung

In der Literatur vom Altertum bis zum 18. Jahrhundert wurden dem Asthma bronchiale kaum Todesfälle zugeschrieben (Siegel 1987). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts vermutete William Osler (1901) sogar, dass akute Attacken von Bronchialasthma nicht zum Tod führen könnten. Im Jahr 1922 wurde der Asthmatod als eine Komplikation des Asthma bronchiale herausgestellt, als Huber und Koessler über pathologische Befunde der Lungen von 21 Todesfällen berichteten.

In absoluten Zahlen gesehen ist der Tod durch Asthma so selten, dass nur wenige Ärzte mehr als einen Todesfall erleben (Lanes&Walker 1988; Speizer 1987).

Aufmerksamkeit hat die Sterblichkeit an Asthma zuerst durch eine „Epidemie“ in den 60er Jahren in mehreren Ländern erlangt (Jackson 1988). Es folgte eine zweite „Epidemie“, die Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre ausschließlich in Neuseeland beobachtet wurde (Keating 1984).

Im internationalen Vergleich der Asthmamortalitätsraten, die alle Altersgruppen berücksichtigen, ist Deutschland seit Ende der 60er Jahre führend, zuvor hatte nur Japan eine vergleichbar hohe Sterblichkeit. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Hintergrund dieses Phänomens und gibt einen Überblick über die Asthmamortalität und alle wichtigen Einflußfaktoren im internationalen Vergleich. Zusätzlich wird die Sterblichkeit von Patienten, die in der Asthma-Poliklinik der Charité behandelt wurden, dargestellt als Beispiel für die Sterberate an Asthma in einer Spezialklinik.

1.1. Definition

Versuche, eine Definition des Asthma bronchiale aufzustellen, sind in den letzten Jahren vielfach gemacht worden, wobei insbesondere die Schwierigkeit bestand, zwischen klinischen, pathophysiologischen und pathomorphologischen Definitionen zu unterscheiden (Kunkel 1994).

Das National Heart, Lung and Blood Institute hat im Anschluß an den Workshop „Global Initiative for Asthma“ folgende Definition im Jahr 1995 gegeben (NIH 1995): Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei der eine Anzahl von Zellen wie Mastzellen, Eosinophilen und T-Lymphozyten eine dominante Rolle spielen. Bei entsprechend disponierten Individuen bedingt diese Entzündung wiederkehrende Episoden mit expiratorischem Giemen, Atemnot, Brustwandstarre und Hustenreiz, hauptsächlich in der Nacht und/oder am frühen Morgen. Diese Symptome sind gewöhnlich mit einer variablen Obstruktion der Atemwege verbunden, die entweder spontan oder unter Therapie reversibel ist. Außerdem ist diese bronchiale Verengung meist mit einer Überempfindlichkeit der Atemwege auf verschiedene Stimuli kombiniert.

1.2. Ätiologie und Pathogenese

Der Beweis für einen wichtigen Einfluß von *genetischen Faktoren* auf die Entstehung der asthmatischen Erkrankung konnte insbesondere durch Familienstudien gezeigt werden. In Zwillingsstudien war eine signifikante Konkordanzdifferenz zwischen monozygoten Zwillingen und dizygoten Zwillingen auffällig (Duffy et al. 1990; Nieminen et al. 1991). In einer Untersuchung von 7000 Zwillingen war die Konkordanz von monozygoten Zwillingen 19% während die von dizygoten Zwillingen bei nur 4,8% lag (Edfors-Lubs 1971).

Genetische Faktoren spielen sowohl beim allergischen Asthma in Bezug auf die genetische Regulation der IgE-Synthese eine wichtige Rolle (Marsh et al. 1982; Cookson & Hopkins 1988) als auch beim nicht allergischen Asthma. Die bronchiale Überempfindlichkeit gegen Metacholin tritt unabhängig vom Atopiestatus familiär auf (Longo et al. 1987).

Bei einer asthmatischen Erkrankung von einem Verwandten ersten Grades wird eine Risikozunahme Asthma zu entwickeln um Faktor vier angenommen (Sandford et al. 1996). Der genetische Anteil zur Entstehung eines Asthma bronchiale wird auf 40-60% geschätzt (Morton 1996).

Die komplementäre Größe zu den genetischen Faktoren sind die *Umgebungsfaktoren*, deren Einfluß auf die asthmatische Erkrankung demzufolge ebenfalls einem Ausmaß von 40-60% entsprechen würde.

Diese Umgebungsfaktoren können in drei Kategorien eingeteilt werden (NIH 1995):

- Asthma-verursachende Faktoren sensibilisieren die Atemwege und tragen zu Beginn der asthmatischen Erkrankung bei. Diese beinhalten sowohl Inhalationsallergene aus dem Haus (Allergene der Hausstaubmilbe, Küchenschabe, Haustiere und Pilzsporen) und der Außenluft (Pollen und Pilzsporenallergene) als auch Berufsallergene, Ernährungszusätze und Medikamente (Aspirin und andere NSAIDs sind bei 4-28% der Erwachsenen mit Asthma , selten bei Kindern mit Asthma, auslösender Faktor)
- zum Asthma beitragende Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung der asthmatischen Erkrankung und verstärken die Sensibilität der Atemwege. Dazu gehören (virale) respiratorische Infektionen, geringes Geburtsgewicht, Ernährungsgewohnheiten (z.B. Fisch, Eier), Luftverschmutzung der Außen- oder Innenluft und aktives oder passives Rauchen.
- Trigger können zu einer Verschlimmerung des Asthmas führen. Zu ihnen gehören je nach Asthmaform Allergene, Infektionen der Atemwege, Anstrengung, Hyperventilation, Wetterlage, Schwefeldioxid, Stickoxide, Ozon, Nahrungsmittel und deren Zusätze, Medikamente (auch NSAIDs können zu einer Exazerbation führen).

Pathomechanismus:

Folgende Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass Entzündungsreaktionen maßgeblichen Anteil an der Pathogenese des Asthma bronchiale haben:

- In den Spülflüssigkeiten bronchoalveolärer Lavagen (BAL) von Asthmatikern lassen sich erhöhte Zellzahlen an basophilen und eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten nachweisen (Barnes et al. 1992).
- Bronchialbiopsate von Asthmatikern zeigen selbst bei leichten Formen von Asthma eine Infiltration von eosinophilen Granulozyten, partielle epitheliale Disruption und subepitheliale Fibrosierung (Roche et al. 1989), sowie eine Anhäufung von aktivierten CD4+ Lymphozyten (Poulter et al. 1990).
- Eine antiinflammatorische Behandlung z.B. mit topischen Steroiden bessert sowohl das subjektive Beschwerdebild, als auch die objektiv meßbaren Lungenfunktionsparameter und BAL-Befunde (Barnes et al. 1992).

Die Entzündungsprozesse in den Luftwegen von Asthmatikern scheinen bei allen Patienten eine gemeinsame Charakteristik aufzuweisen (Djukanovic et al. 1990). Obwohl verschiedene Induktoren und Triggerfaktoren für diese Entzündung existieren, ist die Art der Entzündungsantwort, selbst bei sehr schwach ausgeprägtem Asthma, stets durch eine Infiltration von Eosinophilen und T-Lymphozyten, sowie den Verlust von Epithelzellen geprägt (Barnes et al. 1992).

Der Hyperreagibilität der Bronchien kommt bei asthmakranken Menschen die größte Bedeutung zu:

Im allgemeinen wird sie als Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1) um mehr als 20% des Ausgangswertes nach Inhalation steigender Konzentrationen an Histamin oder Methacholin definiert (Weiss et al. 1993).

Sie zeigt sich zum einen in einer erniedrigten *Reizschwelle* gegenüber verschiedenen Stimuli, zum anderen aber auch in einer verstärkten *Reizantwort* auf Stimuli, die bei Gesunden zu keiner Bronchokonstriktion führen würde (Fabbri et al. 1993). Die bronchiale Hyperreagibilität (BHR) ist bei etwa 90% aller asthmatischen Kinder nachweisbar (von der Hardt 1991).

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen scheint diese Hyperreagibilität dem Auftreten von Asthma zeitlich voranzugehen (Weiss et al. 1993).

Der Mechanismus, der Hyperreagibilität und Entzündungsprozeß in Beziehung zueinander setzt, ist z.Zt. noch unbekannt. Das Phänomen der Hyperreagibilität bestimmt das Entzündungsgeschehen, denn je ausgeprägter die Hyperreagibilität, desto eher ereignen sich Entzündungsreaktionen. Andererseits kann eine Entzündung auch selbst zu Asthmasymptomen führen (z.B. durch Aktivierung sensibler Nervenendigungen (Barnes et al. 1992)). Ebenso führt eine antiinflammatorische Behandlung mit Steroiden zwar zur Besserung der Entzündungsvorgänge, die Hyperreagibilität aber wird nur in geringem Umfang gemindert (Barnes 1990).

Möglicherweise entsteht die Hyperreagibilität aus dem Zusammentreffen von akuten Entzündungsreaktionen und strukturellen Atemwegsveränderungen, die irreversibel bezüglich derzeitiger Therapien sind (Fabbri et al. 1993).

1.3. Klinik

In Abhängigkeit von der Art der Asthma-Genese, der Verbreitung des Allergens, der physischen und psychischen Konstitution des Betroffenen und der Qualität der erfolgten Therapie manifestiert sich die Erkrankung durch unterschiedliche Häufigkeit und Stärke der einzelnen Anfälle (Oberbeck 1993):

Der akute Anfall:

Je nach Ausprägung werden seltener oder bis zu mehrmals am Tag reversible Anfälle mit Atemnot und schleimigem Auswurf registriert.

In den meisten Fällen lassen sich die Atemnotanfälle je nach Intensität mit β_2 -Mimetika wirkenden Dosier-Aerosolen oder inhalatorisch eingesetzten Glukokortikoiden unter Kontrolle bringen.

Der „Status asthmaticus“

Ein lebensbedrohlicher Zustand, der dringend intensivmedizinischer Pflege bedarf. Die Übergänge in diesem Bereich sind fließend, und eine allgemein gültige definitorische Abgrenzung existiert bisher nicht.

Einige Autoren schreiben für die Anwendung dieses Begriffes eine Anfallsdauer von mehr als 12 oder 24 Stunden vor, andere sehen in dem „Nichtansprechen“ auf eine konventionelle Therapie das ausschlaggebende Kriterium (Kuschinsky 1987).

Das „Dauerasthma“

Es entwickelt sich nicht selten am Ende einer längeren Asthma-Anamnese, wobei sich die anfänglich nur zeitweise erhöhten Atemwegswiderstände nicht wieder zurückbilden, und sich eine chronische Bronchialobstruktion manifestiert. Parallel zu diesem Zustand zeigen sich dann häufig die Zeichen eines obstruktiven Emphysems in Verbindung mit denen eines Cor pulmonale (Nolte 1974).

Auffällig ist die Verlängerung des Expiriums und der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur. Nahezu alle Patienten leiden unter Husten, der bei längerer Anamnese spärliches, glasig-zähes, bei bakterieller Superinfektion auch gelbliches und grünliches Sputum zu Tage fördern kann (von Wichert 1992).

1.4. Diagnostik

Die Untersuchung zeigt: Tachy-Orthopnoe, Tachykardie, Hypertonie, hypersonorer Klopfeschall, trockene Rasselgeräusche und evtl. bei starker Lungenüberblähung eine „silent chest“ (von Wichert 1992).

Chronisches Asthma bei Kindern kann zu einer charakteristischen Thoraxdeformierung in Form eines Thorax piriformis führen. In vereinzelt, schweren Fällen kommt es infolge der chronischen Obstruktion und begleitender infektiöser Komplikationen zu Gedeihstörungen und verzögertem Wachstum (von der Hardt 1991).

Laborbefunde: In Abhängigkeit von der Krankheitsschwere kommt es zur respiratorischen Partialinsuffizienz, häufig findet sich eine Hypokapnie, da neben hypo- auch hyperventilierte Alveolarbereiche existieren. Bluteosinophilie, Eosinophilie der Bronchialsekrete, Charcot-Leydensch Kristalle (aus Eosinophilen) und Curschmannsche Spiralen (aus Epithelzellen) im Sputum. Serum-IgE ist erhöht bei allergischen, normal beim nicht-allergischen Asthma (von Wichert 1992).

Hauttests und die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper dienen dem Erkennen beziehungsweise dem Nachweis verschiedener, potentiell auslösender oder triggernder Allergene.

Ein inhalativer Provokationstest mit den vermuteten Allergenen kann völlige Sicherheit über die Ursache bringen. Die Hyperreaktivität des Asthmatikers wird gegebenenfalls im beschwerdefreien Intervall durch eine Histamin-, Metacholin- oder Carbacholinhalation nachgewiesen (von Wichert 1992).

Lungenfunktionstests: Der Atemstoßtest und die Atemstromstärke sind erniedrigt, gemessen in der Flußvolumenkurve (Einsekundenkapazität (FEV_1)) oder im Peakflow. Die Vitalkapazität ist normal oder erniedrigt, die funktionelle Residualkapazität und totale Lungenkapazität sind normal oder erhöht. Als Ausdruck der endogenen, zirkadianen Rhythmik auf den neurovegetativen Bronchotonus weist das Bronchialsystem in den frühen Morgenstunden (3-5 Uhr) eine besondere Kontraktionsneigung auf. Die bronchiale Hyperreagibilität der Asthmatiker vergrößert die Amplitude dieser Reaktionen noch (von Wichert 1992).

Pathologie: Autopsien zeigen bei im Asthmaanfall Verstorbenen: Lungenüberblähung (Inspirationsstellung), Hyperplasie und -trophie der glatten Muskulatur der Bronchialwände und häufig exzessive Schleimsekretion, die das Lumen völlig verschließen kann. Weiterhin findet man verdickte Basalmembranen infolge subepithelialer Fibrosierung (Roche et al. 1989), Ablagerung von Typ 3 und Typ 5 Kollagen aus Myofibroblasten (Brewster et al. 1990), ein ausgeprägtes Schleimhautödem durch Hyperplasie und -trophie der Submukosazellen, mukosale Infiltration und gemischtzelluläre Inflammation, die reich an eosinophilen Granulozyten und T-Lymphozyten ist. Eine epitheliale Desquamation und Denudation komplettieren das Bild (Barnes 1992).

1.5. Therapie

Im folgenden werden die Therapie-Richtlinien dargestellt, die zum Zeitpunkt der in dieser Arbeit hauptsächlich aufgeführten Mortalitätsdaten aktuell waren, also insbesondere Anfang der 90er Jahre.

In den 80er Jahren haben sich die Ansatzpunkte der Asthmatherapie verlagert (Schultze-Werninghaus 1992): eine ausschließliche Therapie mit Bronchodilatoren, früher oft in hohen Dosierungen, in unterschiedlichen Kombinationen und als Monotherapie eingesetzt, wurde als überholt angesehen; statt dessen wurde zunehmend das Konzept einer antientzündlichen Asthma-Therapie bevorzugt. Während in früheren Therapieschemata bei leichtem und mäßiggradigem Asthma eine Monotherapie mit β_2 -adrenergen Dosieraerosolen empfohlen wurde (DLBA 1984), wurde später auch in diesen Stadien der Erkrankung der Einsatz von antientzündlich wirksamen Substanzen für angezeigt gehalten (DLBA 1988).

Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga (Wettengel et al. 1994) in Anlehnung an internationale Richtlinien:

Stufenplan für die Langzeitbehandlung bei Erwachsenen:

Stufe 1

Merkmale:

- Symptome häufiger als dreimal pro Woche bis täglich
- Peakflow 60% bis 80% des Sollwertes

Behandlung:

- Inhalation topischer Steroide in mittlerer Dosis, eventuelle Alternative bei leichtgradigem Asthma: Cromoglicinsäure oder Nedocromil
- Bedarfsweise Inhalation kurzwirkender β_2 -Sympathomimetika (eventuell in Kombination mit Ipratropiumbromid)

Stufe 2

Merkmale:

- Symptome mehrfach täglich und häufiger auch nachts
- Peakflow morgens unter 60% des Sollwertes

Behandlung:

- Inhalation topischer Seroide in höherer Dosis
- Bedarfsweise Inhalation kurzwirkender β_2 -Sympathomimetika (eventuell in Kombination mit Ipratropiumbromid)
- Zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Substanzen:
 - orales, retardiertes Theophyllinpräparat
 - regelmäßige Inhalation eines lang wirksamen β_2 -Sympathomimetikums (- orales, retardiertes β_2 -Sympathomimetikum)

Stufe 3

Merkmale:

- Ständige Symptome von erheblicher Intensität
- Körperliche Aktivität deutlich eingeschränkt
- Peakflow morgens unter 50% des Sollwertes
- Ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen

Behandlung:

- Zusätzliche Einnahme eines oralen Glucokortikoids

Weitere Maßnahmen (Wettengel et al. 1994):

- Moderne Antihistaminika können bei Patienten mit allergischer Rhinitis hilfreich sein. Bei einem vorwiegend durch Allergene verursachten Asthma insbesondere durch Pollen und/oder Milben kann eine Hyposensibilisierung erwogen werden. Die Indikationsstellung und Durchführung erfordern allergologische Kenntnisse.
- Antibiotika sind in der Regel nicht indiziert. Ausnahme: Nachgewiesener oder vermuteter bakterieller Infekt.

- Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Methotrexat sollten vorläufig nur im Rahmen kontrollierter Therapiestudien eingesetzt werden.
- Physiotherapeutische Maßnahmen, Atemgymnastik
- Psychische Betreuung (Hilfe bei der Krankheitsbewältigung).
- eine geeignete Urlaubswahl kann den Behandlungserfolg unterstützen (Vermeidung von Allergenen und Schadstoffen).

Stufenplan für die Langzeittherapie bei Kindern

Stufe 1

Merkmale:

- Gelegentliche und geringe Symptome weniger als einmal pro Monat
- Lebensqualität und Schlaf nicht beeinflusst

Behandlung:

- Kurz wirksames β_2 -Sympathomimetikum bei Bedarf, gegebenenfalls vor körperlicher Belastung

Stufe 2

Merkmale:

- Symptome weniger als einmal pro Woche
- Lebensqualität und Schlaf beeinflusst

Behandlung:

- Kurz wirksames β_2 -Sympathomimetikum bei Bedarf, gegebenenfalls vor körperlicher Belastung
- Zusätzlich regelmäßige Gabe von inhalativem DNCG und/oder topisch wirksamen Glukokortikoid und/oder oralem Ketotifen
- Bei ungenügendem Effekt zusätzlich möglich: kontinuierliche Inhalation eines β_2 -Sympathomimetikums, Inhalation eines Anticholinergikums und/oder ein orales retardiertes Theophyllin-Präparat

Stufe 3

Merkmale:

- Kontinuierliche Symptome
- Lebensqualität und Schlaf deutlich beeinträchtigt

Behandlung:

- Zusätzlich orales Glukokortikoid intermittierend oder längerfristig unter Ermittlung des Minimalbedarfs

Asthmaanfall und Status asthmaticus

Leichter bis mittelschwerer Anfall (Erwachsene)

Merkmale:

- Normale Sprache
- Atemfrequenz < 25 Atemzüge/Minute
- Pulsfrequenz < 120 Schläge/Minute
- Peakflow-Werte > 50% des Norm- oder individuellen Bestwertes

Sofortbehandlung:

- Kurz wirksames β_2 -Sympathomimetikum: 2 Hübe
- 50 mg Prednisolonäquivalent oral oder i.v.
- 200 mg Theophyllin-Lösung oral

Schwerer bis lebensbedrohlicher Asthmaanfall (Erwachsene)

Merkmale:

- Patient ist so kurzatmig, dass er kaum sprechen kann
- Atemfrequenz > 25 Atemzüge/Minute
- Pulsfrequenz > 120 Schläge/Minute
- Peakflow-Werte < 100 l/Minute

Sofortbehandlung:

- Sauerstoff 2 bis 4 l/Minute über Nasensonde

- jeweils 4 Hübe eines kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetikums im Abstand von zehn Minuten
- 50 mg Prednisolonäquivalent oral oder i.v.
- 200 mg Theophyllin-Lösung oral bzw. langsam i.v.

Leichter bis mittelschwerer Anfall (Kinder)

Merkmale:

- Normale Sprache
- Atemfrequenz < 30 Atemzüge/Minute
- Pulsfrequenz < 140 Schläge/Minute
- Sauerstoffsättigung 90-96%
- Peakflow-Werte > 50% des Norm- oder individuellen Bestwertes

Sofortbehandlung:

- Kurz wirksames β_2 -Sympathomimetikum: 2 Hübe
- Alternativ: Inhalation über einen Düsenvernebler mit einem β_2 -Sympathomimetikum
- 1 bis 2 mg/kg KG Prednisolonäquivalent oral oder i.v.
- Theophyllin 5 bis 6 mg/kg KG i.v. oder oral

Schwerer bis lebensbedrohlicher Asthmaanfall (Kinder)

Merkmale:

- Patient ist so kurzatmig, dass er kaum sprechen oder essen kann
- Atemfrequenz > 30 Atemzüge/Minute
- Pulsfrequenz > 140 Schläge/Minute
- Sauerstoffsättigung < 90%
- Peak-flow-Werte < 50% des Norm- oder individuellen Bestwertes

Sofortbehandlung:

- Kurz wirksames β_2 -Sympathomimetikum: 2 Hübe
- Alternativ: Inhalation über einen Düsenvernebler mit einem β_2 -Sympathomimetikum
- 1 bis 2 mg/kg KG Prednisolonäquivalent oral oder i.v.

- Theophyllin 5 bis 6 mg/kg KG i.v. oder oral
- Subkutane Injektion von 0,005 mg Terbutalin/kg KG

2. Material und Methoden

Sämtliche in dieser Arbeit aufgeführten Mortalitätsdaten, sowohl jene der Asthmamortalität als auch jene der Mortalität an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wurden von den jeweiligen nationalen statistischen Ämtern erhoben. Die Daten basieren auf Totenscheindiagnosen. Die Totenscheindiagnosen werden von Angestellten der nationalen statistischen Ämtern einem ICD-Code zugeordnet. Die Mortalitätsstatistiken werden sortiert nach ICD-Codes veröffentlicht beziehungsweise der WHO weitergegeben. Die WHO gibt jährlich das „World statistics Annual“ heraus, in dem die Sterblichkeit aller Erkrankungen im internationalen Vergleich aufgeführt sind. Da in den WHO-Veröffentlichungen die ICD-Codes 490-493 zusammengefaßt werden, sind deren Angaben nur bedingt zu verwenden. Die weiteren in dieser Arbeit aufgeführten Daten stammen ebenfalls entweder direkt von den nationalen statistischen Ämtern, wurden durch die OECD (OECD 1997) erhoben oder sind aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen entnommen.

Im Zentrum dieser Arbeit steht die Epidemiologie des Asthma bronchiale in Deutschland. Als Vergleichsnationen wurden hauptsächlich Länder gewählt, zu deren Asthmaepidemiologie möglichst viel Datenmaterial zur Verfügung steht. Dazu gehören insbesondere Neuseeland, die USA, England/Wales, Frankreich, die Niederlande und begrenzt Australien, Schweden, Dänemark und Norwegen. Zum Zweck des epidemiologischen Gesamtüberblicks wurden bezüglich der Mortalität und ihrer Einflußfaktoren auch andere Länder erwähnt.

Weiterhin wurden in den jeweiligen Kapiteln bei Bedarf zusätzliche Informationen zur Gewinnung des jeweiligen Materials und potentielle Fehlerquellen aufgeführt, da sich dies der Übersicht halber als günstiger im Zusammenhang mit den Ergebnissen erwies. Hinweise zu Material und Methoden der retrospektiven Zusammenstellung der Todesfälle der Asthma-Poliklinik sind ebenfalls gemeinsam mit den Ergebnissen aufgeführt.

Aus Gründen der Abgeschlossenheit wurde direkt im Anschluß an verschiedene Kapitel eine Interpretation aufgeführt, da einzelne Themen sehr komplex sind und sie ansonsten in der abschließenden Diskussion nicht ausreichend berücksichtigt worden wären.

Da bei der Überprüfung von direkten Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Einflußfaktoren und der Asthmamortalität bei den untersuchten Populationen häufig keine Übereinstimmung bezüglich wichtiger Variablen wie Alter, Region und Schichtzugehörigkeit vorlag, wurde hier vorwiegend deskriptiv argumentiert.

Soweit es dennoch möglich war eine Vergleichbarkeit verschiedener Datenmengen herzustellen, wurde zur besseren Beurteilung ein Korrelationskoeffizient gebildet. Dabei wurde der Spearmansche-Rang-Korrelationskoeffizient gewählt, da hinsichtlich der hier zur Berechnung vorliegenden Datenmengen nicht davon ausgegangen werden konnte, dass es sich um normalverteilte Grundgesamtheiten handelte.

Der Spearmansche Rang Korrelationskoeffizient r_s errechnet sich aus

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum D^2}{n^3 - n}$$

wobei n die Anzahl der Wertpaare und D die Rangdifferenz des einzelnen Wertepaares ist. Fallen zwei oder mehrere Werte auf denselben Rangplatz, werden mittlere Ränge zugeordnet. Die Varianz ergibt sich aus r_s^2 .

3. Der Tod durch Asthma bronchiale

Der akute Asthmatod ist nach Illig (1978) folgendermaßen definiert: es ist ein Erstickungstod, der unter den Zeichen zunehmender Atemwegsobstruktion, klinisch durch Unruhe, krampfartige Atmung unter Anspannung der Atemhilfsmuskulatur, zunehmende Zyanose und finale Bewußtlosigkeit gekennzeichnet, mehr oder minder rasch eintritt (Tabb&Guerrant 1968). Der Pathologe findet Schleimpfropfe in den Bronchien und Bronchiolen, ein Volumen pulmonum auctum, eine dilatierte rechte Herzkammer und oftmals Erstickungsblutungen (Otto 1972).

Pathophysiologisch führt der Anfall über eine Atemwegsobstruktion zum Abfall der O₂-Sättigung des Blutes und damit zur Asphyxie. Gleichzeitig kommt es durch eine Lungenüberblähung zur Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und weiterer Belastung des eventuell aufgrund früherer Anfälle bereits bestehenden chronischen Cor pulmonale und zu einer Hypoxie der Herzmuskelfasern. Die Angst während des Anfalls führt zum Anstieg des Adrenalinpiegels, der Arrhythmien bedingen kann.

3.1. Faktoren, die potentiell zum Asthmatod beitragen

Es können zwei Todesarten als Folge von Asthmaanfällen unterschieden werden (Benatar 1986): einerseits der sehr schnelle unerwartete Tod, dem entweder ein nur kurze Zeit dauernder heftiger Anfall vorausging oder sogar während der Erholungsphase nach einem Anfall eintritt. Auf der anderen Seite sterben Patienten an Asthma bronchiale nach einer sich sehr lange hinziehenden Attacke. Letztere Patienten wurden oft nur unzureichend behandelt und ihre Erkrankung ist häufig nur mangelhaft diagnostiziert und kontrolliert worden.

Patienten mit einem schnellen Tod litten oft an großen Tagesschwankungen der Atemwegsobstruktion. Nach einer Studie der British thoracic association (1982) von 90 Todesfällen in England dauerten die tödlichen Attacken bei 23 Verstorbenen weniger als eine Stunde, bei weiteren 34 weniger als zwölf Stunden und bei den restlichen 33 länger als zwölf Stunden. Demgegenüber haben Untersuchungen in England und den

USA ergeben, dass die meisten Tode der 5-34jährigen plötzlich und außerhalb des Krankenhauses geschehen (Woolcock 1986).

In einer Studie aus den USA waren Patienten, die jünger als 55 Jahre waren, überwiegend plötzlich und unerwartet verstorben, während ältere Patienten durch einen eher prolongierten Verlauf bei weniger aggressiver Behandlung gekennzeichnet waren (Barger et al. 1988).

Eine andere Differenzierung unterscheidet zwischen vermeidbaren und nicht vermeidbaren Todesfällen (Woolcock 1986): vermeidbare Sterbefälle geschehen trotz potentiell reversibler Attacke, nicht vermeidbare resultieren aus einer Entwicklung von irreversibler Atemwegsobstruktion und folgender Asphyxie.

Nach einer Untersuchung von 35 Todesfällen in England durch Eason (1987) waren 16 vermeidbar (46%). Bei der oben erwähnten Studie der British thoracic association (1982) wären nach Ansicht der Autoren 86% (77 von 90 Sterbefällen) zu verhindern gewesen. Sutherland (1988) geht sogar davon aus, dass *jeder* Tod an Asthma bronchiale potentiell vermeidbar ist, und an Asthma verstorbene Patienten nur unzureichend behandelt waren.

Eine Unterbehandlung stellten auch die Untersucher der British thoracic association (1982) fest: bei nur 25% der Verstorbenen fanden sie eine zufriedenstellende Langzeitbehandlung - die Notfallbehandlung war sogar bei 69% unbefriedigend. Insbesondere eine Untertherapie mit Kortikosteroiden und Bronchodilatoren wurde aufgedeckt. 55 von 90 Asthmatikern benötigten diese Medikamente häufiger oder in einer höheren Dosierung. Über die Hälfte (48 von 90) der Fälle war nicht compliant, entweder in Bezug auf die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe oder der Einnahme von Medikamenten.

Im folgenden sollen die in der Literatur am häufigsten genannten Faktoren aufgeführt werden, die zum Tod an Asthma bronchiale potentiell beitragen :

Fehlverhalten des Arztes :

- Unterschätzung des Schweregrades (Wießmann 1991; Sears 1991a)
- mangelhafte Diagnostik und Kontrolle (Rea et al. 1987; Ormerod 1980)

- unzureichende Aufklärung und Schulung des Patienten (Eason 1987; Rea et al. 1987)
- Unterbehandlung, insbesondere fehlte es an Kortikosteroiden, aber teilweise auch an Brochodilatoren (Carswell 1985; Ormerod 1980)

Fehlverhalten des Patienten (Niggemann 1991):

- mangelnde Mitarbeit des Patienten (Johnson 1984; Rea et al. 1987)
- unzureichende Selbsteinschätzung des Patienten in Bezug auf den Schweregrad der Symptome (Model 1995; Sears 1987)
- Patienten verlassen sich zu sehr auf β_2 -Sympathomimetika per Dosieraerosol und Heimvernebler (Keating et al. 1984; Sears 1988b)
- zu späte Inanspruchnahme medizinischer Hilfe durch den Patienten bei Beschwerden (Ormerod 1980)

3.2. Geschlechtsverteilung

Einige Studien beschrieben eine höhere Mortalitätsrate bei Männern (Oberbeck et al. 1993), in anderen Studien war die Sterberate bei Frauen höher (Burney 1986, Eason 1987), wiederum andere fanden keine Geschlechtsunterschiede. Letztlich besteht kein signifikanter Unterschied der Geschlechter bezüglich der Mortalitätsrate (Niggemann 1991).

3.3. Zeitpunkt des Todes

Die überwiegende Anzahl der Patienten verstirbt in den Nachtstunden (Niggemann 1991). Mehreren Studien zufolge versterben ungefähr 60-70% der Patienten zwischen 20 Uhr und 8 Uhr (Sears 1989; Oberbeck 1993).

Saisonale Schwankungen von Asthma-Todesfällen gibt es in der Mehrheit der Studien nicht (Barger et al. 1988, Kinnula et al. 1988). Dagegen wurde in einer Untersuchung in England eine deutliche Häufung der Todesfälle im dritten Quartal registriert, während

im ersten Quartal eine unterdurchschnittliche Mortalitätsrate zu verzeichnen war (Khot&Burn 1984). Oberbeck (1993) fand eine gewisse Häufung für die Winter- und Hochsommermonate.

4. Mortalität an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen im internationalen Vergleich

Zu den chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (engl.: chronic obstructiv pulmonary disease, Abk.: COPD) im engeren Sinne kann man folgende Erkrankungen zählen: chronische Bronchitis (International-Classification-of-Diseases-Code nach Version 9: 491), Emphysem (492) und andere chronische Atemwegsobstruktionen (494-496) (Petty 1998). Asthma bronchiale (493) gehört nicht zu dem Kreis der COPD im engeren Sinne, da Asthma bronchiale per definitionem reversibel ist, demgegenüber wird die COPD als irreversibel beschrieben (Petty 1998). Klinisch werden häufig Mischformen beobachtet. Viele Patienten mit COPD in unterschiedlicher Ausprägung sprechen auf bronchodilatatorische Medikamente an. Auf der anderen Seite haben einige Asthmatiker Atemwegsobstruktionen, die nicht vollkommen reversibel sind (Burrows 1990).

Die *chronische Bronchitis* ist gekennzeichnet durch übermäßige Schleimproduktion, welche nicht durch andere Erkrankungen hervorgerufen wird, an den meisten Tagen während mindestens drei Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren (American Thoracic Society 1987). Bei *Emphysem* liegt eine abnormale Vergrößerung des Luftraumes distal der terminalen Bronchiolen vor, einhergehend mit Wanddestruktionen, aber ohne offensichtliche Fibrosierung. (American Thoracic Society 1987). Die meisten Patienten mit einer COPD im engeren Sinne haben Merkmale sowohl der chronischen Bronchitis als auch des Emphysems. Die COPD tritt insbesondere bei Rauchern auf, kommt familiär gehäuft vor und verschlechtert sich i Verlauf (Petty 1998). Auch Umweltschadstoffe, insbesondere Berufsschadstoffe, können zu einer COPD führen (Petty 1998).

Die Tabellen 4a-c zeigen die von allen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen der Versionen 8, 9 und 10:

Tabelle 4a: ICD-Codes, Version 8:

8. Version, 1968-1978
490 Bronchitis, uneingeschränkt
491 Chronische Bronchitis
492 Emphyse
493 Asthma
519.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ausgenommen die Erwähnung von Asthma bronchiale, Bronchitis und Emphysem (Spezialcode für Kanada und die USA)

Tabelle 4b: ICD-Codes, Version 9:

9. Version, 1979-1999:
490 : Bronchitis, nicht akut oder chronisch bezeichnet
491 : chronische Bronchitis
492 : Emphyse
493 : Asthma
494 : Bronchiektasien
495 : Allergische Alveolitis durch exogen-allergische Ursachen
496 : chronischer Verschuß der Atemwege, anderweitig nicht klassifiziert

Tabelle 4c: ICD-Codes, Version 10:

10. Version, 2000-:
J40 : Bronchitis, nicht akut oder chronisch bezeichnet
J41 : einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis
J42 : nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis
J43 : Emphyse
J44 : sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit
J45 : Asthma bronchiale
J46 : Status asthmaticus
J47 : Bronchiektasen

Wichtig für die Beurteilung der Asthma-Mortalität im internationalen Vergleich ist es, diese im Kontext aller chronischen Lungenerkrankungen zu sehen, um bewerten zu können, ob eine im internationalen Vergleich abweichende Asthma-Sterblichkeit isoliert vorkommt oder zusätzlich auch andere Erkrankungen eine differierende Mortalität aufweisen. Hier sind besonders die chronische Bronchitis (ICD 491) und der chronische Verschuß der Atemwege (ICD 496) zu betrachten, marginal auch das Emphysem (ICD 492), da Asthma bronchiale Gemeinsamkeiten mit diesen Erkrankungen im klinischen Erscheinungsbild aufweist.

In den Tabellen 4d und 4e sind die Mortalitätsraten der ICD-Codes 490-496 für die Länder Deutschland, Neuseeland, Schweden und Frankreich der Jahre 1987 und 1995 aufgeführt. Die länderspezifischen Mortalitätsraten aller chronischen Lungenerkrankungen (ICD 490-496) unterscheiden sich beträchtlich: im Jahr 1987 ist diese in Neuseeland mehr als doppelt so hoch wie in Schweden. In Deutschland liegt sie nur geringfügig unter jener Neuseelands. Erwähnenswert in dieser Aufstellung ist zudem, dass neben der hohen Asthmamortalitätsrate Deutschlands auch die Sterblichkeit der chronischen Bronchitis an der Spitze der aufgelisteten Länder liegt. Diese beiden Diagnosen sind im Jahr 1987 auch anteilmäßig bezogen auf andere Diagnosen der ICD-Codes 490-496 sehr stark vertreten (Abb. 4a-e). Im Jahr 1995 dagegen ist plötzlich der ICD-Code 496 die in Deutschland am häufigsten gewählte Diagnose. Bei einer Zunahme der Mortalitätsraten des ICD-Codes 496 im Jahr 1995 um 11,9 Sterberatenpunkte gegenüber 1987 muß berücksichtigt werden, dass gleichzeitig die Mortalitätsraten der chronischen Bronchitis und des Emphysems zusammen um 9,8 Punkte abgefallen sind.

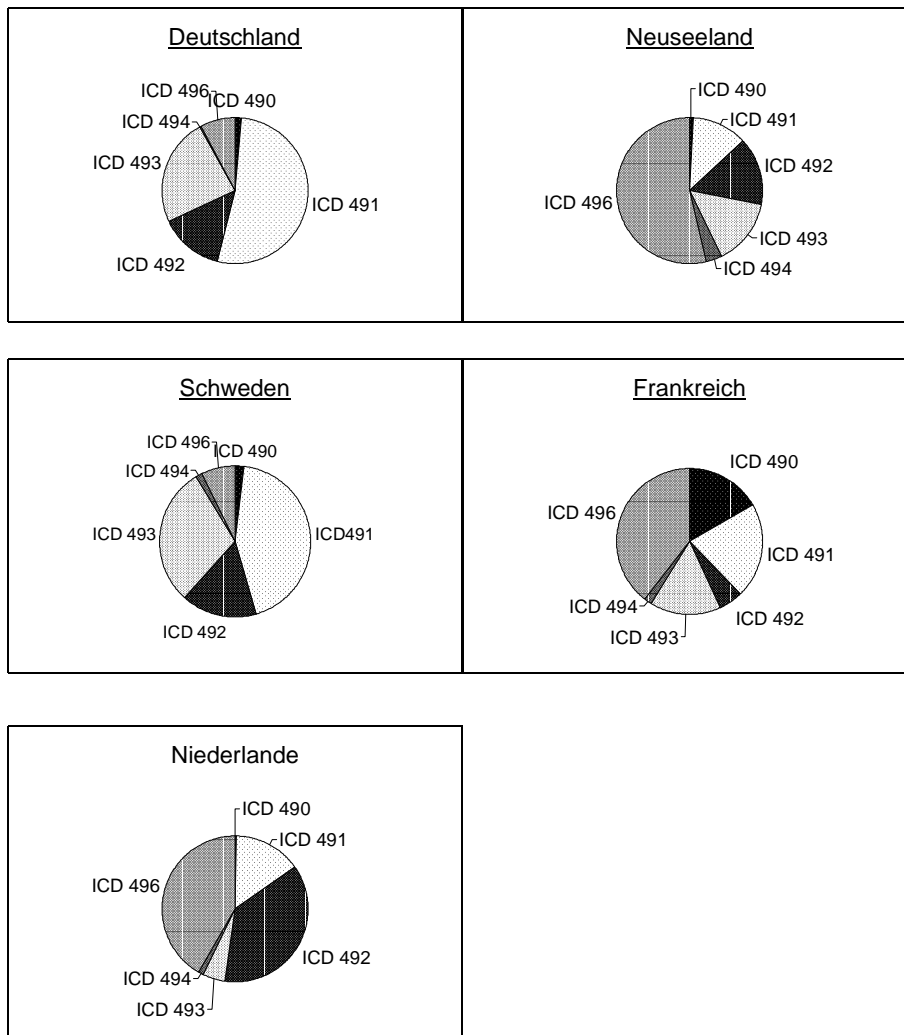
Neben Deutschland hat auch Schweden im Jahr 1987 eine ähnliche Gewichtung der Diagnosen mit dem Hauptanteil auf der chronischen Bronchitis und dem Asthma. Ebenso nimmt die Diagnose ICD 496 in Schweden im Jahr 1995 stark zu. Demgegenüber liegt das Hauptgewicht der Diagnosenanteile in Neuseeland, Frankreich und den Niederlanden sowohl 1987 als auch 1995 erheblich auf der Seite des ICD-Codes 496 (Abb. 4a-e). Asthma hat hier, insbesondere in den Niederlanden, nur ein verhältnismäßig untergeordnetes Gewicht.

Tabelle 4d: Mortalitätsrate je 100 000 Einwohner aller Altersgruppen der ICD-Codes 490-496 im Jahr 1987 (in Klammern die Prozentangaben in Bezug auf alle Todesfälle die in die ICD-Codes 490-496 eingeordnet wurden)

	Deutschland	Neuseeland	Schweden	Frankreich	Niederland
ICD 490	0,5 (1,4)	0,3 (0,7)	0,4 (1,9)	4,1 (16,8)	0,1 (0,3)
ICD 491	19,5 (52,6)	5,3 (12,4)	9,0 (43,7)	5,1 (20,9)	5,2 (14,9)
ICD 492	5,2 (14,0)	6,4 (15,0)	3,3 (16,0)	1,3 (5,3)	12,9 (36,9)
ICD 493	8,9 (24,0)	6,3 (14,8)	6,1 (29,6)	3,9 (16,0)	1,8 (5,2)
ICD 494	0,1 (0,3)	1,5 (3,5)	0,3 (1,5)	0,4 (1,6)	0,4 (1,2)
ICD 495	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,1 (0,3)
ICD 496	2,9 (7,8)	22,9 (53,6)	1,5 (7,3)	9,6 (39,3)	14,5 (41,5)
ICD 490-496	37,1 (100)	42,7 (100)	20,6 (100)	24,4 (100)	34,9 (100)

Tabelle 4e: Mortalitätsrate je 100 000 Einwohner aller Altersgruppen der ICD-Codes 490-496 im Jahr 1995 (in Klammern die Prozentangaben in Bezug auf alle Todesfälle die in die ICD-Codes 490-496 eingeordnet wurden)

	Deutschland	Neuseeland	Schweden	Frankreich	Niederland
ICD 490	0,5 (1,3)	0,3 (0,7)	0,4 (1,5)	5,7 (20,3)	0,4 (1,0)
ICD 491	11,1 (29,5)	1,9 (4,3)	5,0 (18,8)	4,0 (14,2)	2,6 (6,4)
ICD 492	3,8 (10,1)	4,4 (9,9)	6,1 (22,9)	1,2 (4,3)	13,1 (32,4)
ICD 493	7,2 (19,1)	3,3 (7,4)	3,5 (13,2)	3,9 (13,9)	0,2 (0,5)
ICD 494	0,0 (0,0)	1,7 (3,8)	0,2 (0,8)	0,4 (14,2)	0,3 (0,7)
ICD 495	0,1 (0,3)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,1 (0,3)
ICD 496	14,8 (39,4)	33 (74,0)	11,4 (42,9)	12,9 (45,9)	23,8 (59)
ICD 490-496	37,6 (100)	44,6 (100)	26,6 (100)	28,1 (100)	40,4 (100)



Abbildungen 4a-e: Anteil der Mortalität (je 100 000 Einwohner aller Altersgruppen) unterschiedlicher Lungenerkrankungen im Jahr 1987 in Relation zu allen Lungenerkrankungen, die mit den ICD- Codes 490-496 klassifiziert werden (ICD 495 hat in allen Ländern eine Mortalitätsrate nahe null) – (Daten aus den jeweiligen statistischen Landesbehörden)

4.1. Erklärungsansätze für die internationalen Mortalitätsunterschiede der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen

Rauchen ist primärer Risikofaktor für die COPD (American Thoracic Society 1985). Ausgehend von dieser These müßte es eine Beziehung zwischen dem Ausmaß des Rauchens und der Sterblichkeit an chronisch obstruktiven Erkrankungen geben. Die Untersuchungen der Beziehung zwischen dem Anteil an Rauchern in einer Bevölkerung und der Höhe der Sterblichkeit an chronischen Lungenerkrankungen sind jedoch widersprüchlich:

Coté et al. (1993) beschreiben eine positive Beziehung zwischen der Mortalität der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (Codes 491, 492, 496) und dem durchschnittlichen Zigarettenkonsum 1965-86 in der Einheit Packungen pro Kopf und Jahr im Vergleich der einzelnen Staaten der USA.

Brown et al. (1994) fanden bei der Untersuchung von 31 verschiedenen Ländern keinen Zusammenhang zwischen dem Anteil eines Landes an männlichen Rauchern, die während des Untersuchungszeitraumes Mitte der 80er Jahre rauchten, und der Mortalität an den chronisch obstruktiven Erkrankungen (Codes 490-496). Eine grenzwertige Beziehung gab es dagegen in Bezug auf die Raucherinnen.

Melia & Swan (1986) beschreiben eine nicht ganz signifikante Assoziation zwischen der Mortalität an Bronchitis, Emphysem und Asthma von Männern über 65 Jahre und dem Tabakverkauf in 41 verschiedenen Ländern der Welt in den Jahren 1971 und 1980. Keine Beziehung wurde bezüglich der jüngeren Bevölkerung entdeckt.

Auch Tabak et al. (1998) konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Raucherverhalten und der Sterblichkeit an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen feststellen (Codes 491-493). Gegenstand war die Mortalität von 16 Kohorten aus sieben Nationen in Bezug zu dem Anteil an RaucherInnen über einen Zeitraum von 25 Jahren.

Diese größtenteils negativen Beziehungen zwischen dem Raucherverhalten und der Mortalität an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einzelner Länder weisen darauf hin, dass noch andere Einflüsse für die Mortalitätsrate entscheidend sind.

Einer dieser Faktoren könnten die Ernährungsgewohnheiten sein. Tabak et al. (1998) fanden heraus, dass der Fruchtekonsum 57% und der Fischkonsum 10% der Mortalitätsunterschiede der untersuchten Kohorten erklären können.

Ein Einfluß der Höhenlage des Wohnortes wäre ebenfalls denkbar. Nach Coté et al. (1993) existiert eine positive Beziehung zwischen der Mortalität der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (Codes 491, 492, 496) und der Höhenlage der einzelnen Staaten der USA.

Weiterhin stellten Melia et al. (1986) eine positive Assoziation ($p < 0.05$) zwischen der Einwohnerzahl pro praktizierendem Arzt und der Mortalität an Bronchitis, Emphyse und Asthma von Männern und Frauen über 65 Jahre und Kindern von 1-4 Jahren fest.

5. Analyse der internationalen Asthmamortalität

5.1. Darstellung der Asthmamortalität im internationalen Vergleich

Das Spektrum der internationalen Asthmamortalitätsraten ist verhältnismäßig groß. Die höchsten Werte bezogen auf alle Altersgruppen werden in Deutschland in den 60er Jahren beobachtet mit über 11/100 000 Einwohner (Abb. 5a). Die niedrigsten Raten in den Industriestaaten wurden in den Niederlanden in den 90er Jahren erhoben mit unter 1/100 000 Einwohner.

Die meisten Nationen, die in der Abbildung 5a aufgeführt sind, haben eine relativ konstante Sterberate, deren Wert zwischen zwei bis drei Ziffern pendelt. Auffällige Veränderungen zeigten dagegen die Kurve Neuseelands, welche zwischen 1974 und 1980 von 3,5 Asthmatoten/100000 Einwohner auf 8/100000 ansteigt. In dieser Abbildung ist auch die vom Statistischen Bundesamt herausgegebene sehr hohe Asthmamortalität Deutschlands gut im Vergleich zu anderen Nationen zu sehen. Sie pendelt zwischen 1970 und 1990 um den Wert 9/100000 und liegt sogar zur Zeit der sogenannten zweiten „Epidemie“ über der Rate Neuseelands.

Auf einem sehr niedrigen Niveau liegen die Asthma-Sterbeziffern der USA und der Niederlande. Sie bewegen sich im selben Zeitraum zwischen einem und zwei Verstorbenen pro 100000 Einwohner.

Durch den direkten Vergleich mit der Mortalitätsgraphik der 5-34jährigen (Abb 5b) wird der Unterschied zu der Asthmasterblichkeit aller Altersgruppen gut deutlich.

Sehr gut sind die Epidemien insbesondere von England und Wales in den 60er Jahren und von Neuseeland Ende der 70er Jahre zu sehen. Es wird auch deutlich, dass die Rangfolge der einzelnen Länder in dieser Altersgruppe anders ist. Neuseeland hat zwischen 1966 und 1990 unangefochten die höchsten Werte, gefolgt von England/Wales im Wechsel mit Deutschland auf dem zweiten Rang. Auch in dieser Altersgruppe wurde in den Niederlanden die niedrigste Sterberate erhoben. Erwähnenswert ist zudem, dass sich alle in der Graphik aufgeführten Nationen außer der Niederlande im Jahr 1993 auf einen Wert um 0,5/100000 Einwohner eingependelt haben.

In Abbildung 5c sind neben den sechs Nationen der zuvor aufgeführten Graphiken noch 14 weitere Länder dargestellt. Auch hier liegt die Asthmamortalität Deutschlands an Nummer eins, dicht gefolgt von Norwegen, Neuseeland und Schweden. Schlußlichter sind die Niederlande, die USA und Hongkong.

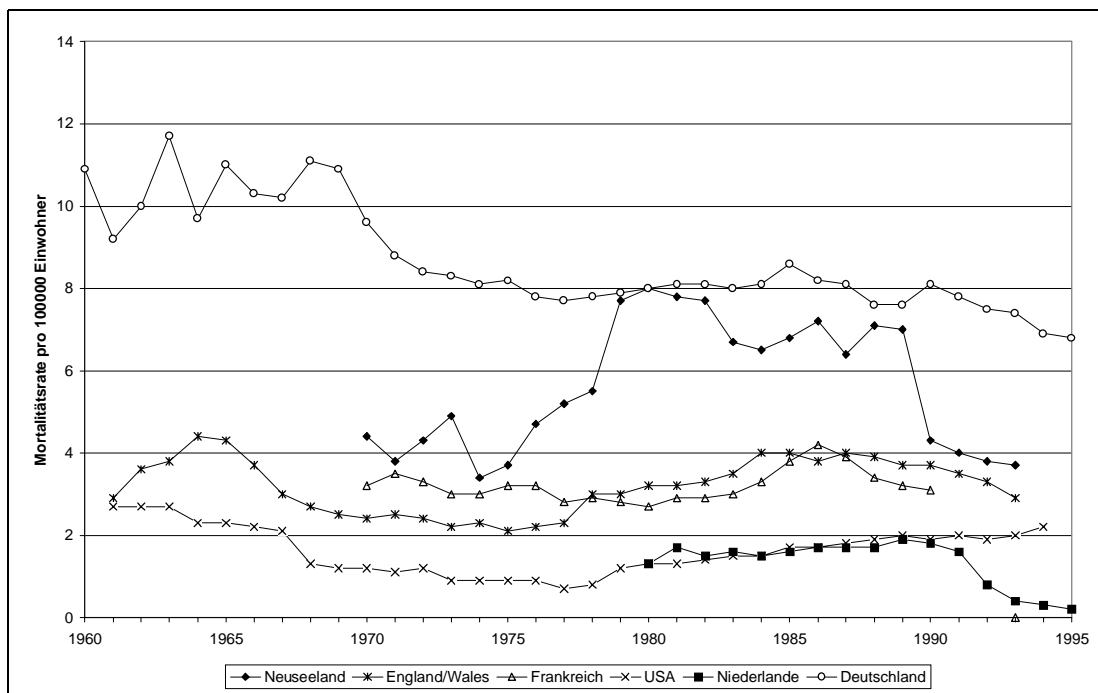


Abbildung 5a: Asthmamortalitätsrate pro 100 000 Einwohner aller Altersgruppen aus sechs verschiedenen Nationen 1960-1995 (Nationale statistische Ämter)

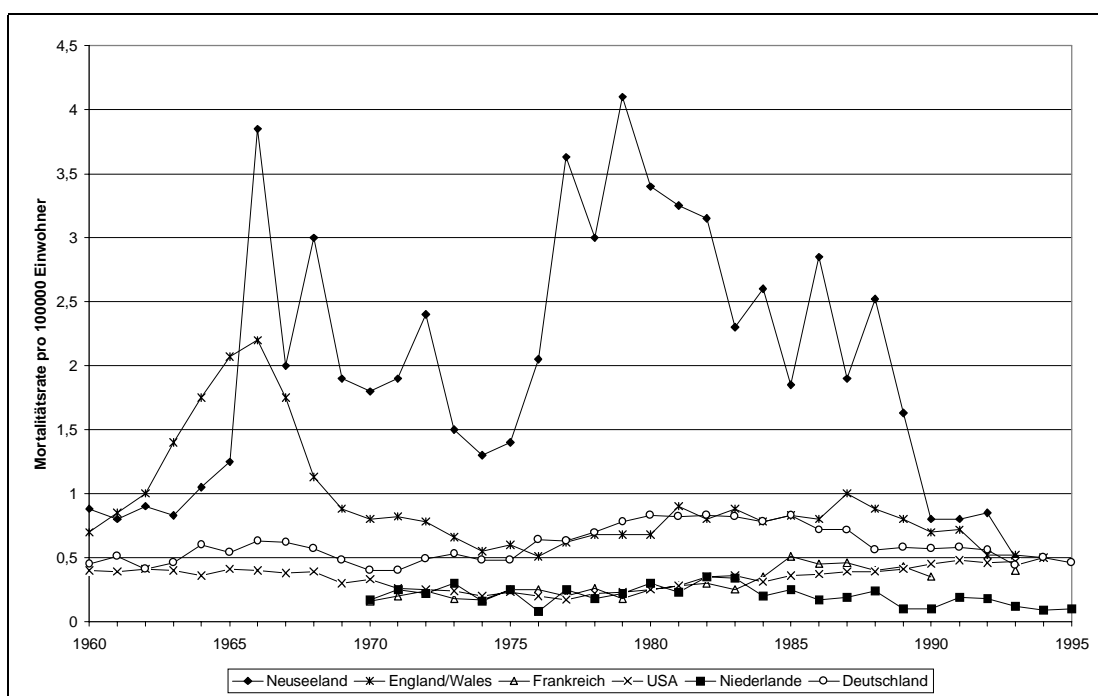


Abbildung 5b: Asthmamortalitätsrate pro 100 000 Einwohner der Altersgruppe 5-34 Jahre aus sechs verschiedenen Nationen 1960-1995 (Nationale statistische Ämter)

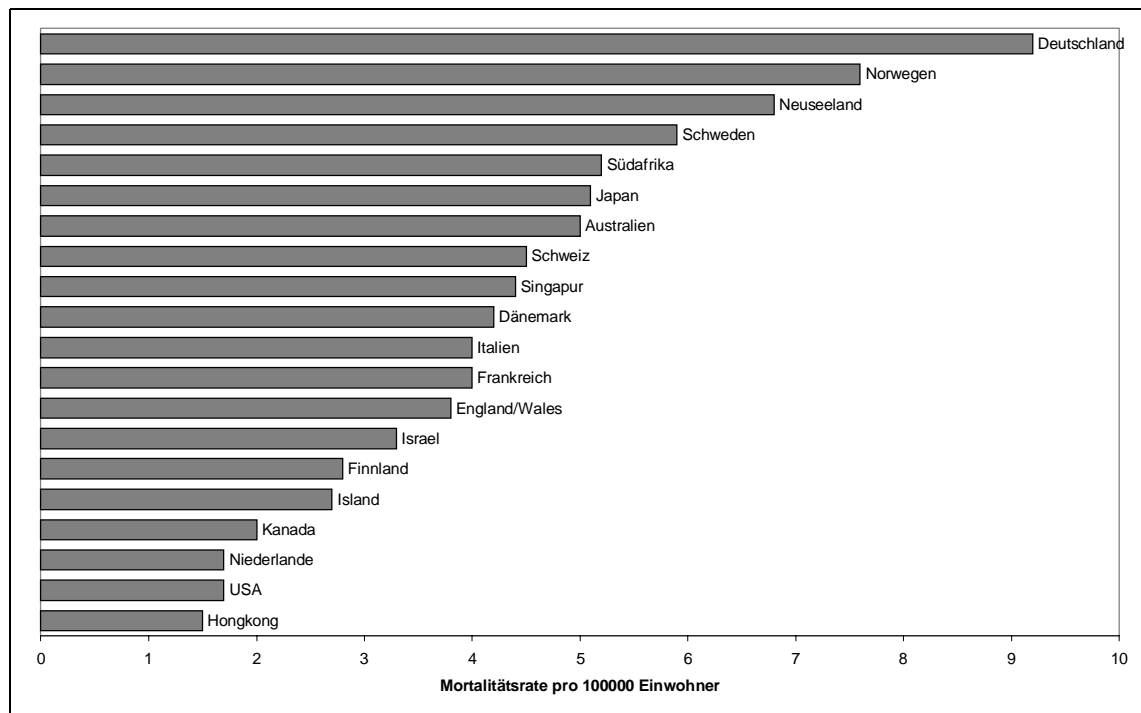


Abbildung 5c: Durchschnittliche Asthmamortalitätsraten pro 100 000 Einwohner aus den Jahren 1985-1987 im internationalen Vergleich (Sears 1991a)

5.2. Epidemien in den 60er und 70er Jahren

Das erste mal wurden Ärzte in den 60er Jahren auf die Asthma-Mortalität aufmerksam, nachdem sie über 100 Jahre stabil gewesen war (Benatar 1986). In dieser Zeit stieg sie besonders in Großbritannien, Neuseeland und Australien stark an (Jackson 1988). Diese erste „Epidemie“ dauerte ungefähr drei Jahre mit einer Spitze im Jahr 1966. In Großbritannien verdreifachte sich die Mortalität unter den 5-34jährigen zwischen 1959 und 1966 (von 0,74 auf 2,18 pro 100000 Einwohner pro Jahr (Benatar 1986)). Dieser Anstieg wurde als Folge der Einführung einer hochdosierten Isoprenalin-For interpretiert, die in nur wenigen Ländern erfolgt war. In Nationen mit niedriger dosiertem Isoprenalin, z.B. USA und BRD, trat eine derartige Zunahme der Mortalität nicht auf (Burgess 1992). Von dieser Zeit an fielen die Mortalitätsraten in den meisten Ländern wieder rasch, nur in Neuseeland langsam.

Die zweite „Epidemie“ begann 1974, hatte 1979 ihren Höhepunkt und wurde vor alle in Neuseeland, weniger in anderen industrialisierten Ländern beobachtet (Keating

1984). Eine derartige Zunahme der Mortalität wurde in der BRD nicht beobachtet, jedoch wurde ein leichter Anstieg für die Altersgruppe 5 bis 34 Jahre in den 70er Jahren verzeichnet (Burgess 1992).

Diese zweite „Epidemie“ wird in vielen Veröffentlichungen mit der Einführung von Fenoterol in Verbindung gebracht (Lanes 1997). Drei kontrollierte Studien in Neuseeland mit unterschiedlichen Patientengruppen und Zeiträumen ergaben jeweils ein statistisch erhöhtes Risiko für Asthmadesfälle bei Patienten mit Fenoterol-Gebrauch, nicht aber bei Salbutamol (Sears 1985, Crane et al. 1989a, Burgess 1994). Zudem wurde in Neuseeland pro Kopf der Bevölkerung etwa dreimal mehr Fenoterol verordnet als z.B. in Deutschland (Burgess 1992). Vermutet wurde außerdem, dass die Patienten sich zu stark auf die Wirksamkeit der Bronchodilatoren verlassen haben und zu spät einen Notarzt benachrichtigten (Jackson 1988). Hinsichtlich dieser Fragestellung kommt Sears (1987) jedoch in einer Untersuchung von 79 Patienten mit Heimverneblern zu einem anderen Ergebnis: nur bei 8% kam es hier zu Verzögerungen beim Anfordern von Hilfe durch das Verlassen auf Bronchodilatoren. Zwei Argumente sprechen gegen den Zusammenhang zwischen Fenoterol und erhöhte Asthma- Mortalität (Lanes 1997):

- die Tatsache, dass es nur in Neuseeland eine Epidemie gegeben hat, obwohl z.B. auch in Deutschland, Österreich und Belgien hohe Fenoterolverkaufszahlen verzeichnet wurden,
- der Verkauf von Fenoterol verdoppelte sich zwischen 1979 und 1988 (von 11 auf 22 DDD/ 1000 Einwohner), im selben Zeitraum sank aber die Asthamortalität Neuseelands um über ein Drittel (von 4,2 auf 2,6/100000 Einwohner).

Verfolgt man aber die Kurven der Sterblichkeit und des Verkaufs von Fenoterol weiter, so bemerkt man, dass sie nach 1988 parallel zueinander abfallen. Zwischen 1988 und 1990 sinkt die Asthamortalität um zwei Drittel und der Verkauf von Fenoterol um über drei Viertel.

Garrett et al. (1995) macht in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, dass der Rückgang der neuseeländischen Sterberate am besten durch Verbesserungen der medizinischen Versorgung und durch den Anstieg des Verkaufs von inhalativen Kortikosteroiden erklärt werden kann, welcher sich zwischen 1981 und 1991 verdreifachte (von ca. 45 auf 135 Mio. counting units) und sich der Verkauf von

anfangs niedrigen Dosierungen auf die mittleren (100µg) und hohen (>200µg) Dosierungen verlagerte.

Bei einem Vergleich von Asthmatoten Englands und Neuseelands kamen Sears et al. (1986a) zu dem Schluß, dass die neuseeländischen Asthmatoten durchschnittlich an einem erhöhten Schweregrad gelitten haben müßten, da dort mehr unvermeidbare Tode vorkamen als in England. Er nahm außerdem an, dass in Neuseeland die Defizite in Diagnostik (Unterschätzen des Krankheitsbildes) und Behandlung (zu großer Verlaß auf Bronchodilatoren und Vernachlässigung von Steroiden) stärker gewesen sind als in England.

Ein Beitrag zu der neuseeländischen Epidemie könnte weiterhin die Tatsache geleistet haben, dass in diesem Land Medikamente kostenlos sind, jedoch ärztliche Konsultationen für die unteren sozioökonomischen Schichten sehr teuer sind (Jackson 1988). Tatsächlich sind die benachteiligten Bevölkerungsgruppen auch an der Epidemie überproportional beteiligt gewesen (Sears et al. 1985).

Garrett et al. (1995) weisen außerdem darauf hin, dass die Arbeitslosigkeit Neuseelands von dem Jahr 1977 an stark angestiegen ist und ein Wirtschaftsabschwung zu höheren Kosten der Bevölkerung für die Gesundheitsversorgung führte. Weiterhin haben die unteren Schichten häufiger psychische und soziale Probleme, die mit einem erhöhten Risiko eines Todes an Asthma einhergehen (Rea 1986).

5.3. Verlauf der Asthamortalität Ende der 70er und in den 80er Jahren

Ende der 70er Jahre bis ungefähr Ende der 80er Jahre gibt es in fast allen industriell entwickelten Ländern einen leichten Anstieg der Asthamortalität, nachdem sie bis dahin fast kontinuierlich gering gesunken war. Diese Anstiege werden in allen Altersstufen verzeichnet (Abb. 5a und Abb. 5b).

Folgende Gründe für diese Zunahme werden diskutiert:

- Zunahme des Asthmaschweregrades (NIH 1995; Sly 1984); nach Sears et al. (1986a) soll dies einer der Hauptgründe für den Anstieg in Neuseeland gewesen sein.
- Unterschätzung des Schweregrades durch Patienten; dieses zeigt sich während der Dauertherapie durch Non-compliance und im akuten Anfall durch eine zu späte oder fehlende Benachrichtigung eines Notarztes (NIH 1995; Sears 1988b).
- Unterschätzung des Schweregrades durch den Arzt mit der Folge einer mangelhaften Aufklärung der Patienten, Untertherapie mit inhalativen Kortikosteroiden und zu häufigem Einsatz von (besonders hochdosierten) Betamimetika als Monotherapie (NIH 1995; Sears 1991b)
- Unzureichende medizinische Versorgung der sozioökonomisch benachteiligten Bevölkerungsgruppen (Kaliner 1993).
- Zunahme der Prävalenz und Hospitalisation, wobei die Prävalenz in den USA viel stärker zugenommen hat als die Hospitalisation und Mortalität (Weiss 1993), der Anstieg der Prävalenz könnte auf eine Zunahme der Atopie-Häufigkeit und erhöhte Sensibilisierung gegenüber Allergenen zurückzuführen sein (Burney 1989a).
- Einführung des ICD-9 in den meisten Ländern im Jahr 1979 (Sears 1991a): die Diagnose „Asthma mit erwähnter Bronchitis“ wurde während des ICD-8 unter Bronchitis (Code 490,491) codiert, während des ICD-9 unter Asthma (Code 493) eingeordnet. Die Auswirkung dieser Änderung wurde besonders bei älteren Altersgruppen sichtbar. In vielen Ländern ist durch diese Veränderung 1979 ein Sprung in der Mortalitätskurve zu sehen, so kann man z.B. in Neuseeland, Kanada und Großbritannien einen Anstieg um ca. 30% erkennen. Diese ICD-Codierungsänderung erklärt jedoch nicht die weitere Zunahme der Asthmamortalität.
- Diagnostischer Transfer bezüglich der ärztlichen Diagnosestellung von Erkrankungen wie Bronchitis oder Emphysem zu Asthma, jedoch nicht in den USA, denn dort ist die Sterblichkeit der Bronchitis und des Emphysems konstant geblieben (Jackson 1988).

- Veränderung der Genauigkeit von Totenscheindiagnosen (Jackson 1988), aber nicht in Neuseeland, dies kann auch nicht den Anstieg der <35jährigen erklären, da die Genauigkeit hier nahe 100% war (Burney 1989a).

5.4. Verlauf der Asthmamortalität seit Ende der 80er Jahre

Seit Ende der 80er Jahre kann man in vielen industriell entwickelten Ländern ein langsames Abfallen der Asthma-Mortalität sehen, wofür sicherlich ein Wegfallen der Faktoren, die für den Anstieg ursächlich waren, verantwortlich ist. Insbesondere inhalative Steroide wurden seitdem stärker eingesetzt (Garrett et al. 1995). Auch in Deutschland ist die Sterbeziffer von 9,39 im Jahr 1985 auf 6,53 im Jahr 1996 abgefallen.

Zu den wenigen Ländern, deren Asthmasterblichkeit immer noch ansteigt, zählt die USA. Der Grund dafür könnte ein diagnostischer Transfer (NIH 1995) von der dort in der Vergangenheit häufig diagnostizierten unbestimmten COPD zum Asthma sein (Sears 1988b). Aber auch eine Prävalenz- und Schweregradzunahme und soziale Faktoren kommen als entscheidende Faktoren dieser Veränderung in Frage.

5.5. Geographische Mortalitätsunterschiede innerhalb eines Landes

Differierende Todesraten gibt es auch innerhalb eines Landes. So lag beispielsweise die Sterberate an Asthma je 100 000 Einwohner im englischen Norden der 35-64jährigen Frauen zwischen 1979 und 1987 durchschnittlich bei 4,72, dagegen in Südwesten (Southwest Thames) nur bei 2,95 (Tab. 5a). Auch bei den jüngeren Bevölkerungsgruppen gab es große Unterschiede: unter den 5-34jährigen war die Todesrate im Osten (East Anglia) 1,17, im Nordwesten nur 0,74.

Tabelle 5a: Durchschnittliche Zahl von Asthma-Todesfällen in England und Wales auf 100 000 Einwohner in den Jahren von 1979 bis 1987 (Higgins&Britton 1995)

	Männer		Frauen	
	5-34 Jahre	35-64 Jahre	5-34 Jahre	35-64 Jahre
North	0,8	3,67	0,9	4,72
Yorkshire	0,76	3,44	0,62	3,78
Northwest	0,74	3,51	0,7	4,36
East Anglia	1,17	3,25	0,84	3,49
NE-Thames	1,23	2,77	0,66	3,32
SW-Thames	1,04	3,17	0,81	2,95
Wales	0,82	3,41	0,47	4,68

Auch innerhalb der Bundesrepublik Deutschland gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern (Tab. 5b). Beispielsweise lag die Sterbeziffer je 100 000 Einwohner im Jahr 1990 im Saarland bei 5,79, in dem benachbarten Rheinland-Pfalz war diese dagegen 10,85, also mehr als doppelt so hoch.

Die größte Differenz weisen im Jahr 1995 die ebenfalls benachbarten Länder Hamburg (Sterberate: 3,46) und Bremen (Sterberate: 10,59). Bremen hatte also laut Statistik eine mehr als dreifache Asthmamortalität als Hamburg.

Bei der Gegenüberstellung der Werte der früheren Bundesländer mit denen der neuen Bundesländer und Berlin-Ost liegt die Asthma-Sterberate der östlichen Länder immer ungefähr zwei Punkte unter denen des Westens (Tab. 5c).

Tabelle 5b: Anzahl der in Deutschland an Asthma Verstorbenen je 100 000 Einwohner in den Jahren 1990 bis 1996, getrennt nach Bundesländern (Statistisches Bundesamt)

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Schleswig-Holstein	7,00	7,28	7,40	6,36	4,92	5,82	5,20
Hamburg	5,06	5,30	5,25	6,47	5,93	3,46	4,10
Niedersachsen	9,01	7,28	6,87	6,46	6,11	7,29	6,35
Bremen	11,93	12,75	10,66	11,26	10,12	10,59	9,58
Nordrhein-Westfalen	7,54	7,14	6,54	6,69	6,43	6,70	6,20
Hessen	10,22	11,20	10,31	10,19	9,75	9,49	9,69
Rheinland-Pfalz	10,85	7,26	6,59	6,97	6,93	6,36	6,47
Baden-Württemberg	8,16	7,67	8,23	7,63	7,41	7,40	7,55
Bayern	10,41	9,35	9,38	9,23	8,87	7,64	8,10
Saarland	5,79	5,02	7,41	4,79	5,54	4,06	4,52
Berlin	8,30	9,86	9,55	8,59	6,64	6,54	4,56
Brandenburg	5,33	6,75	5,39	5,54	4,97	5,04	4,44
Mecklenburg-Vorpommern	4,04	5,29	4,06	3,67	3,65	3,56	3,35
Sachsen	6,19	5,61	5,85	5,82	5,50	5,33	5,22
Sachsen-Anhalt	5,78	7,37	6,23	6,49	4,59	4,07	3,92
Thüringen	5,44	6,29	5,64	7,01	5,74	7,21	5,77

Tabelle 5c: Anzahl der in Deutschland an Asthma Verstorbenen je 100 000 Einwohner in den Jahren 1990 bis 1996, getrennt nach Gebieten (Statistisches Bundesamt)

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Früheres Bundesgebiet	8,77	8,09	7,87	7,69	7,30	7,18	6,97
Neue Länder und Berlin-Ost	5,54	6,51	5,86	5,96	5,05	5,13	4,65
Deutschland	8,12	7,77	7,48	7,35	6,87	6,79	6,53

5.6. Altersstruktur der Asthamortalität im internationalen Vergleich

Im Hinblick auf die großen Mortalitätsunterschiede ist die Frage interessant, ob sich die Differenzen gleichmäßig auf die verschiedenen Altersgruppen verteilen, oder ob eine Altersgruppe dabei hervorsteht.

In den Abbildungen 5d und 5e sind die großen Unterschiede zwischen den Mortalitätsraten aller Altersgruppen und der 5-34jährigen noch einmal in Balkendiagrammen dargestellt.

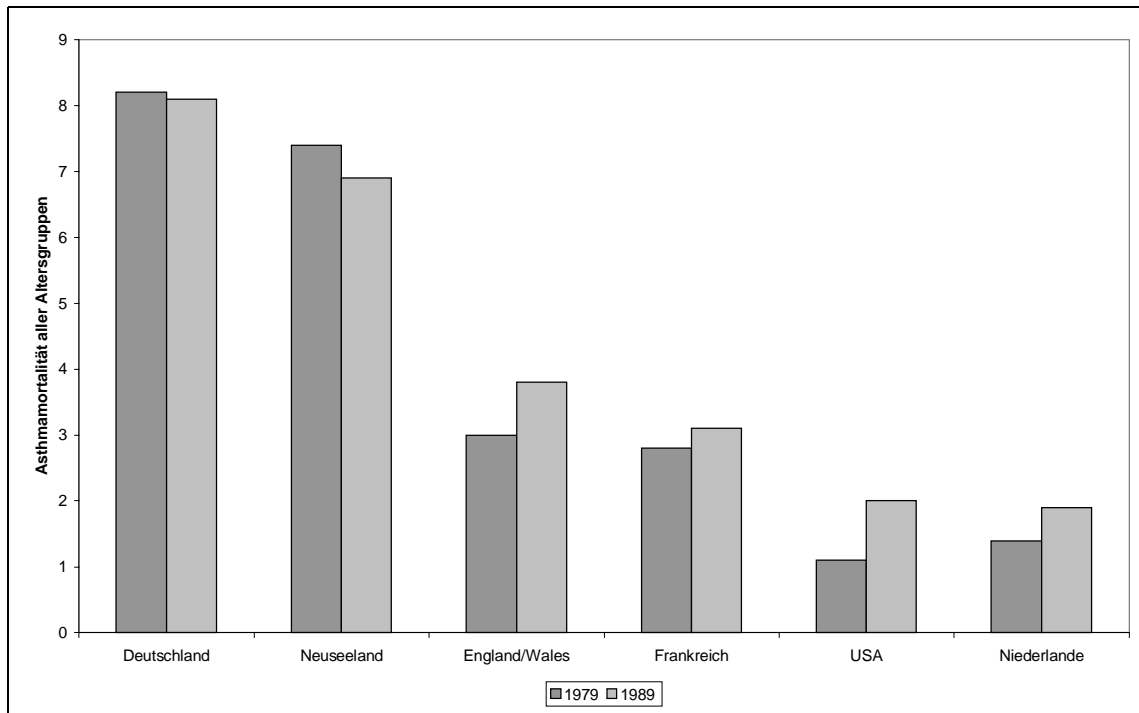


Abbildung 5d: Asthmamortalität pro 100 000 Einwohner aller Altersgruppen der Jahre 1979 und 1989 von ausgewählten Ländern (nationale statistische Ämter)

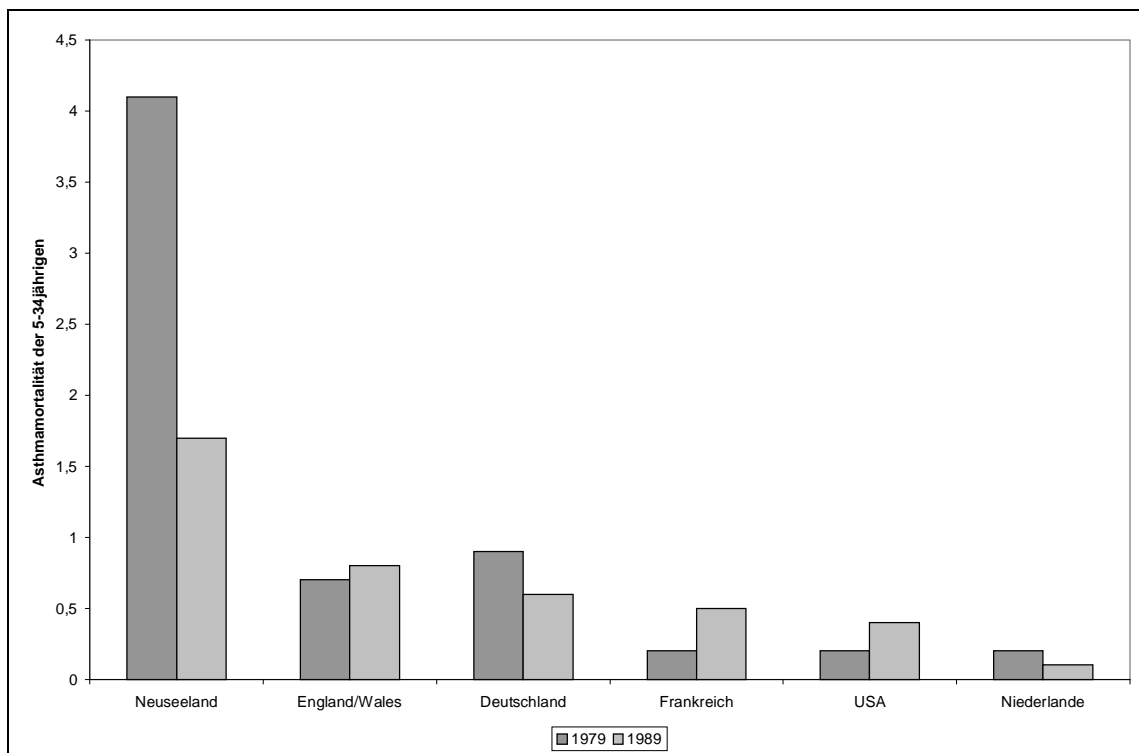


Abbildung 5e: Asthmamortalität pro 100 000 Einwohner der 5-34jährigen der Jahre 1979 und 1989 von ausgewählten Ländern (nationale statistische Ämter)

Es sind scheinbar die älteren Altersgruppen, die für Deutschlands Spitzenposition der Asthmamortalitätsrangliste verantwortlich sind. Tatsächlich steigt in Deutschland die Mortalität an Asthma ab dem 65. Lebensjahr dramatisch an (Tab. 5a, Abb. 5f,g): i Jahr 1995 war sie in der Altersgruppe 65-69 Jahre bei 17,2 (Verstorbene je 100 000 Einwohner), bei den 75-79jährigen lag die Mortalitätsziffer bei 39,4, bei den 85-89jährigen schon 58,6, und die über 90jährigen hatten sogar eine Mortalitätsrate von 92,0.

Tabelle 5a: In Deutschland an Asthma Verstorbene je 100 000 Einwohner der Jahre 1993-1995, nach Altersgruppen unterteilt (Statistisches Bundesamt)

	1-10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	> 90	alle
1993	0,1	0,2	0,4	0,6	1,7	5,2	13,1	18,8	27,6	44,9	55,0	68,2	90,6	7,4
1994	0,1	0,2	0,6	0,6	1,5	4,3	11,9	19,0	27,3	40,9	49,6	63,7	74,7	6,9
1995	0,1	0,3	0,4	0,5	1,5	4,4	10,2	17,2	27,2	39,4	50,3	58,6	92,0	6,8

Große Mortalitätsunterschiede zwischen Deutschland, den USA und Neuseeland insbesondere bei den über 60jährigen zeigt Abbildung 5f. Bei den jüngeren Altersgruppen besitzt Deutschland sogar eine geringere Asthmamortalität.

Auch im Vergleich mit mehreren westeuropäischen Ländern setzt sich Deutschland von den anderen Staaten bezüglich der Asthmasterblichkeit bei den älteren Gruppen deutlich ab (Abb. 5g).

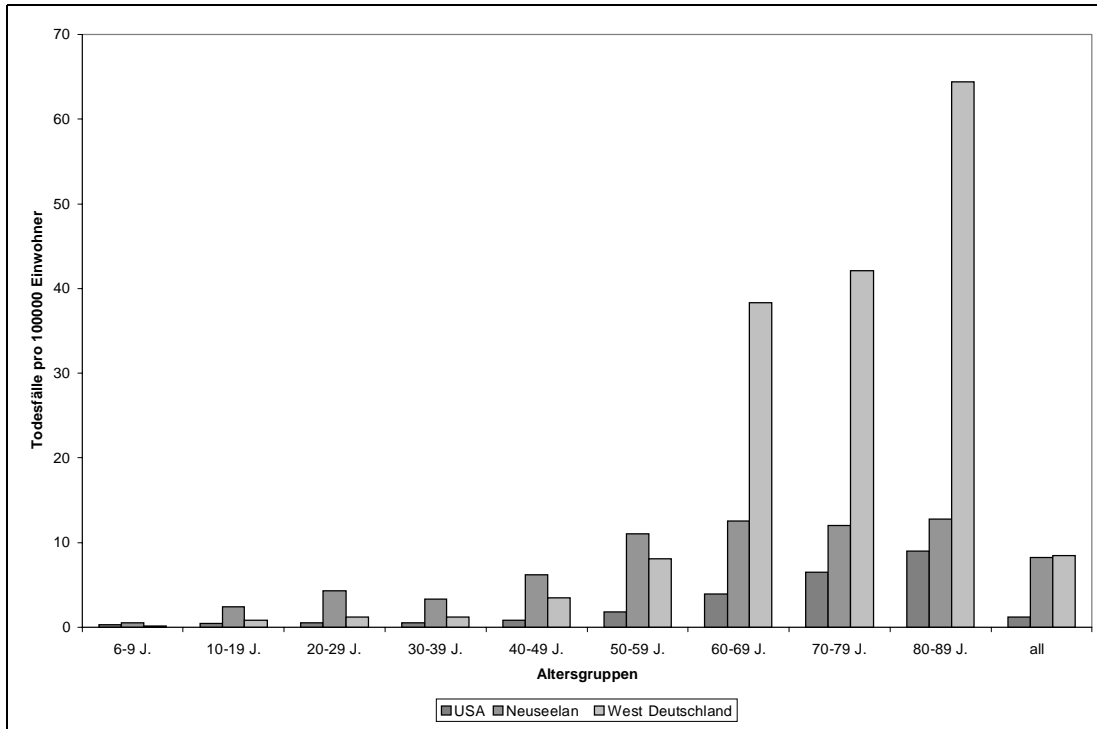


Abbildung 5f: Todesfälle durch Asthma pro 100 000 Einwohner in den Ländern USA, Neuseeland und West Deutschland im Jahr 1980 dargestellt in verschiedenen Altersgruppen (nationale statistische Ämter)

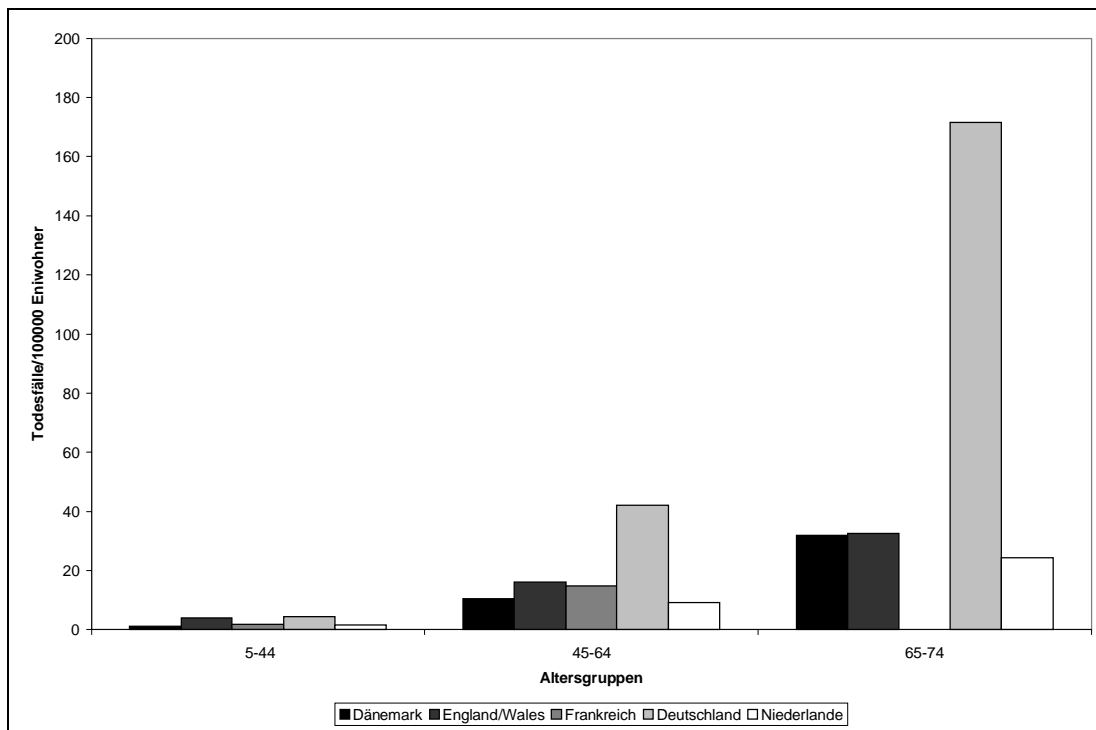


Abbildung 5g: Todesfälle durch Asthma pro 100 000 Einwohner in den Ländern Dänemark, England/Wales, Frankreich, Deutschland und Niederlande der Jahre 1974-1978 im Durchschnitt dargestellt in verschiedenen Altersgruppen (Burney 1989)

5.7. Altersstruktur der Asthmamortalität im deutsch-deutschen Vergleich

Auch im Vergleich zum Osten Deutschlands setzt sich Westdeutschland hinsichtlich der Sterblichkeitsrate alter Menschen an Asthma deutlich ab. Bezüglich der >85jährigen weist Westdeutschland eine sogar mindestens doppelt hohe Todesrate auf.

Im Laufe der Jahre 1980-1995 hat die Sterblichkeit der >90jährigen in Westdeutschland um nahezu ein Drittel zugenommen, dagegen sind die Todesfälle an Asthma in den anderen Altersgruppen gefallen (Abb. 5i). Im Osten Deutschlands ist die Mortalität in allen Altersgruppen in diesem Zeitraum gesunken (Abb. 5k).

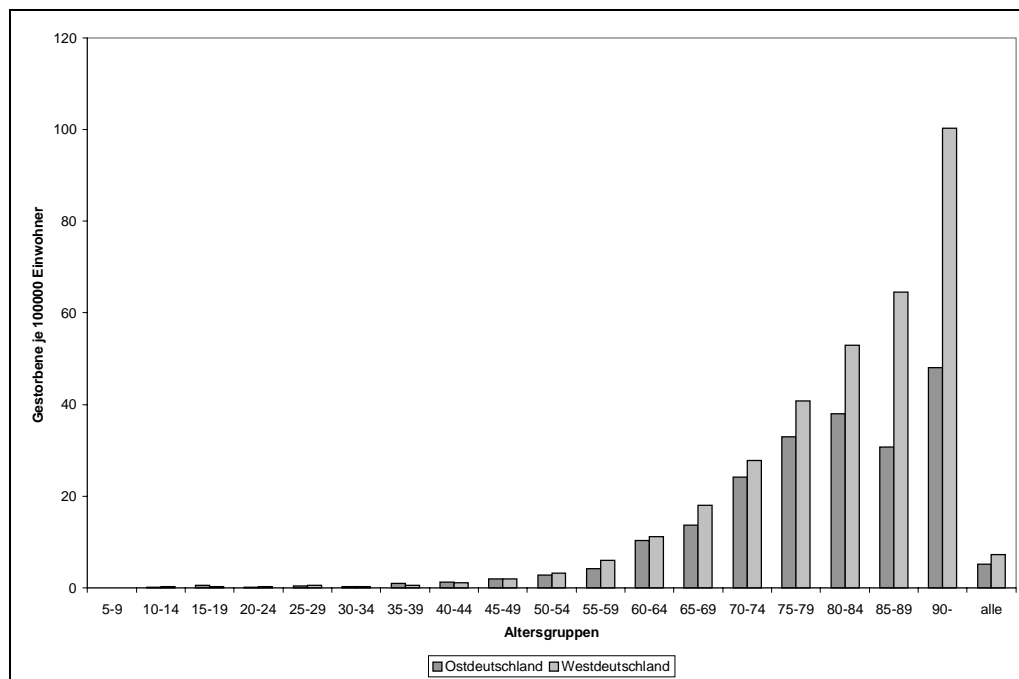


Abbildung 5h: An Asthma Verstorbene je 100 000 Einwohner des Jahres 1995 getrennt nach Altersgruppen im deutsch-deutschen Vergleich (Statistisches Bundesamt)

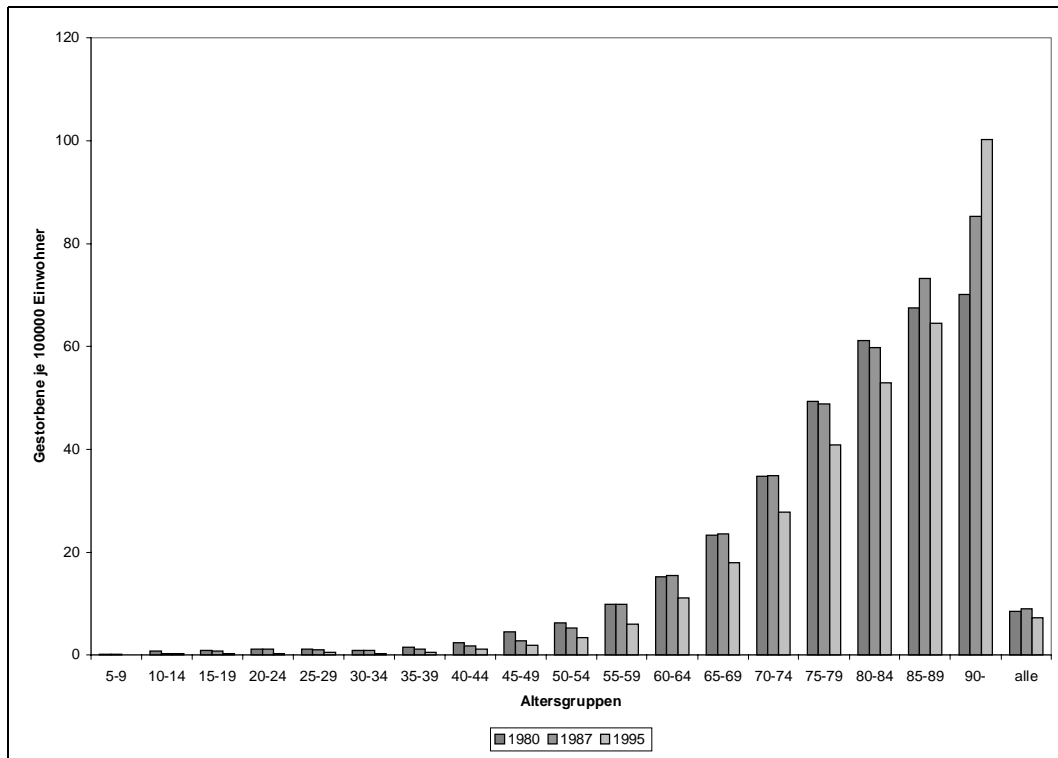


Abbildung 5i: An Asthma Verstorbene je 100 000 Einwohner bei unterschiedlichen Altersgruppen in den Jahren 1980, 1987 und 1995 im früheren westdeutschen Bundesgebiet (Statistisches Bundesamt)

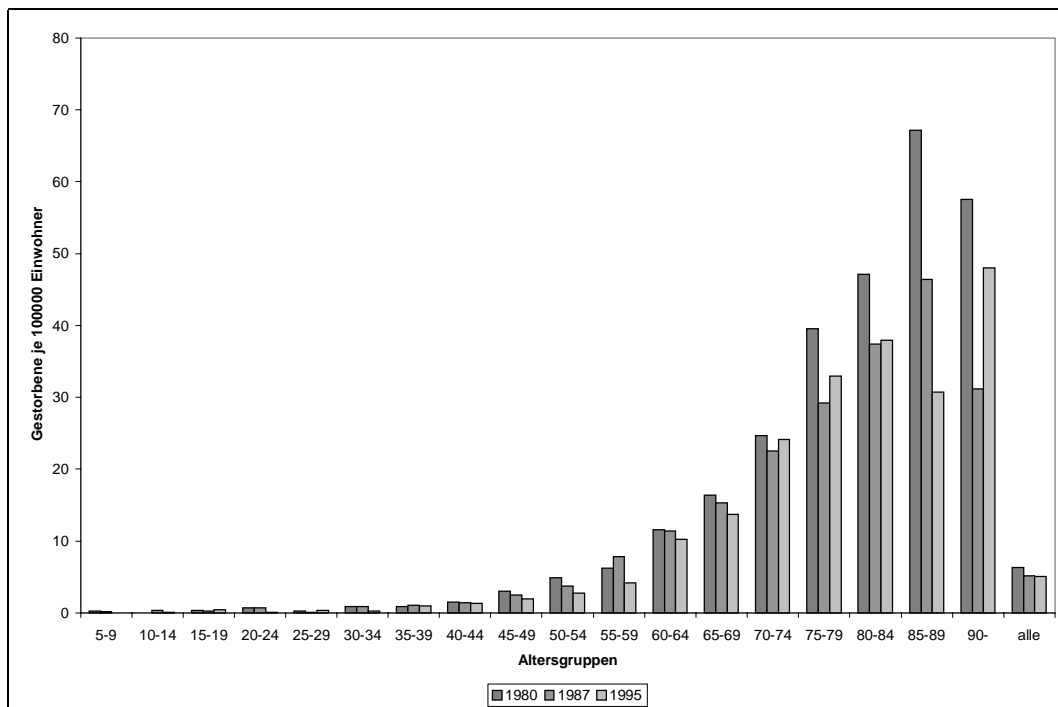


Abbildung 5k: An Asthma Verstorbene je 100 000 Einwohner bei unterschiedlichen Altersgruppen in den Jahren 1980, 1987 und 1995 in der ehemaligen DDR bzw. den neuen Bundesländern (Statistisches Bundesamt)

6. Einflußgrößen auf die internationalen Unterschiede der Asthmamortalität

Bei der Betrachtung der internationalen Asthmamortalitätsgraphiken wird deutlich, dass es Einflußfaktoren geben muß, welche die starken Differenzen verursachen. Insbesondere scheinen verschiedene Altersgruppen unterschiedlich von einzelnen Faktoren betroffen zu sein. Zur besseren Beurteilung können die Einflußgrößen unterteilt werden in Faktoren, welche die *wahre* Mortalität beeinflussen und Faktoren, die zu einer *Verfälschung* der statistisch verarbeiteten Asthmamortalitätsrate führen. Zu ersteren gehören hauptsächlich die Prävalenz, die Therapie, die medizinische Gesundheitsversorgung, der sozioökonomische Status und vereinzelte weitere Faktoren. Zu einer Verzerrung von Mortalitätsstatistiken kommt es durch internationale Unterschiede in der Nosologie, Fehler beim formalen Ausfüllen von Totenscheinen und fehlerhaftes Zuordnen der Zertifikationsdiagnosen zu ICD-Codes. Zunächst werden die Einflüsse auf die wahre Mortalität aufgeführt und im Anschluß werden die Aspekte dargestellt, welche zu einer Verfälschung führen können.

7. Faktoren, die im Zusammenhang mit der wahren Asthmamortalität stehen

7.1. Asthmaprävalenz

Es gibt zahlreiche regionale Studien über die Asthmaerkrankungsraten verschiedener Länder. Diese sind untereinander jedoch schlecht vergleichbar, da die anamnestischen Fragen oft nicht validiert und Lungenfunktions- oder Provokationstests nicht unter den gleichen Bedingungen erfolgt sind (Wjst 1996). Weiterhin ist oft nicht ersichtlich, aus welchen ethnischen Gruppen sich die untersuchte Bevölkerung zusammensetzt. Zudem sind die Altersgruppen zumeist sehr verschieden.

Eine bessere Vergleichbarkeit ist dagegen durch große Multicenter-Studien zu erwarten, bei denen Methoden und Untersuchungsgruppen standardisiert wurden. Zu beachten sind bei diesen Ergebnissen, dass die Angaben von den diagnostischen Gewohnheiten der Ärzte vor Ort abhängig sind. So gibt es im deutschen Sprachraum mit Bezeichnungen wie „asthmoide Bronchitis“ und „spastische Bronchitis“ ebenso eine

Nomenklaturvielfalt des asthmatischen Syndroms wie es im englischen Sprachraum das Dilemma zwischen „wheezy bronchitis“ und Asthma gibt.

7.1.1. Prävalenzraten im internationalen Vergleich

Es gibt verschiedene Multicenter-Studien, deren Inhalt die Asthma-Prävalenz ist.

In dem „European Respiratory Health Survey (ERHS)“ wurden 20-44 Jahre alte Männer und Frauen aus 48 städtischen Zentren verschiedener Teile der Welt, hauptsächlich aus West Europa, zu ihren asthmatischen Symptomen in den letzten 12 Monaten bzw. einer möglicherweise gestellte Diagnose Asthma befragt. Die Befragungsgruppen lagen durchschnittlich zwischen 2000 und 4000 Personen (ERHS 1996).

Im Ergebnis zeigte sich, dass besonders in Australien und Neuseeland eine hohe Prävalenz asthmatischer Symptome besteht. Großbritannien, USA und Schweden folgen im Mittelfeld. Frankreich, Niederlande, Norwegen, Dänemark und Deutschland haben dagegen vergleichsweise geringe Prävalenzraten (Abb. 7a).

Erwähnenswert ist auch der teilweise sehr große Abstand zwischen den Nationen. Die Prävalenzrate Australiens (11,9%) und Deutschlands (3,3%) unterscheiden sich beispielsweise um den Faktor 3,6.

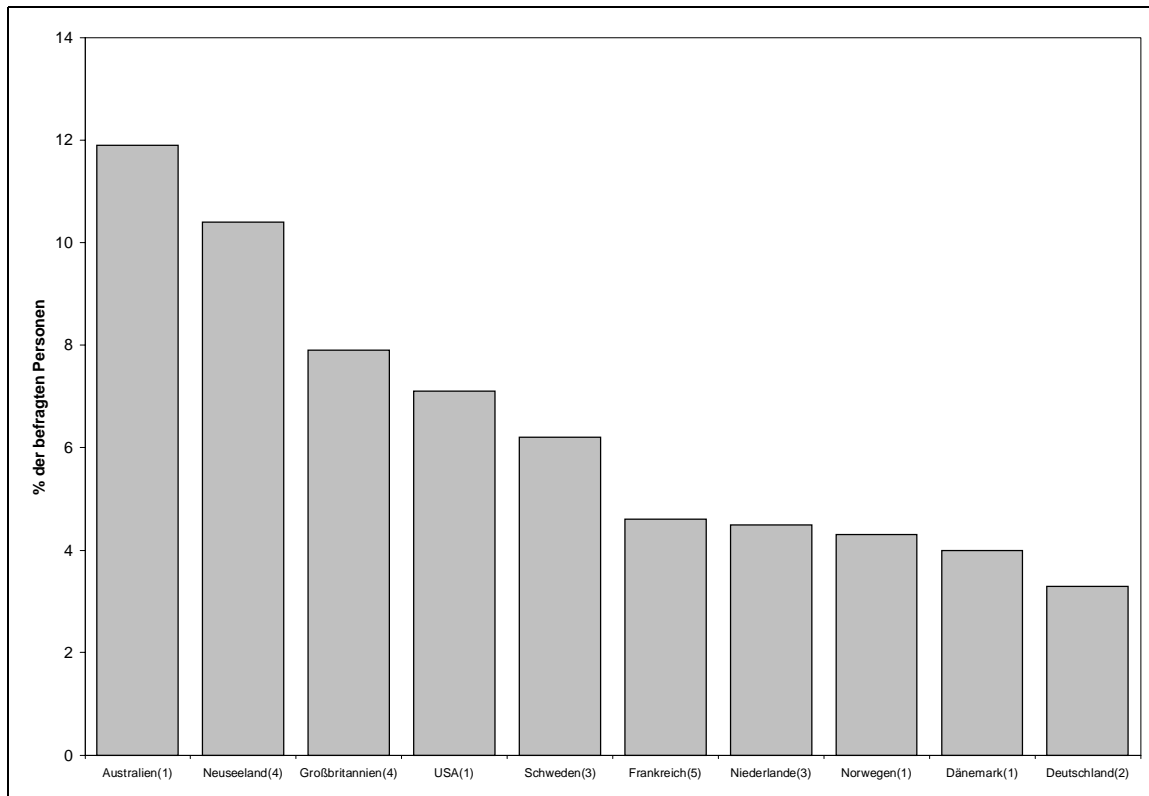


Abbildung 7a: Prozentzahlen der 20-44jährigen Männer und Frauen, die die Frage nach Asthma-Attacken in den letzten 12 Monaten oder eine Einnahme von Antiasthmatica bejaht haben. In Klammern ist die Anzahl der Zentren aufgeführt, in denen Personen befragt wurden (ECRHS 1996).

Bei einer Untersuchung durch das ISAAC Steering Committee wurden 6-7 jährige und 13-14 jährige Kinder aus 155 städtischen Zentren, die über 56 Länder verteilt sind, zu einer jemals erhobenen Diagnose Asthma und zu asthmatischen Symptomen in den letzten 12 Monaten befragt (ISAAC 1998).

Im Ergebnis zeigt die USA die höchste Prävalenzrate vor Großbritannien, Australien und Neuseeland. Deutschland, Frankreich und Schweden haben dagegen erheblich geringere Werte (Abb. 7b).

Auch hier sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Nationen beträchtlich. Kinder aus den USA gaben fünfmal häufiger als Kinder aus Schweden an, in den letzten zwölf Monaten an starker Luftnot gelitten zu haben.

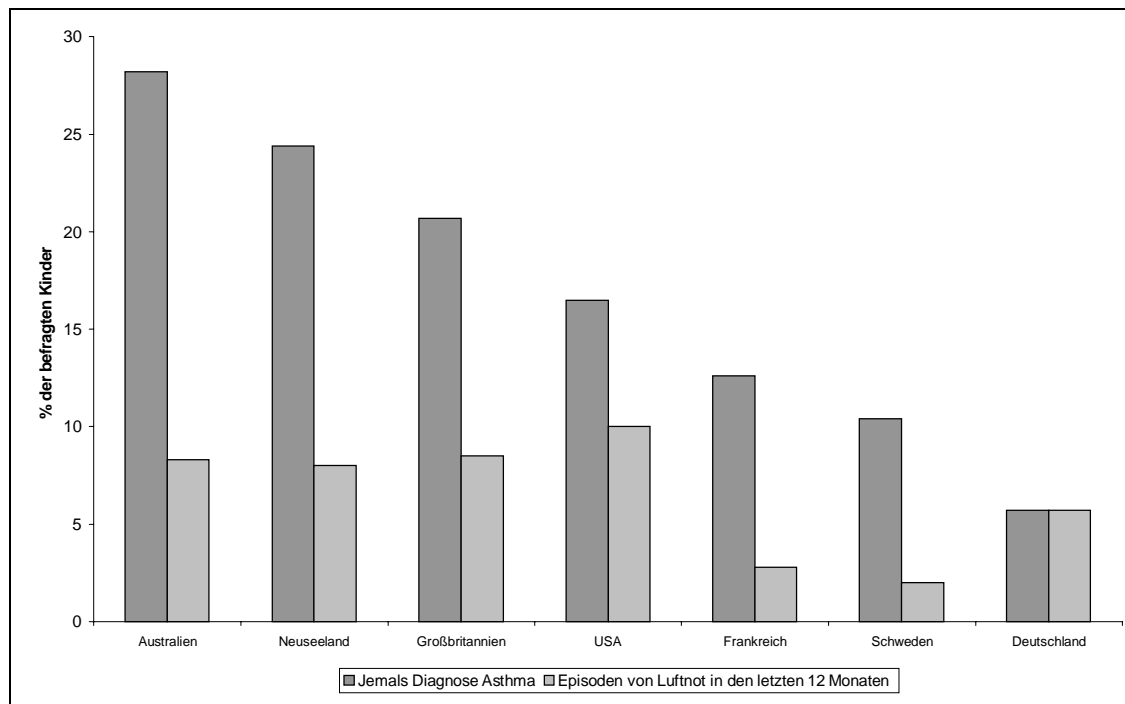


Abbildung 7b: Prävalenzrate von einer jemals in der Vergangenheit erhobenen Diagnose Asthma und Episoden von Luftnot in den letzten 12 Monaten, welche das Sprechen beeinträchtigt bei 13-14jährigen Kindern 1993-95 (ISAAC 1998)

Eine weitere überregionale Studie von Pearce et al. (1993) vergleicht die Asthmaprävalenz und den Schweregrad der Erkrankung in Australien, Neuseeland, Großbritannien und Deutschland ebenfalls nach der Methode des ISAAC-Protokolls (Abb.7c). In fünf verschiedenen Regionen wurden jeweils zwischen 1400 und 2000 Jugendliche im Alter von 12-15 Jahren über Asthmasymptome befragt. Ein Teil der Fragebögen bezog sich dabei auf einen Videofilm, über den die gefragten Symptome vermittelt wurden, ein anderer Teil bezog sich auf eine schriftliche Erklärung von Symptomen. Sowohl hinsichtlich leichter als auch schwerer asthmatischer Symptome als auch in Bezug auf eine jemals gestellte Diagnose Asthma geben Jugendliche aus Australien häufiger positive Antworten als ihre Altersgenossen aus Neuseeland, Großbritannien und Deutschland.

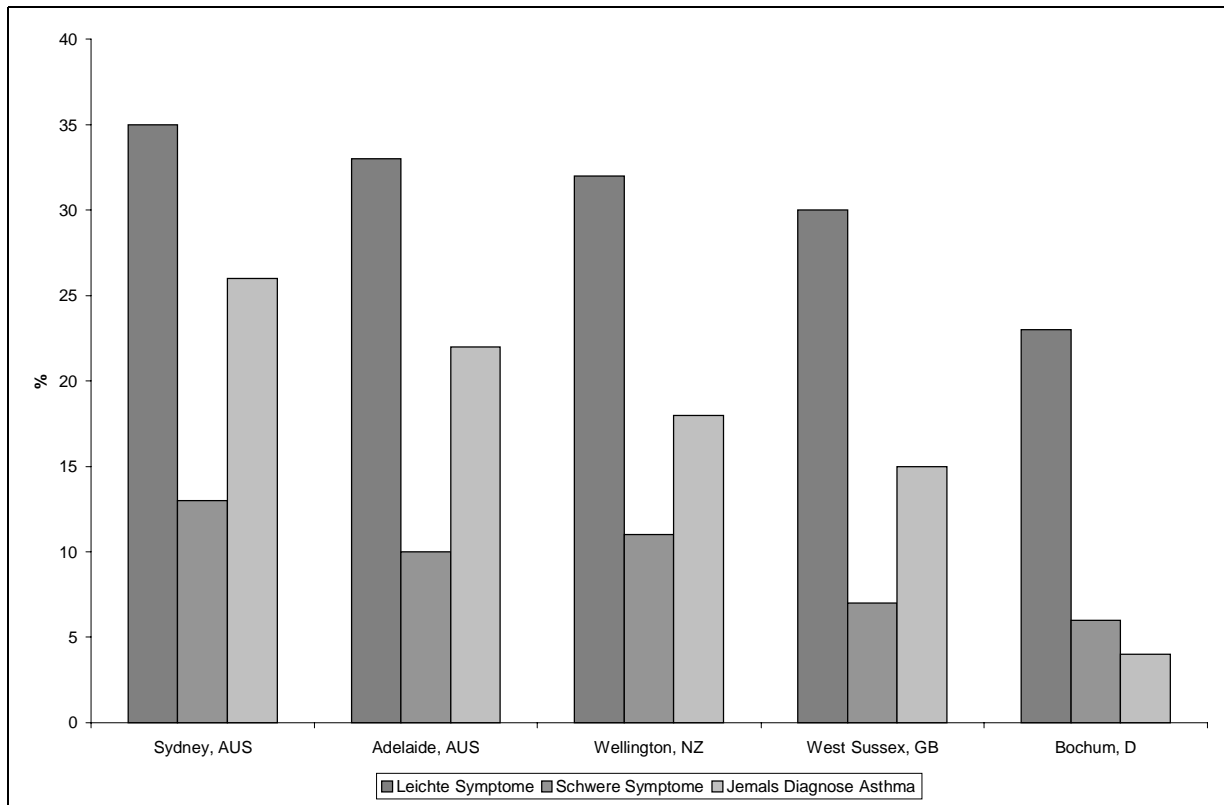


Abbildung 7c: Prozentzahlen der Schulkinder in den aufgeführten Städten, welche die Frage nach Asthma-Symptomen in den letzten 12 Monaten beziehungsweise ob jemals eine Diagnose Asthma von einem Arzt gestellt wurde bejaht haben (Pearce et al. 1993)

Zur Vervollständigung sind in Tabelle 7a einzelne internationale Studien zu Prävalenzraten an Asthma bronchiale aufgeführt, die auch ältere Altersgruppen mit einbeziehen. Bei der Interpretation dieser Daten muß die eingeschränkte Vergleichbarkeit beachtet werden, da die Untersuchungsmethoden und Untersuchungsgruppen oft sehr unterschiedlich sind.

Tabelle 7a: Internationale Studien zu Prävalenzraten an Asthma bronchiale (RKI 1995)

Land	Altersgruppe	Jahr der Publikation	Kumulative Prävalenzrate (%)	Literaturquelle
Dänemark	>16	1989	5,2	Weeke et al.
Frankreich	18-65	1988	3,9	Charpin et al.
BRD	25-69	1984/86	3,5	RKI 1995
DDR	>18	1971	3,1	Hüttner/ Wiesner
Schweden	35-54	1974	2,6	Kiviloog et al.
GB (London)	>12	1977	2,0	Gregg

7.1.2. Prävalenz der alten und neuen Bundesländer im Vergleich

In einer Untersuchung des Robert Koch-Instituts wurde die Asthmaprävalenz der alten und neuen Bundesländer des Zeitraumes 1991/92 ermittelt (Abbildungen 7d und 7e). In den alten Bundesländern wurde erfragt, ob jemals Asthma bronchiale vorlag, dagegen wurde in den neuen Ländern gefragt, ob jemals ein Arzt die Diagnose Asthma bronchiale gestellt hat. Dadurch ist die Sensitivität und Spezifität der Daten aus den neuen Bundesländern höher zu bewerten.

Anhand der Abbildungen wird gezeigt, dass zwischen West und Ost keine signifikanten Prävalenzunterschiede bei Asthma bronchiale in den Jahren 1991/92 existieren. Es liegt eine geringfügig höhere Prävalenz der westdeutschen Männer vor (5,4% gegenüber 5,2%), dagegen ist die Prävalenz der ostdeutschen Frauen etwas höher (4,5% gegenüber 4,0%).

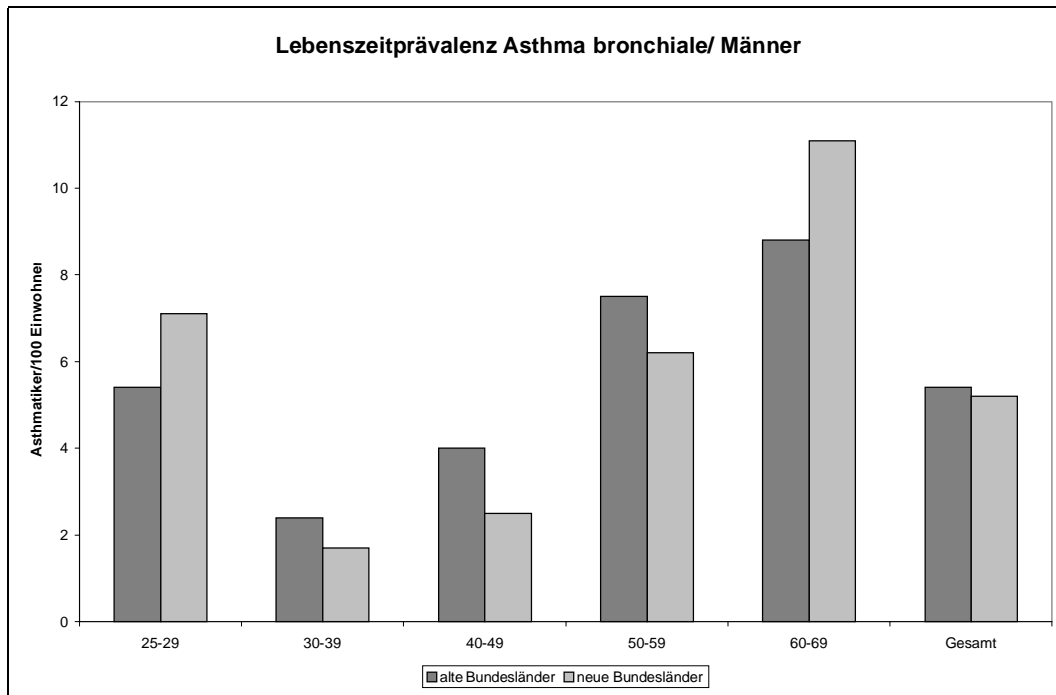


Abbildung 7d: Lebenszeitprävalenz des Asthma bronchiale je 100 Einwohner im Vergleich zwischen den alten und den neuen Bundesländern der Jahre 1991/92 nach Altersgruppen/ Männer (RKI 1995)

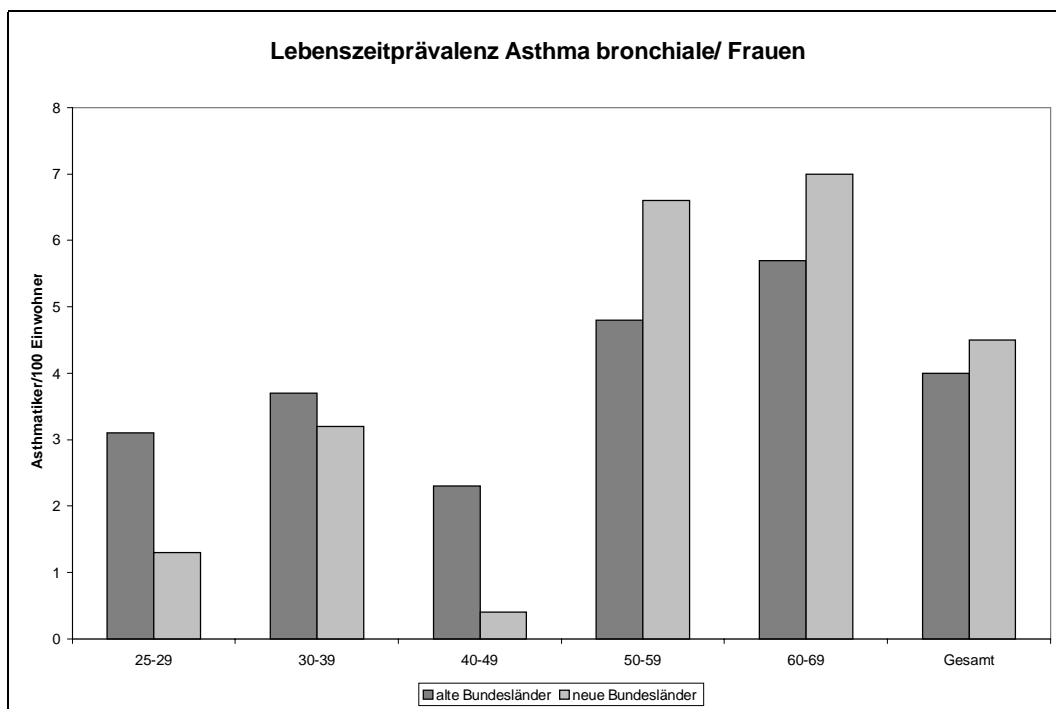


Abbildung 7e: Lebenszeitprävalenz des Asthma bronchiale je 100 Einwohner im Vergleich zwischen den alten und den neuen Bundesländern der Jahre 1991/92 nach Altersgruppen/ Frauen (RKI 1995)

7.1.3. Prävalenz unterschiedlicher Altersgruppen

Die Prävalenzdaten aus Deutschland bezogen auf das Alter zeigen einen Abfall der Prävalenzrate zwischen dem 25. Lebensjahr und dem 30.-39. Lebensjahr bzw. dem 40.-49. Lebensjahr, daneben gibt es einen konsekutiven kontinuierlichen Anstieg bis zum 60.-69. Lebensjahr (Abb. 7d,e; RKI 1995).

Auch eine Untersuchung aus Schweden zu der Prävalenz in Abhängigkeit vom Alter kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Dort gibt es ebenfalls einen Abfall der Erkrankungsrate von der Altersgruppe der 20-29jährigen (7-11%) bis zu den 50-59jährigen (5-7%) und einen erneuten Anstieg ab dem 60. Lebensjahr auf 7,3-9,5%.

Untersuchungen zur Asthmaprävalenz im Alter kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der „Tecumseh-Studie“ (Broder et al. 1962) lag die Lebenszeitprävalenz für „wahrscheinliches Asthma“ bei Personen über 60 Jahre bei 5,3%. Die Erkrankungsrate der Gesamtbevölkerung lag bei 4,1%. Die Rate der „möglichen Asthmaerkrankten“, in die wahrscheinlich auch Patienten mit chronischer Bronchitis einbezogen wurden, lag bei den über 60jährigen bei 12,1% gegenüber 10,2% in der Gesamtpopulation.

In einer Untersuchung einer Stadt in Südwales wurde eine Lebenszeitprävalenz bei Personen über 70 Jahre von 6,5% und eine gegenwärtige Prävalenz von 5,1% (Männer) bzw. 1,8% (Frauen) beobachtet (Burr et al. 1979). In der „Tucson epidemiological study“ kamen die Untersucher auf Lebenszeitprävalenzwerte von 8% bei Männern und 7,1% bei Frauen (Lebowitz et al. 1975). Nach einem Aussortieren der Personen, die wahrscheinlich an einer COPD litten - dies waren ausschließlich Männer - ging die Erkrankungsrate der Männer auf 3,8% zurück.

In mehreren Studien wird davon berichtet, dass der Beginn der Asthmaerkrankung gewöhnlicherweise im ersten Lebensjahrzehnt ist (Broder et al. 1962; Derrick 1971). Bei einer signifikanten Anzahl gibt es während der Kindheit und Adoleszenz eine Remission. Häufig kehrt die Erkrankung im Erwachsenenalter jedoch wieder zurück (Bronnimann&Burrows 1986). In der „Tucson epidemiological study“ wurde Asthma bei der Hälfte der Asthmatiker höheren Alters vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert (Lebowitz et al. 1975). Weiterhin wurde in dieser Untersuchung in einem follow-up von 8,5 Jahren eine Inzidenz von 3,4% bei über 60jährigen Patienten gefunden mit einem durchschnittlichen Alter von 71 Jahren (Burrows et al. 1991). Diese im Vergleich zu

den anderen Ergebnissen hohe Inzidenzrate wird einerseits auf eine allgemein höhere Asthmaerkrankungsrate der „Tucson epidemiological study“ zurückgeführt, andererseits wurde in dieser Untersuchung spezifisch nach dem Neuauftreten von Asthma gefragt (Traver et al. 1993).

Einen Beginn des Asthmas nach dem 60. Lebensjahr wurde in der „Tecumseh Studie“ bei 0,5% der Befragten ermittelt (Broder et al. 1962). In einer weiteren Studie kam die Erstdiagnose Asthma bei Personen über 60 Jahre bei 3% der erkrankten Personen vor (Ford 1969).

7.1.4. Prävalenz in Entwicklungs- und Schwellenländern

In den meisten sogenannten „Dritte Welt“-Ländern sind die Erkrankungsraten an Asthma sehr niedrig. So zum Beispiel weniger als 1% in Indien, Südafrika und Papua-Neuguinea (Wjst 1996). Klinische Studien in Afrika (unter anderem Kenia, Ghana, Äthiopien, Sambia und Zimbabwe) zeigten ebenfalls sehr niedrige Prävalenzzahlen (Cookson 1987). In Lateinamerika rangierten die Werte in den 80er Jahren zwischen 0,4% in Peru bis 4,3% in Brasilien (Carrasco 1987). In China wurde einer Veröffentlichung zufolge bei 2,4% der Kinder eine Asthmaerkrankung festgestellt (Zhong et al. 1990).

7.1.5. Entwicklung der Asthmaprävalenz

Es ist wichtig, die Jahreszahl von Prävalenzuntersuchungen zu berücksichtigen, da in den letzten Jahrzehnten aus vielen Ländern von einem Anstieg der Prävalenz berichtet wird.

Wjst (1996) berechnete für das Jahr 1970 eine aus weltweiten Studien über Asthma im Kindesalter entnommene durchschnittliche Lebenszeit-Prävalenz von ca. 3,5 %. Im Jahr 1990 betrug dieser durchschnittliche Wert dagegen 8 %.

Bekräftigt wird diese Annahme durch Beobachtungen einzelner Länder: zwischen 1980 und 1987 stiegen die Asthma-Prävalenz in den USA um 29 % und die Krankenhausaufnahmen um 6 % (Weiss & Wagner 1990). Mitchell (1983) fand zwischen 1969 und 1982 in Neuseeland eine Zunahme der Asthmaprävalenz bei

Kindern von 7,1% auf 13,5%. Schuleingangsuntersuchungen in Nordrhein-Westfalen legten ebenfalls einen Anstieg nahe (Broedel 1992).

Auch ein Vergleich von Untersuchungen zur Prävalenz des Asthma bronchiale in der BRD von 1984/86 (3,5%) gegenüber 1991/92 (4,7%) lassen eine Zunahme erkennen (RKI 1995). Ebenso wurde in den neuen Bundesländern in den Jahren 1991/92 eine höhere Erkrankungsrate beobachtet (4,8%) als sie in der DDR im Jahr 1971 vorlag (3,1%; RKI 1995).

Die Gründe für diese Entwicklung müssen wahrscheinlich auf verschiedenen Ebenen gesucht werden, da sich viele Risikofaktoren in den letzten Jahren geändert haben. Zu nennen wären dabei Überlebensraten von frühgeborenen Kindern, Infekthäufigkeiten, Änderung von Innen- und Außenraum-Allergenen, größere Schadstoffbelastung und geänderte medizinische Betreuung. Weiterhin ist denkbar, dass mit der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, einem verstärkten öffentlichen Interesse und einer veränderten diagnostischen Schwelle (Weiss et al. 1993) die Zahl der Kinder mit der Diagnose Asthma zunimmt (Wjst 1996).

In Tabelle 7b sind einige Studien zur Entwicklung der Prävalenzrate an Asthma bronchiale aufgeführt:

Tabelle 7b: Internationale Studien zur Entwicklung der Prävalenzraten an Asthma bronchiale (RKI 1995); (B=Befragung, L=Lungenfunktionsmessung, E=Messung der Empfindlichkeiten der Luftwege, K=Kumulative Prävalenz mit Geburt, P=Periodenprävalenz innerhalb des letzten Jahres)

Ort	Methodik	Alter	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
			Jahr	Prävalenz	Jahr	Prävalenz
Birmingham	B,P	5-6,15-16	1956	1,8	1974	6,3
Genf	B,K	4-6,15	1968	1,8	1981	2,4
Neuseeland	B,K	11-13	1969	7,1	1982	13,5
England	B,P	6-12	1973	2,0	1986	4,1
Neuguin	B,L,(E),K	>20	1972	0,3	1985	7,3
Taiwan	B	7-15	1974	1,3	1985	5,1

7.1.6. Zusammenhang zwischen der internationalen Asthmaprävalenz und der Asthmamortalität

Sowohl die Asthmaprävalenz als auch der Schweregrad der asthmatischen Erkrankung und die Krankenhausaufenthalte stehen im Zusammenhang mit der wahren Asthmamortalität. Eine erhöhte Asthmaprävalenz geht immer mit einer erhöhten Asthmamortalität einher (Höltmann 1995).

Diesen Zusammenhang beschreibt Woolcock (1986) zwischen der Prävalenz von schwerem Asthma und der Asthmamortalität. Der Schweregrad kann überprüft werden durch die Messung der bronchialen Hyperreaktivität (BHR) mit Metacholin anhand des FEV₁- Wertes. Der FEV₁-Wert sinkt gewöhnlicherweise im Verlauf der Erkrankung mit der Zunahme des irreversiblen Anteils der Atemwegsobstruktion. Je niedriger der FEV₁-Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Asthmatodes (Woolcock 1986). Demnach ist von einem Zusammenhang zwischen der Erkrankungsrate an Asthma und der Asthmaterblichkeitsrate auszugehen unter Berücksichtigung aller anderen Einflußfaktoren. Einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Asthmaprävalenz und der Mortalität der Länder USA, Großbritannien, Australien, Neuseeland und Schweden für alle Altersgruppen bezogen auf das Jahr 1980 beschreibt Woolcock (1986). In Abbildung 7f ist die Asthmaterblichkeit in Abhängigkeit zur Asthmaprävalenzrate aus sieben Ländern mit Daten der Jahre 1993-1995 aufgetragen (ISAAC 1998). Die Prävalenzrate wurde nach der Methode des ISAAC-Protokolls ermittelt und gibt die Rate der 13-14jährigen Kinder an, die in den letzten 12 Monaten an Luftnot litten, welche das Sprechen beeinträchtigte. Zu beachten ist, dass die Altersgruppen der Mortalitätsrate und der Prävalenzrate unterschiedlich sind.

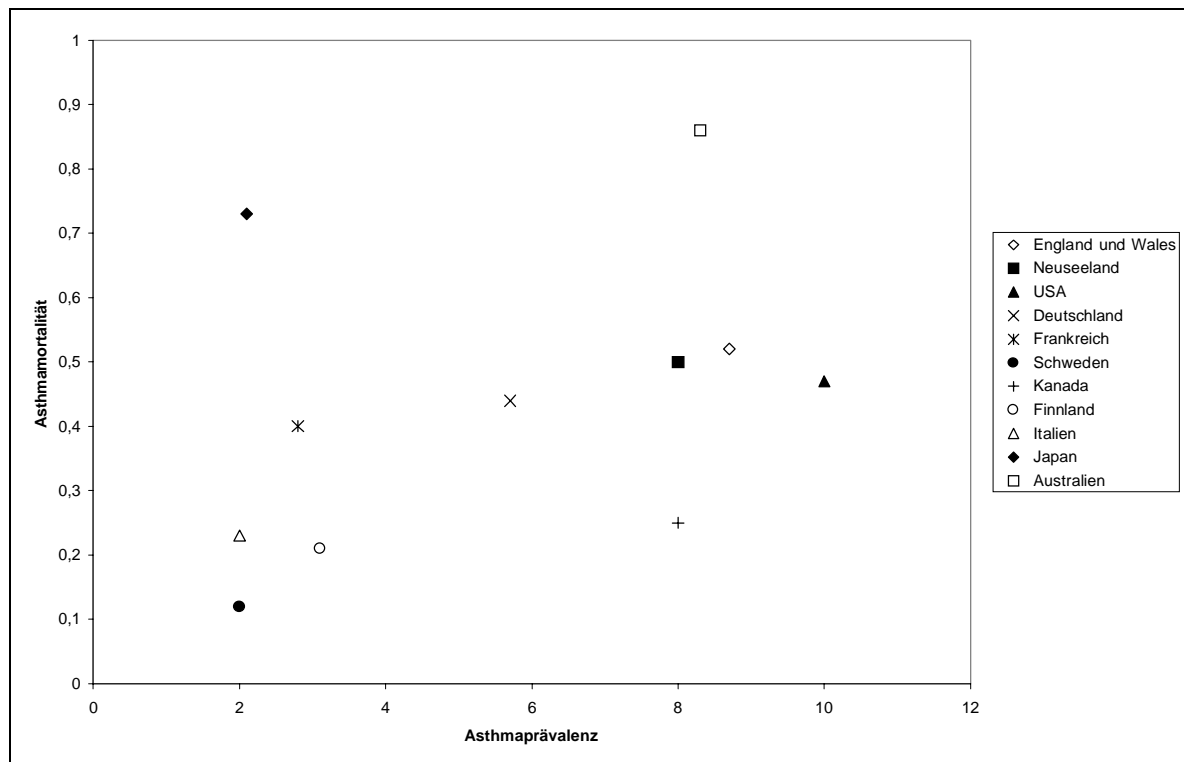


Abbildung 7f: Asthmamortalität pro 100 000 der 5-34jährigen im Jahr 1993 in Bezug zur Asthmaprävalenz, die definiert ist als Prozent der 13-14jährigen Befragten, die Episoden mit Luftnot, welche das Sprechen beeinträchtigt, in den letzten 12 Monaten angaben, 1993- 1995 (ISAAC 1998)

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Asthmamortalität der 5-34jährigen und der Asthmaprävalenz liegt hier bei $r=0,57$ mit einer Varianz von $r^2 = 0,33$.

Aus diesen Daten kann damit gefolgert werden, dass eine eingeschränkte lineare Abhängigkeit zwischen der Asthmaprävalenz und der Asthmamortalität bei der jüngeren Bevölkerungsgruppe besteht und ungefähr ein Drittel der Asthmamortalitätsrate dieser Altersgruppe von dem Ausmaß der Prävalenz beeinflusst wird.

Die Daten der Asthmaprävalenz der 13-14jährigen bezogen auf die Asthmamortalität aller Altersgruppen sind in Abbildung 7g aufgeführt. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Datenmengen ist $r=0,39$ mit einer Varianz von $r^2 = 0,15$.

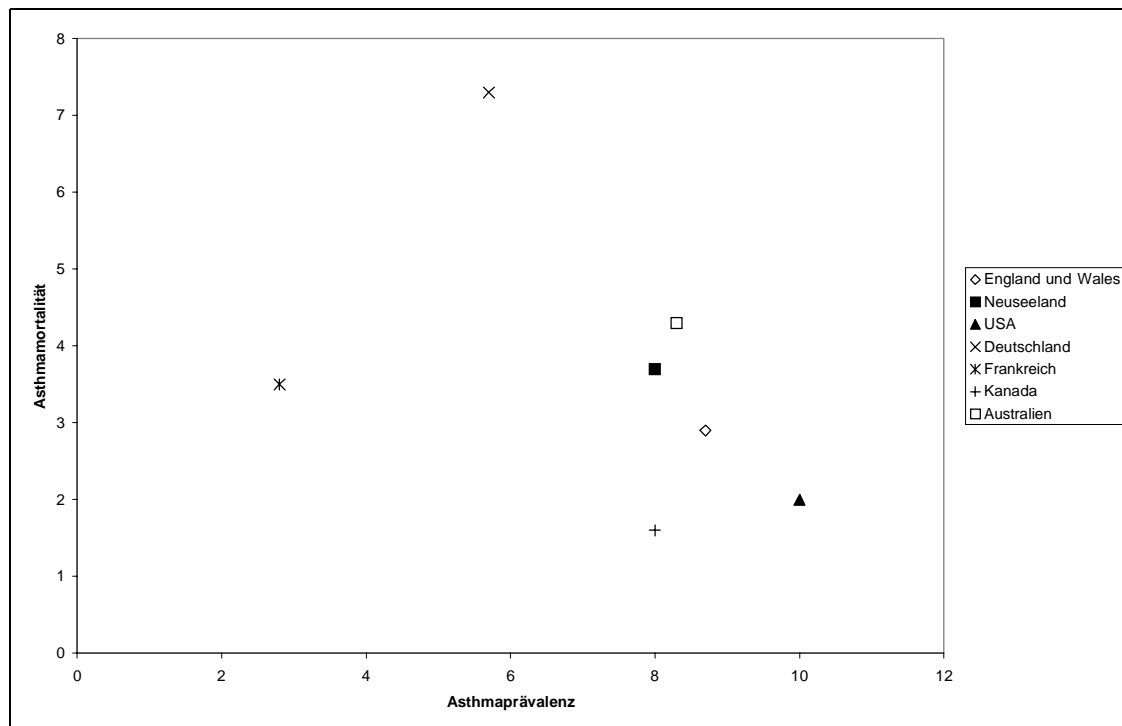


Abbildung 7g: Asthmamortalität pro 100 000 aller Altersgruppen im Jahr 1993 in Bezug zur Asthmaprävalenz, die definiert ist als Prozent der 13-14jährigen Befragten, die Episoden mit Luftnot, welche das Sprechen beeinträchtigt, in den letzten 12 Monaten angaben, 1993- 1995 (ISAAC 1998)

Diese Daten sind sicherlich nicht ausreichend, um eine zufriedenstellende Aussage über den Zusammenhang zwischen der Asthmasterberate und der Asthmaerkrankungsrate zu machen. Tendenziell scheint die Asthmamortalität aller Altersgruppen aber sehr viel weniger von der Asthmaprävalenz abhängig zu sein als dies hinsichtlich der Asthmamortalität der 5-34jährigen der Fall ist.

In den internationalen Studien ECRHS (1996), ISAAC (1998) und jener von Pearce et al. (1993) wird die Asthmaprävalenz verschiedener Länder der Welt verglichen. In allen Studien lagen Australien, Neuseeland und Großbritannien, in zwei Untersuchungen auch die USA in der Spitzengruppe der Nationen. Deutschland hat in allen drei Studien außer bei dem Merkmal Luftnot in den letzten zwölf Monaten die geringste Asthmaprävalenz hinsichtlich der untersuchten Kriterien im Vergleich zu den oben aufgeführten Industrienationen. Untersucht wurden nur die Altersgruppen 6-7 Jahre, 13-14 Jahre, 12-15 Jahre, und 20-44 Jahre. Vergleichbar sind diese Altersgruppen i

Durchschnitt ungefähr mit der Altersgruppe der 5-34jährigen, die für die Erhebung der Asthmamortalität benutzt wurde. Wird von einem engen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsrate und der Sterblichkeitsrate ausgegangen, so müßte auch bezüglich der Mortalität die Reihenfolge Australien, Neuseeland, England/Wales, USA und Deutschland angenommen werden. Dies trifft aber nur bedingt zu. Wie in Abbildung 5b gezeigt, hat Neuseeland in dieser Altersgruppe der 5-34jährigen bis zum Jahr 1989 die weitaus höchste Sterblichkeit. Erst vom Jahr 1990 an weist sie Werte auf, die dem internationalen Durchschnitt entsprechen. Australien (nicht in der Abbildung 5b) liegt zwischen 1983 und 1991 mit Werten zwischen 1-1,5/100 000 Einwohner unterhalb Neuseelands, aber noch über England/Wales. Ab 1992 bewegt sich die Mortalitätsrate Australiens wie jene Neuseelands auf Werte um 0,5/100 000 Einwohner. Es folgen in der Rangliste der Mortalität England/Wales, Deutschland und die Vereinigten Staaten, welche sehr geringe Werte unterhalb 0,5/100 000 Einwohner aufweisen. Es kann also auch hier ein tendenzieller Zusammenhang festgestellt werden, wie es ebenfalls bei Vergleich der Prävalenzraten West- und Ostdeutschlands der Altersgruppe 25-69 Jahre (Abb.7d und 7e) mit den Mortalitätsraten der gleichen Altersgruppen (Abb.5h) der Fall ist.

Zusammengefaßt kann festgestellt werden, dass ein lockerer Zusammenhang zwischen der Asthmaprävalenz und der Asthmamortalität bei jüngeren Patienten existiert. Jedoch haben andere Faktoren ebenfalls einen entscheidenden Einfluß auf die Sterblichkeit. Bezüglich älterer Patienten gibt es außer dem deutschen Ost-West-Vergleich (RKI 1995) keine Prävalenzdaten, so dass zu dieser Altersgruppe hinsichtlich des Zusammenhanges Prävalenz-Mortalität keine Aussage gemacht werden kann.

7.1.7. Die Prävalenz in Beziehung zum sozioökonomischen Status und ethnischen Minderheiten

Die Ergebnisse der Studien, die sich mit dem Zusammenhang von sozioökonomische Status und der Asthmaprävalenz beschäftigen, sind sehr widersprüchlich. Zwar berichtet der Großteil der Untersuchungen über eine signifikant höhere Prävalenz von Angehörigen niedriger sozialer Schichten (Evans et al. 1987; Littlejohns & Macdonald 1993; Halfen & Newacheck 1993; Marder et al. 1992; Weitzman et al. 1990; Wissow et al. 1988). Andere Arbeiten fanden allerdings keine Unterschiede (Martinez et al. 1992; Mitchell et al. 1989) oder beobachteten eine gesteigerte Asthmaprävalenz bei Patienten höherer sozioökonomischer Schichten (Leeder et al. 1976; Peat et al. 1980). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß beachtet werden, dass die Untersuchungsgruppen meistens aus Kindern bestehen und häufig die Eltern zu den Symptomen der Kinder befragt wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Schicht einen Einfluß auf die Angaben hat (Ernst et al. 1995). Weiterhin gibt es Differenzen in der medizinischen Versorgung zwischen den Angehörigen unterschiedlicher sozialer Schichten (Ernst et al. 1995).

Ebenfalls widersprüchlich sind die Ergebnisse von zwei Studien, die auf objektiven Messungen der Lungenfunktion beruhen. Pattemore et al. (1989) beobachtete eine größere bronchiale Hyperreaktivität (BHR) gegenüber Histamin bei Personen der oberen sozialen Schicht gegenüber der unteren sozialen Schicht (19,7% gegenüber 12,7%). Eine ähnliche Untersuchung, die sich aber nur auf Kinder europäischer Herkunft beschränkte, fand keine Beziehung zwischen sozioökonomischem Status und BHR (Mitchell et al. 1989).

Ernst et al. (1995) wiederum berichteten von einem höheren Auftreten von Anstrengungsasthma bei Kindern benachteiligter häuslicher Umgebungen, aber eine geringem Vorkommen von „wheeze“ und der Diagnose Asthma durch einen Arzt. Zwischen den Angehörigen ethnischer Minderheiten, insbesondere den Schwarzen in den USA und den Maoris Neuseelands, und den Bewohnern europäischer Abstammung scheint es Prävalenzunterschiede zu geben, die abhängig von der Bevölkerungsgruppe sind. Diese ethnischen Minderheiten können größtenteils den unteren sozioökonomischen Schichten zugeordnet werden (Garrett et al. 1995; Weiss

K.B. et al. 1993). Die schwarze Bevölkerung der USA weist Prävalenzraten auf, die zwischen 20% und 50% höher sind als jene der weißen Vergleichsbevölkerung (Evans et al. 1987; Sly 1988; Sears 1988b). Dagegen entspricht die Prävalenzrate der Maoris jener der Bevölkerung europäischer Abstammung (Sears et al. 1989).

7.1.8. Erklärungsansätze für die internationalen und interregionalen Prävalenzunterschiede

Bisher ist es unklar, wie hoch der Anteil genetischer Unterschiede an den internationalen Prävalenzdifferenzen ist. Burney (1987) hält einen großen Einfluß durch genetische Varianz für unwahrscheinlich. Es wird angenommen, dass der hereditäre Faktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale beziehungsweise einer Atopie einen Anteil zwischen 40% und 60% einnimmt (Manian 1997). Wenn von diesem Wert ausgegangen wird, dann würde der Einfluß der Umwelt auf Atopie und Asthma ebenfalls zwischen 40% und 60% liegen. Bereits im Kapitel „Ätiologie und Pathogenese“ wurden die Umweltfaktoren aufgeführt, die bei der Entstehung und Verschlimmerung der asthmatischen Erkrankung mitwirken. Einen ausschlaggebenden Anteil an den regionalen Unterschieden der Asthmaprävalenz scheint das Ausmaß an Urbanität eines Gebietes zu haben. Bei Bewohnern städtischer und industrialisierter Regionen wird eine höhere Asthmaprävalenz beobachtet als bei Einwohnern ländlicher und unterentwickelter Gebiete (Gregg 1983, van Niekerk et al. 1979). Es wird vermutet, dass die vermehrte Exposition gegenüber Innenluftschadstoffen und –allergenen, insbesondere der Küchenschaben und Hausstaubmilben ursächlich zu diese Phänomen entscheidend beiträgt (Kang 1976; Rosenstreich et al. 1997). Ein weiterer aber wahrscheinlich unbedeutenderer Faktor sind die Außenluftschadstoffe, hauptsächlich Schwefeldioxide, Ozon und Stickoxyde. Es gibt kaum Beweise, dass die Exposition gegenüber Außenluftschadstoffen Asthma auslösen kann. Eher scheinen sie als Triggerfaktoren zu wirken und zu Exazerbationen beizutragen (Wardlaw 1993, Charpin et al. 1988a). Bei einer Untersuchung von Schulkindern aus München und Leipzig wurde eine signifikant höhere Asthmaprävalenz Münchens ermittelt, während in Leipzig häufiger Bronchitis vorkam (von Mutius 1992). Während in Westdeutschland durch die starke Motorisierung eine hohe NO₂-Exposition vorliegt, ist die

Luftverschmutzung Ostdeutschlands eher durch SO₂-haltige Industrieabgase geprägt. Diese Beobachtung könnte einen Hinweis darauf geben, dass Stickoxyde Triggerfaktoren für Asthma bronchiale darstellen.

Infektionen des Respirationstraktes scheinen eher als Triggerfaktoren anzusehen zu sein (Boushey et al. 1980) und weniger bei der Auslösung von Asthma mitzuwirken, sogar ein Schutz durch Infektionen wird vermehrt diskutiert (Busse et al. 1993; Kunkel 1994). Dafür spricht, dass unterentwickelte ländliche Gemeinden mit einer hohen Inzidenz von Infektionen des Respirationstraktes (Bulla & Hitze 1978) fast frei sind von Asthma, „wheezing“ und bronchialer Hyperreaktivität (Burney 1987b).

In einem Vergleich zwischen Briancon, Frankreich, welches 1350 m über NN liegt und Marseille, wurde ein signifikanter Prävalenzunterschied festgestellt (Charpin et al. 1988b). In Briancon lag die Prävalenz bei 2,4%, während sie sich in Marseille auf 4,1% belief. Diese Beobachtung könnte durch ein höchstwahrscheinlich geringeres Vorkommen von Hausstaubmilben in dem gebirgigen Ort aufgrund der verminderten Luftfeuchtigkeit und der niedrigeren Temperatur zustande kommen (Sly & O'Donnell 1989). Untermauert wird diese Annahme zusätzlich durch die geringere Prävalenz von positiven Prick-Tests auf Hausstaubmilben in Briancon im Vergleich zu Marseille (Charpin et al. 1988b).

Die Unterschiede zwischen Dritte-Welt-Ländern und westlichen Industrienationen sind zu groß als dass sie allein durch methodische Gründe erklärt werden könnten. Untermauern läßt sich die Annahme, dass die Differenz real ist, durch Beobachtungen an Migranten (Wjst 1996): bei einer Beobachtung in der Transkei in Südafrika hatten 0,2% der Kinder Asthma. Nachdem sie aber in die Townships bei Cape Town umgezogen waren, stieg die Prävalenz dieser Kinder auf 3,2% an (Gregg 1986). Weiterhin ist die Asthmaprävalenz von Kindern, die in Indien oder Pakistan geboren wurden und später nach England zogen, deutlich niedriger als von asiatischen Kindern, die bereits in England geboren wurden (Gregg 1986). Daher wird vermutet, dass eine „westliche“ Komponente besteht. Auch hier wird einzelnen Allergenen und Umweltschadstoffen eine wichtige Rolle zugeordnet (Wjst 1996; Cookson 1987). Weiterhin sollen eine stärkere Exposition gegenüber Parasiten und eine möglicherweise längere Stillzeit in weniger industrialisierten Ländern einen Einfluß haben (Cookson 1987).

7.1.9. Hospitalisierung

Im Zusammenhang mit der Prävalenz und dem Schweregrad steht die Zahl der Krankenhausaufenthalte bei Asthma bronchiale.

Hierzu gibt es von der OECD erhobene Daten zu den Krankenhausentlassungen und der Krankenhausaufenthaltsdauer bei Asthma bronchiale. In Abbildung 7h sind die Krankenhausentlassungen von Patienten mit Diagnose Asthma pro 100 000 Einwohner der Jahre 1992- 1994 von ausgewählten Ländern aufgeführt. Neuseeland hatte in diesen Jahren die meisten Krankenhausentlassungen mit Werten zwischen 278 und 303. Großbritannien, Schweden und Dänemark lagen im Mittelfeld. Die geringsten Krankenhausentlassungen wies Deutschland auf mit Werten von 82 und 88 Entlassungen pro 100 000 Einwohner und Jahr.

Abbildung 7i zeigt die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Diagnose Asthma in einzelnen Ländern während der Jahre 1985, 1990 und 1993. Hier wies Deutschland die längste Aufenthaltsdauer mit Zeiten zwischen 12 und 20 Tagen auf. Darauf folgte die Niederlande, deren Patienten zwischen 11 und 13 Tagen im Krankenhaus blieben. Ähnlich niedrige Verweildauer hatten Dänemark, die USA, Großbritannien und Neuseeland, die durchschnittlich Werte zwischen 4-6 Tagen aufwiesen.

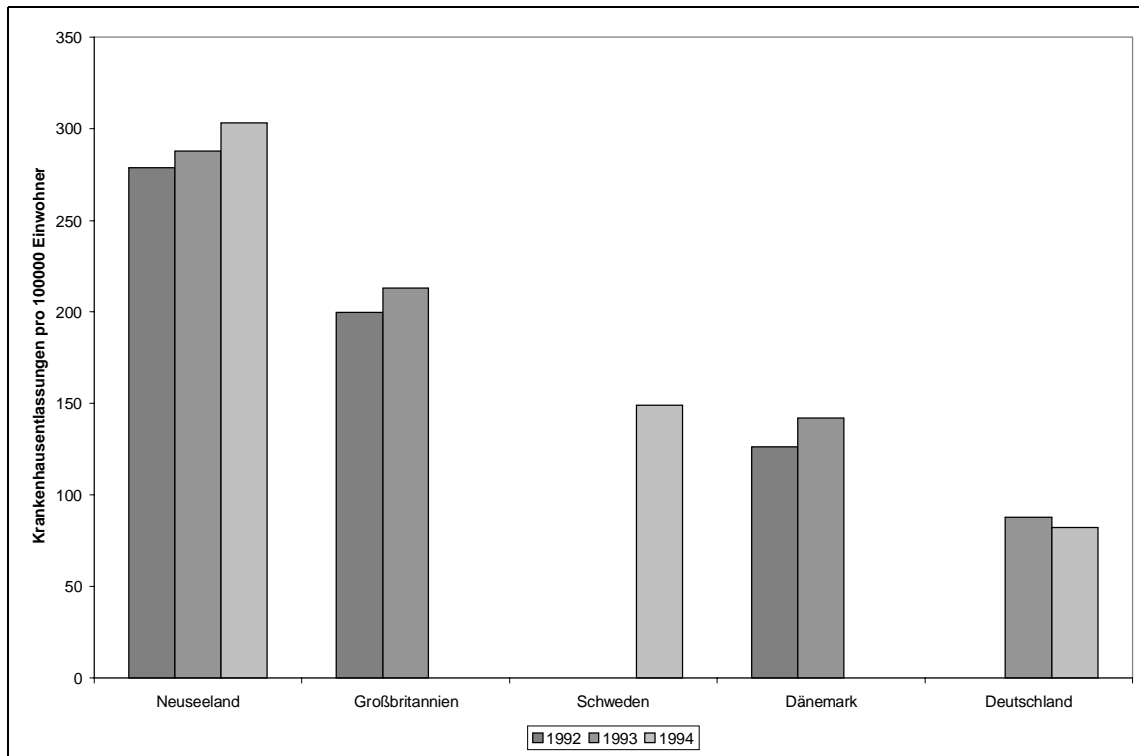


Abbildung 7h: Krankenhausentlassungen bei Diagnose Asthma pro 100 000 Einwohner und Jahr im internationalen Vergleich (für die freien Felder waren keine Daten erhältlich; OECD-Gesundheitsdaten 1997)

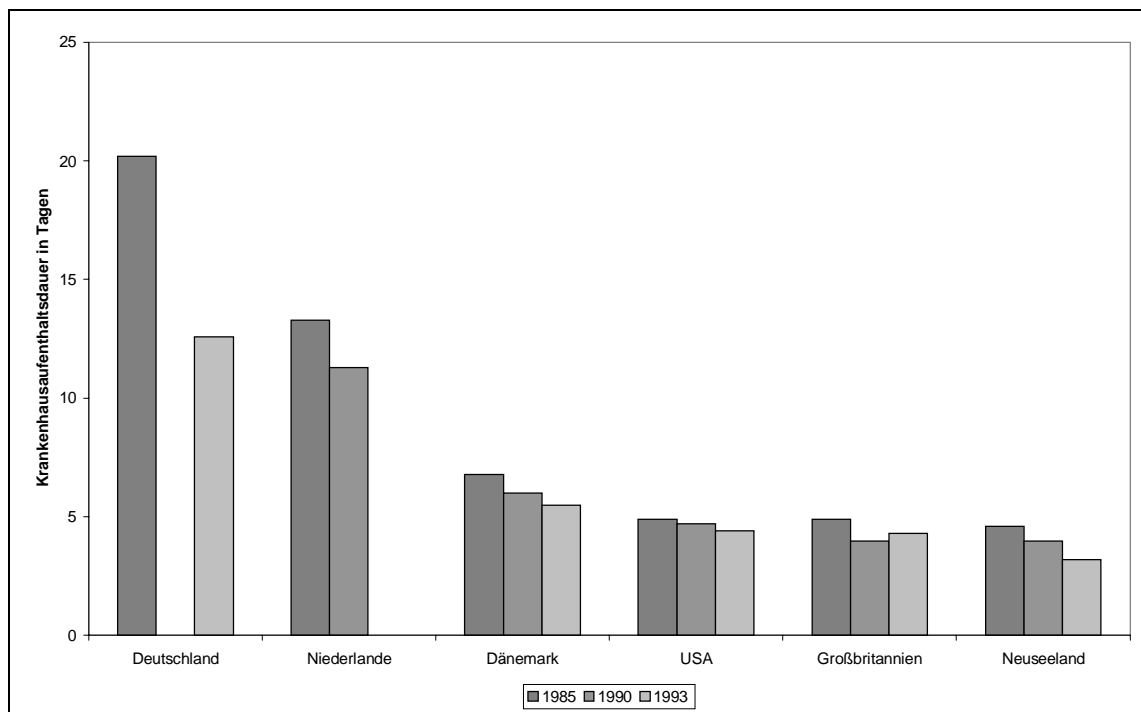


Abbildung 7i: Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen bei Diagnose Asthma im internationalen Vergleich (für die freien Felder waren keine Daten erhältlich; OECD-Gesundheitsdaten 1997)

7.1.9.1. Interpretation der Hospitalisierungsunterschiede

Krankenhausaufenthalte und die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit Asthma bronchiale können einen Hinweis auf die Prävalenz von Fällen mit schwere Asthma geben. Interessant ist, dass die Reihenfolge der Länder bei den Krankenhauserlassungen tendenziell der Abfolge der Prävalenzraten dieser Nationen entspricht. Diese Tatsache untermauert die Ergebnisse zur Prävalenz i internationalen Vergleich.

Es muß dabei aber beachtet werden, dass auf die Zahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte auch andere Faktoren einwirken. Zu nennen wären hierbei besonders die Qualität der ambulanten Versorgung und Versorgungsrichtlinien, die unter anderem abhängig von finanziellen Mitteln sind.

In den Abbildungen 7h und 7i kann man sehen, dass es hinsichtlich der Krankhauserlassungen, die sicherlich den Krankenhausaufhalten entspricht, und der Krankenhausaufenthaltsdauer bei Asthma bronchiale große Unterschiede bei Vergleich verschiedener Länder gibt. Bei einer Gegenüberstellung von Deutschland und Neuseeland, die hinsichtlich beider Kriterien am weitesten von allen Ländern auseinander liegen, hat Neuseeland im Jahr 1993 in Bezug auf die Krankhauserlassungen einen um den Faktor 3,3 größeren Wert als Deutschland (288 gegenüber 88). In Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer besitzt wiederu Deutschland (12,6) einen um Faktor 3,9 größeren Wert gegenüber Neuseeland (3,2). Die konträre Reihenfolge der verschiedenen Länder bei der Krankhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu den Krankhauserlassungen läßt einen Zusammenhang zwischen beiden Punkten vermuten. Je länger die Krankhausaufenthaltsdauer, um so geringer sind in dieser Datenmenge die Krankhauserlassungen.

Die Krankhausaufenthaltsdauer hängt von mehreren verschiedenen Faktoren ab und läßt deshalb als alleinstehender Wert keine weiteren Schlußfolgerungen zu. Es sind neben dem Schweregrad der Erkrankung auch die nationalen und regionalen Versorgungsrichtlinien, sozioökonomische Aspekte und die Qualität der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung ausschlaggebend.

7.2. Asthmatherapie

In der Vergangenheit wurde die Asthmatherapie zweimal mit der Asthmamortalität in Verbindung gebracht. In den 60er Jahren wurde eine epidemieartige erhöhte Asthmamortalität in mindestens sechs Nationen, darunter Neuseeland, Australien, England und Wales, als Folge des Verkaufes von hochdosiertem Isoprenalin forte angesehen (Stolley 1972 et 1978). Länder, in denen dieses hochdosierte Isoprenalin nicht angeboten wurde, wiesen kein Ansteigen der Asthmamortalität auf. Nach Warnungen vor dem Medikament in den verschiedenen Ländern und dem Sinken der Absatzzahlen wurde auch ein Rückgang der Mortalität auf Werte, die vor der Epidemie bestanden, gemessen (Burgess et al. 1992).

Die „zweite Epidemie“ ereignete sich ausschließlich in Neuseeland. Viele Beobachtungen weisen darauf hin, dass dieses vorübergehende Ansteigen der Asthmamortalität Neuseelands mit dem β_2 -Sympathomimetikum Fenoterol in Verbindung steht. Der Mortalitätsanstieg begann im Jahr 1976, in dem auch Fenoterol in den Markt eingeführt wurde (Burgess et al. 1992). In Neuseeland erreichte Fenoterol einen Marktanteil von 30%, im Vergleich zu nur 10% in vielen anderen Industrienationen.

Drei kontrollierte Studien in Neuseeland mit unterschiedlichen Patientengruppen und Zeiträumen ergaben jeweils ein statistisch erhöhtes Risiko für Asthmatodesfälle bei Patienten mit Fenoterol-Gebrauch, nicht aber bei Salbutamol (Crane 1989; Burgess 1994; Sears 1985). Patienten mit schwerem Asthma waren besonders betroffen.

Eine daraufhin konzipierte kanadische Studie ergab nicht nur für Fenoterol, sondern auch für Salbutamol und andere Antiasthmatica, wie inhalative und orale Steroide bzw. Theophyllin, ein erhöhtes Risiko (Spitzer et al. 1992). Dies ließ sich darauf zurückführen, dass die Kontrollpersonen an einem weniger schweren Asthma litten, so dass zwangsläufig alle Antiasthmatica mit einem erhöhten Risiko verbunden waren („confounding by severity“; Lanes et al. 1997). Für die neuseeländischen Studien schließen die Autoren Fehler dieser Art aus.

Die wichtigsten Argumente für einen ungünstigen Einfluß einer Therapie mit β_2 -Sympathomimetika sind (Schultze-Werninghaus 1992b):

- Steigerung der Hyperreagibilität bei Monotherapie (Kerrebijn et al. 1987; Kraan et al. 1985; van Schayck et al. 1990)
- Zunahme der Symptomatik bei Dauertherapie (Sears et al. 1990); van Schayck et al. 1991)
- Steigerung des Risikos schwerer Asthmaanfälle und Asthmatodesfälle durch bestimmte β_2 -Sympathomimetika (Fenoterol (Crane et al. 1989b) beziehungsweise β_2 -Adrenergika als Substanzklasse (Spitzer et al. 1992))
- Dosisabhängige Nebenwirkungen auf kardiovaskuläre Funktionen und Serumkalium (Crane et al. 1989b; Wong et al. 1990)

Sowohl Isoprenalin in den 60er Jahren als auch Fenoterol in den 70er Jahren wurde u.a. als „Forte-Präparat“ verkauft. ‚Isoprenalin forte‘ wurde in acht Ländern verkauft. In sechs Nationen von diesen zeigte sich ein epidemieartiger Anstieg der Asthmasterblichkeit. In den anderen beiden Nationen (Niederlande und Belgien) war der Verkaufsumfang des Präparates relativ gering. Bei wiederholter Inhalation sowohl des Isoprenalin forte als auch des Fenoterol forte kann es zu kardiovaskulären Nebenwirkungen kommen (Burgess 1992).

Die vermehrten Asthmatodesfälle könnten auch damit in Verbindung stehen, dass sich manche Patienten zu sehr auf ihren Heimvernebler verlassen und zu spät Hilfe angefordert haben („overreliance“, Sears 1988b).

Aus theoretischen und klinischen Studien geht hervor, dass der Gebrauch inhalativer Steroide den Krankheitsverlauf des Asthmatikers entscheidend positiv beeinflussen kann (Kerstjens et al. 1992; Riedler 1991; Höltmann 1995). Es kommt zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Erniedrigung der Hyperreagibilität der Atemwege und einer Verringerung der Symptomatik, der Häufigkeit und Ernsthaftigkeit von Anfällen (NIH 1995).

In verschiedenen Ländern wird der vermehrte Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden mit einem Rückgang der Asthmamortalität in Zusammenhang gebracht (Neuseeland: Garrett et al. 1995; Kanada: Habbick 1995; England/Wales: Campbell et al. 1997; Deutschland: Höltmann 1995). Die Stabilisierung der Asthmamortalität in den USA zwischen 1988 und 1991 wird mit einem kräftigen Anstieg der Verkaufszahlen

aller wichtigen Antiasthmatica in den Vereinigten Staaten in Verbindung gebracht (Sly 1994).

Der Einfluß von anderen Medikamenten außer den β_2 -Sympathomimetika und den Kortikosteroiden auf die Asthamortalität spielt in der Literatur und sicherlich auch epidemiologisch eine nur marginale Rolle. Lediglich Theophyllin wurde insbesondere aufgrund seines schmalen therapeutischen Bereiches und der Gefahr von kardialen Nebenwirkungen bei Überdosierungen vereinzelt mit Asthatodesfällen in Verbindung gebracht (Lanier 1989, Gerling 1991). Andere Meinungen verneinten die Verbindung zwischen Theophyllinüberdosierungen und Sterbefällen an Asthma (Editorial 1981; Stableforth 1986). Eine Übertherapie scheint einer anderen Meinung zufolge selten eine Todesursache zu sein, eher sei eine Untertherapie gefährlich (Lindsjö 1987). Der vermehrte Einsatz der Kombination von Theophyllinpräparaten und β_2 -Sympathomimetika könnte durch die stärkere Neigung zu Herzrhythmusstörungen einen Einfluß ausüben (Robin 1988; Schoen 1987).

Die Cromoglycinsäure setzt ähnlich wie die Kortikosteroide an der bronchialen Schleimhautentzündung an, einem grundlegenden Pathomechanismus. Verstärkter Einsatz dieser Substanzgruppe könnte die Sterblichkeitsrate senken (Ruggieri & Hindle 1989). Über die insgesamt sehr nebenwirkungsarme Cromoglycinsäure gibt es vereinzelte Berichte von schweren allergischen Nebenwirkungen mit Todesfolge (Leynadier et al. 1985).

Der Verkauf von Medikamenten gegen Asthma bronchiale variiert weltweit stark (Abb.7k). Die in der Abbildung aufgeführten Unterschiede sind sicherlich zu einem großen Teil auf die internationalen Prävalenzunterschiede zurückzuführen (Janson et al. 1998). Die Reihenfolge der Länder in Abb. 7k untermauert die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien zu den internationalen Prävalenzen. Da einzelne Antiasthmatica auch in der Therapie irreversibler chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen eingesetzt werden, ist die Abb. 7k nur begrenzt für weitere Aussagen zu verwerten, und es wird auf einen Vergleich von Verkaufszahlen einzelner Substanzgruppen von Antiasthmatica verzichtet.

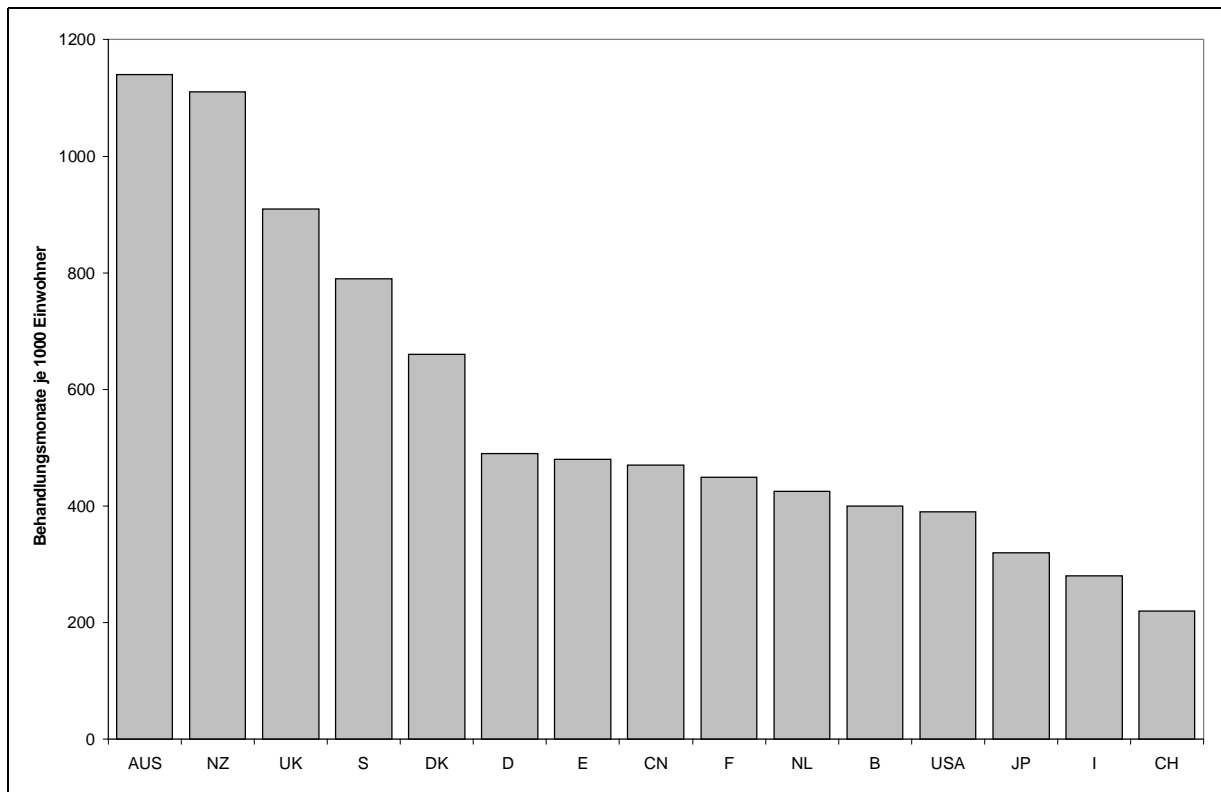


Abbildung 7k: Medikamentenverkauf bezogen auf alle Antiasthmatica im internationalen Vergleich im Jahr 1992, ausgedrückt in Behandlungsmonate je 1000 Einwohner; AUS: Australien; NZ: Neuseeland; UK: Großbritannien; S: Schweden; DK: Dänemark; E: Spanien; CN: Kanada; F: Frankreich; NL: Niederlande; B: Belgien; USA: Vereinigte Staaten; JP: Japan; I: Italien; CH: Schweiz (Vermeire 1994a)

7.2.1. Internationale Unterschiede in der Therapie

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die einzelnen Antiasthmatica und deren Kombination unterschiedlich auf den Verlauf der asthmatischen Erkrankung auswirken und damit einen Einfluß auf die Asthmamortalität haben, stellt sich die Frage, ob meßbare internationale Differenzen im Ordnungsverhalten der Ärzte vorkommen und weiterhin, ob sich bei tatsächlichen Unterschieden ein Zusammenhang zu differierenden Asthmamortalitätsraten herstellen läßt.

In verschiedenen Studien wurde herausgefunden, dass trotz der internationalen Empfehlungen aufgrund von unterschiedlichen nationalen Gesundheitssystemen, Wirtschaftsverhältnissen und medizinischen Traditionen beträchtliche internationale Differenzen in der medizinischen Praxis gibt.

Im European Audit of Asthma Therapy (Vermeire et al. 1986) wurden 3305 Pulmonologen, Kinderärzte und Allgemeinärzte aus 16 verschiedenen europäischen Ländern zum Vorgehen in der Asthma-Therapie befragt. Die Antwortrate lag zwischen 27-40%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7c aufgeführt:

Tabelle 1: 7c: Prozentanzahl der Ärzte, die zu Fragen über das Vorgehen bei der Asthmatherapie „oft“ oder „immer“ angegeben haben aus ausgewählten europäischen Ländern; S: Schweden, N: Norwegen, UK: Großbritannien, D: Deutschland, DK: Dänemark, NL: Niederlande; zu den Prozentzahlen x-y können leider keine genaueren Angaben gemacht werden, da sie in der Veröffentlichung nur zwischen diesen Werten angesiedelt waren (Vermeire et al. 1986)

Inhalative Betamimetika		Inhalative Steroide		Theophylline		Inhalatives Cromoglycat		Hypo- sensibilisierung	
S	94	UK	92	F	94	NL	81	D	45
N	74	S	90	D	93	D	30-59	DK	4-45
UK	74	NL	87	N	70-93	F	30-59	F	4-45
D	33-74	D	62-87	S	70-93	UK	30-59	S	4-45
DK	33-74	DK	62-87	NL	70	N	13	NL	4
F	29	N	62-87	DK	61	DK	6	UK	1
NL	19	F	32	UK	26	S	0	N	0

Deutschland lag in dieser Studie hinsichtlich der Verordnung von inhalativen β_2 -Sympathomimetika im Mittelfeld. Theophyllin wurde sehr häufig verordnet. Bezüglich der Hyposensibilisierung ist Deutschland führend. Über die Häufigkeit der Verschreibung von inhalativen Steroiden kann aufgrund der ungenauen Angaben leider keine Aussage getroffen werden.

Niederländische Ärzte verschreiben sehr selten β_2 -Adrenergika, dagegen viel Steroide und inhalatives Cromoglycat, Hyposensibilisierung ist selten.

In Großbritannien wurden β_2 -Sympathomimetika und Kortikosteroide häufig verwendet, relativ oft auch inhalatives Cromoglycat. Nur selten wurden Hyposensibilisierungen durchgeführt.

Die schwedischen Ärzte verordnen am häufigsten inhalative β_2 -Sympathomimetika im Verhältnis zu den Vergleichsländern, auch inhalative Steroide werden oft verschrieben.

Dänemark liegt hinsichtlich der Verwendung aller Arzneimittel im Mittelfeld.

Norwegische Ärzte verschreiben häufig inhalative Beta-Adrenergika, bei der Verordnung von inhalativen Steroiden liegen sie im Mittelfeld, Hyposensibilisierung wird sehr wenig verwendet.

Französische Ärzte verwendeten verhältnismäßig selten inhalative β_2 -Sympathomimetika, bei der Verordnung von inhalativen Steroiden waren sie schlußlicht. Dagegen benutzten sie gern Theophyllin. Bezüglich des inhalativen Cromoglycat und der Hyposensibilisierung waren sie im Mittelfeld.

In dem International Asthma Survey von 1992 (Vermeire 1994b) wurden 2964 Pulmonologen aus 18 verschiedenen Ländern durch einen Fragebogen zur Verwendung von therapeutischen Modalitäten bei Erwachsenen und Kindern befragt. Die Antwortrate lag bei 47%. Die Resultate aus sieben ausgewählten Ländern sind in den Abbildungen 71-0 dargestellt:

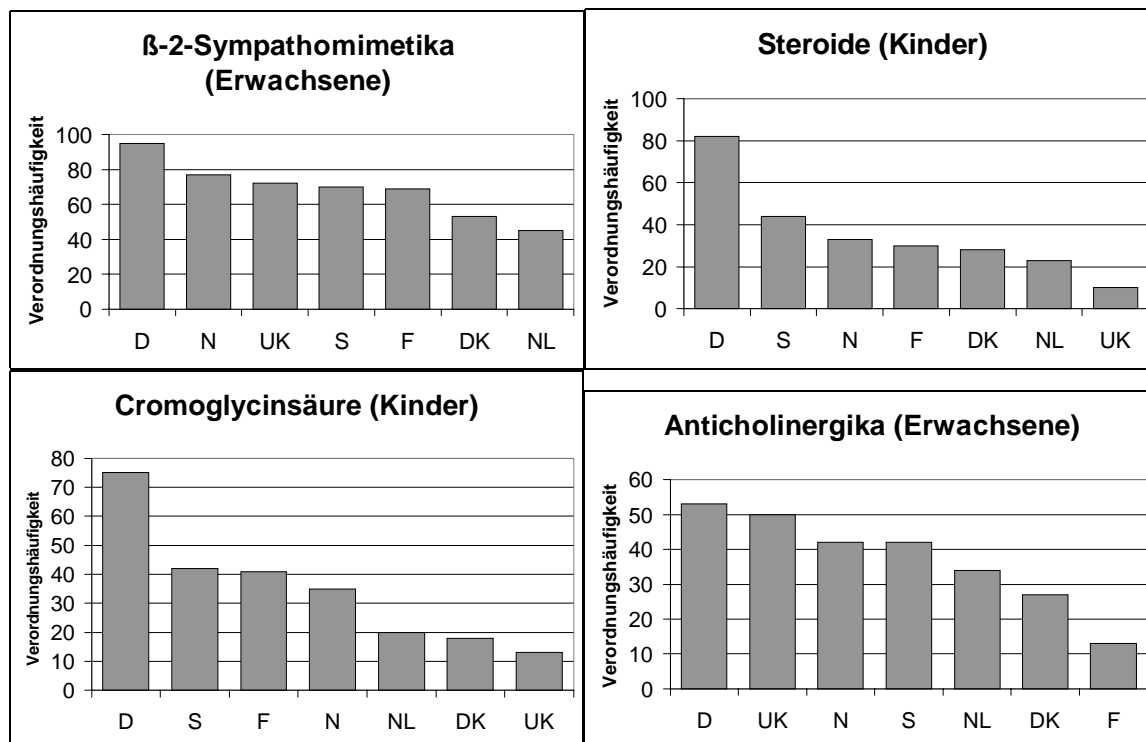


Abbildung I-o: Anteil der von Pulmonologen aus sieben verschiedenen Nationen, der die aufgeführten Substanzgruppen „immer“ oder „häufig“ benutzt; D: Deutschland, S: Schweden, N: Norwegen, UK: Großbritannien, DK: Dänemark, NL: Niederlande, F: Frankreich (Vermeire 1994b)

Überraschenderweise waren in dieser Studie die deutschen Ärzte bei allen Substanzgruppen am verschreibungsfreudigsten, und zwar hinsichtlich aller aus der Untersuchung veröffentlichten Medikamentengruppen. Beachtet werden muß, dass in den Abbildungen 7m und 7n die Therapie bei Kindern Gegenstand der Fragen war. Die Verschreibungshäufigkeit bei den niederländischen und dänischen Ärzten ist dagegen relativ gering. Außer bei den β_2 -Mimetika liegen die Werte dieser Länder unter der Frequenz von 40%.

Großbritanniens Ärzte verordneten vergleichsweise häufig β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika, demgegenüber selten Cromoglycinsäure und Steroide. Das Verschreibungsverhalten der französischen, schwedischen und norwegischen Ärzte bewegte sich größtenteils im Mittelfeld, nur Anticholinergika wurden in Frankreich sehr wenig benutzt.

Im Drug Education Project wurde durch Befragen von 698 Allgemeinärzten aus den Niederlanden, Deutschland, Norwegen und Schweden zu Beispielfällen das tendenzielle Verordnungsverhalten bei Asthma bronchiale in den jeweiligen Ländern ermittelt (Lagerlov et al. 2000). Das Ergebnis bezüglich der hauptsächlich verabreichten Medikamente ist in Abbildung 7p dargestellt.

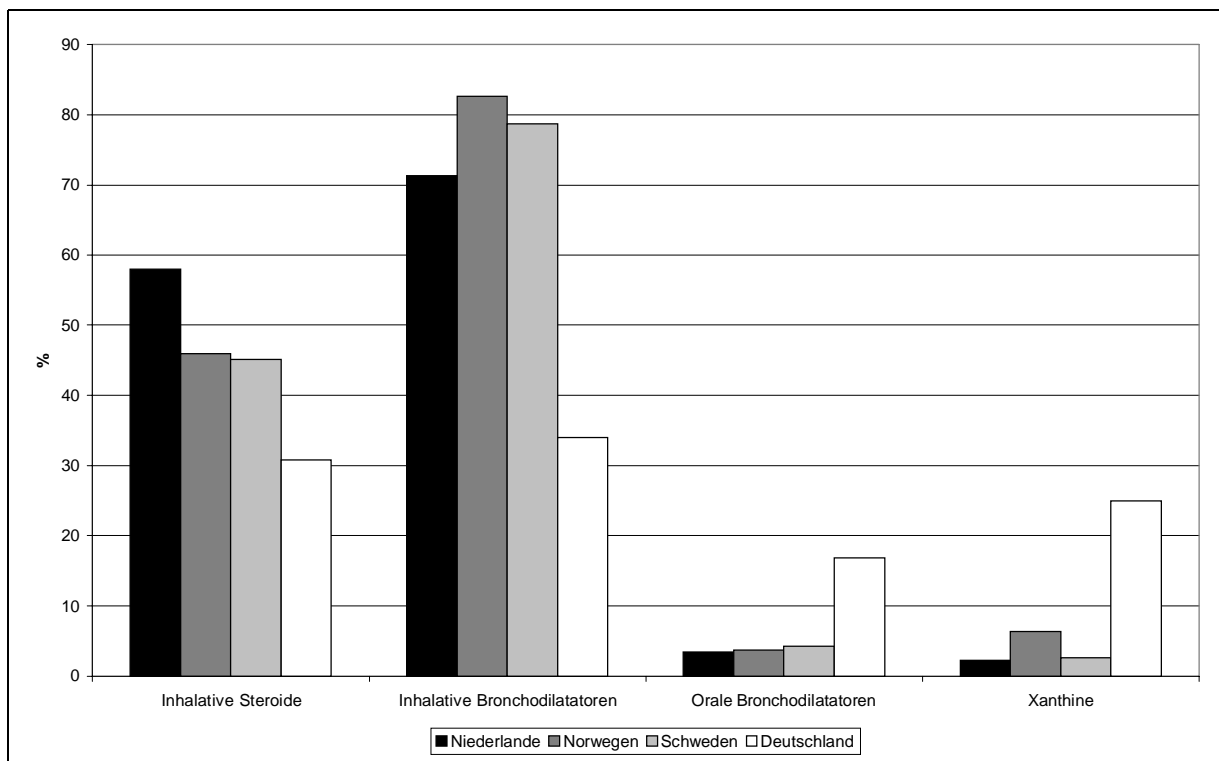


Abbildung 7p: Durchschnittliche Prozentzahl von Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der Beispielfälle, denen von Ärzten eines Landes ein bestimmtes Medikament zugeschrieben wurde (Lagerlov et al. 2000)

Auffallend wenig verwendeten die deutschen Ärzte inhalative Steroide und inhalative β_2 -Mimetika, nahezu halb so häufig wie die Ärzte aus den Niederlanden. Dagegen sind orale β_2 -Sympathomimetika und Xanthine bei deutschen Ärzten sehr beliebt. Xanthine wurden sogar um mehr als zehnfach häufiger benutzt als von niederländischen Ärzten, die bei der Verschreibung von inhalativen Steroiden führend waren. Bei den schwedischen und norwegischen Ärzten waren inhalative β_2 -Mimetika sehr beliebt, hinsichtlich der inhalativen Steroide lagen sie im Mittelfeld. Orale β_2 -Sympathomimetika und Xanthine wurden in beiden Ländern ebenso wie in den Niederlanden wenig eingesetzt.

Anders als die drei oben aufgeführten Studien, in denen das Verordnungsverhalten der Ärzte untersucht wurde, liefert das European Community Respiratory Health Survey (Burney et al. 1994) in einer Querschnittstudie Daten zu der tatsächlichen Medikation von Asthmapatienten in verschiedenen Ländern (Janson et al. 1997). Es wurden 1685 Personen aus 14 Ländern mit Hilfe eines strukturierten Interviews zu einer möglichen asthmatischen Erkrankung und zu ihrer Medikation befragt. Die ermittelten Medikamente wurden aufgeteilt in antiinflammatorische und bronchodilatatorische Medikamente (Abbildung 7q und 7r):

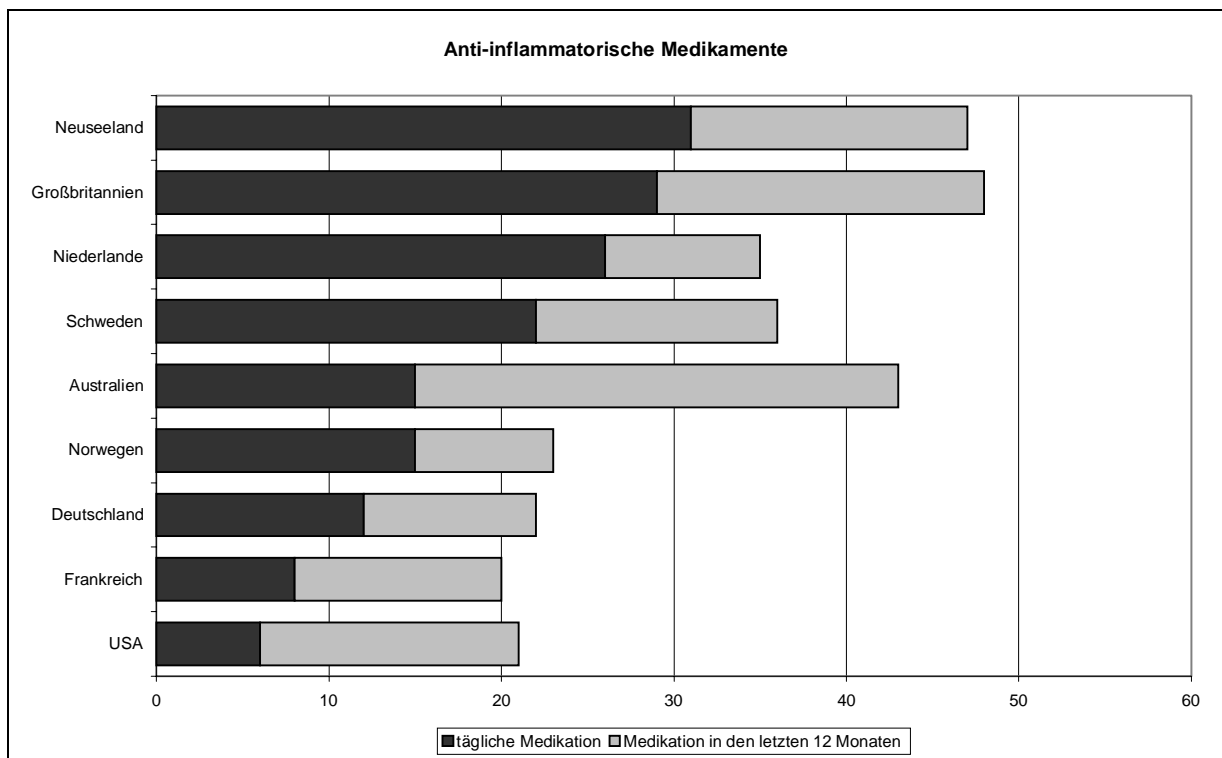


Abbildung 7q: Verordnungshäufigkeit von inhalativen anti-inflammatorischen Medikamenten von Personen mit Asthma bronchiale (Janson et al. 1997)

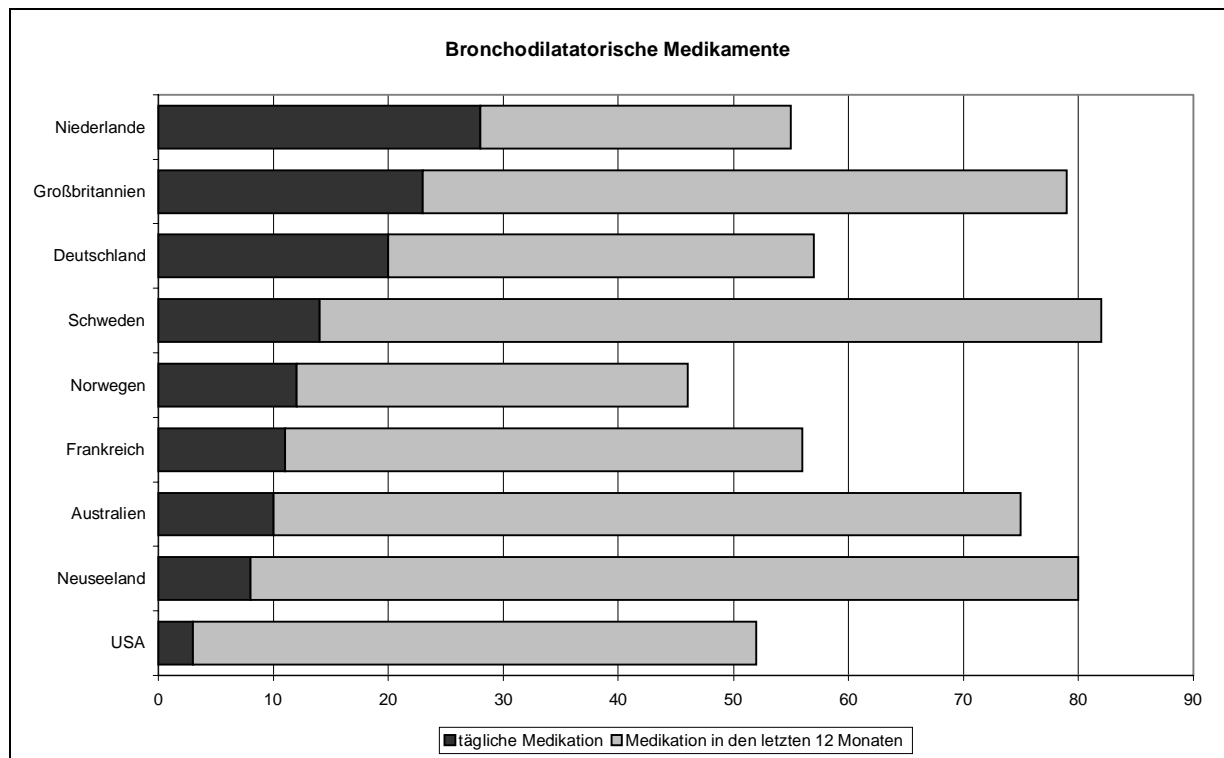


Abbildung 7r: Verordnungshäufigkeit von inhalativen bronchodilatatorischen Medikamenten von Personen mit Asthma bronchiale (Janson et al. 1997)

Patienten aus Neuseeland und Großbritannien nahmen relativ häufig anti-inflammatorische Substanzen ein, gefolgt von den Niederlanden und Schweden, bezogen auf die letzten zwölf Monate gehört auch Australien zu der Spitzengruppe. Vergleichsweise selten kommen diese Substanzen dagegen in den USA und Frankreich vor. Bronchodilatoren wurden in den letzten zwölf Monaten häufig in Schweden, Neuseeland, Großbritannien und Australien eingesetzt, am wenigsten demgegenüber in Norwegen und den USA. Die täglichen Verabreichung von bronchodilatatorischen Medikamenten erfolgt am meisten in den Niederlanden, häufig auch in Großbritannien und in Deutschland. Sehr wenig wird sie von Patienten in den USA verwendet, selten ist sie ebenfalls in Neuseeland.

7.2.2. Interpretation

Bei der Beurteilung der oben aufgeführten Studien muß berücksichtigt werden, dass diese sich inhaltlich insbesondere in zwei Punkten unterscheiden.

In drei Untersuchungen wurden Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen zu ihren Neigungen in der Therapie des Asthma bronchiale befragt. Die Untersuchungsgruppe der vierten Arbeit dagegen bestand aus Asthmapatienten. Weiterhin muß bedacht werden, dass sich die Inhalte der Fragebögen aller vier Studien unterscheiden. Aufgrund dieser Differenzen lassen sich die Ergebnisse der Untersuchungen nur unter Berücksichtigung dieser Tatsache interpretieren.

Wenn von der vereinfachten Interpretation der in der Einleitung zur Asthmatherapie beschriebenen Ausführungen über die Wirkungen der wichtigsten Substanzgruppen ausgegangen wird, nach denen Steroide und Cromoglycinsäure eine protektive Wirkung haben und eine Monotherapie mit Bronchodilatoren das Risiko des Asthmatodes vergrößern, zudem die Therapie einen entscheidenden Einfluß auf die Mortalitätsrate haben würde, dann müßten sich nationale Tendenzen in dem Verordnungsverhalten der Ärzte in der jeweiligen Asthmamortalitätsrate widerspiegeln. Dieser Ansatz scheitert aber bei der Betrachtung der oben aufgeführten Untersuchungsergebnisse an dem Mangel an eindeutigen nationalen Neigungen des Verschreibungsverhaltens.

Ein gutes Beispiel für die zum Teil gegensätzlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien sind die Angaben für Deutschland. Im Drug Education Project (Lagerlov et al. 2000) waren die deutschen Ärzte Schlußlicht beim Verschreiben von Steroiden und Bronchodilatoren; auch nach dem ECHRS (Janson et al. 1997) nahmen deutsche Patienten vergleichsweise wenig Kortikosteroide beziehungsweise mittelmäßig Bronchodilatoren ein (dieses Ergebnis wird aber sicherlich durch die ermittelte niedrige Asthmaprävalenz Deutschlands beeinflusst). Paradoxerweise sind in der International Asthma Survey (Vermeire 1994b) die deutschen Ärzte mit Abstand führend beim Einsatz von Steroiden und Bronchodilatoren.

Lagerlov et al. (2000) führten als mögliche Gründe für den niedrigen Anteil der relativ teuren inhalativen Steroide bei der Verschreibung deutscher Ärzte einerseits das begrenzte ärztliche Budget, welches ihnen als niedergelassenen Ärzten vorgeschrieben ist, und weiterhin einen möglichen geringeren Schweregrad deutscher

Patienten auf. Ebenso könnte eine gewisse „Kortison-Angst“ der Bevölkerung eine Rolle spielen (Deuchert et al. 1996).

Gleichbleibendes Ergebnis aus zwei Studien ist die in Deutschland beliebte Verordnung von Theophyllin. Cromoglycinsäure wird mittelmäßig bis häufig gegeben. Nur in Frankreich scheinen Theophyllin und Cromoglycinsäure einen ähnlich hohen Stellenwert zu haben wie in Deutschland. In den anderen Ländern zeigen die Ergebnisse zu diesen Substanzen entweder widersprüchliche Tendenzen (NL,S,N,DK) oder ihre Bedeutung ist zu vernachlässigen.

Die Verordnungen französischer Ärzte von Kortikosteroiden und Bronchodilatoren liegen je nach Studie entweder im internationalen Durchschnitt oder sie sind vergleichsweise seltener. Ähnlich wie in Deutschland existiert in Frankreich der Begriff „Kortikophobie“ (Bousquet et al. 1987).

Aus drei von vier Untersuchungen geht hervor, dass in den Niederlanden relativ häufig Steroide verschrieben werden. Die vierte Studie, das International Asthma Survey (Vermeire 1994b), nach dessen Ergebnis niederländische Ärzte verhältnismäßig wenig Steroide Kindern gegenüber verordnen, steht den anderen Ergebnissen entgegen. Eine Verordnungstendenz für Bronchodilatoren in den Niederlanden kann nicht erkannt werden.

In Schweden werden sowohl Kortikosteroide als auch Bronchodilatoren mittelmäßig bis häufig im Vergleich zu denen anderer Länder genutzt. Die Verordnungshäufigkeit hinsichtlich beider Substanzgruppen bei norwegischen Ärzten ist gegenüber den schwedischen Ärzten durchschnittlich nur geringfügig weniger.

Widersprüchliche Angaben gibt es ebenso zum Verschreibungsverhalten britischer Ärzte. In zwei Studien setzen sie überdurchschnittlich häufig Medikamente ein, i International Asthma Survey (Vermeire 1994b) verordnen sie dagegen vergleichsweise selten Kortikosteroide für Kinder und durchschnittlich Bronchodilatoren.

Dänemark, das in nur zwei Studien aufgeführt ist, belegt bezüglich der Steroide und der Bronchodilatoren einen Mittelfeldplatz. Cromoglycinsäure scheint in diesem Land unbeliebt zu sein.

Die Nationen USA, Neuseeland und Australien wurden leider nur in der Studie ECRHS berücksichtigt und entziehen sich damit einer weitergehenden Beurteilung.

Die Hyposensibilisierung und Anticholinergika, welche in jeweils einer Untersuchung vorkamen, spielen in der Literatur, die sich mit der Epidemiologie des Asthma bronchiale befaßt, eine nur marginale Rolle.

Da die Resultate der Studien zum Verschreibungsverhalten keine prägnanten Tendenzen zeigen, ist es nicht möglich, einen direkten Einfluß der Therapieunterschiede auf die Asthamortalitätsdifferenzen zu untersuchen. Bei der zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse ergeben sich lediglich geringfügige Unterschiede im Verschreibungsverhalten. Steroide werden in Frankreich und Deutschland etwas unterdurchschnittlich, in den Niederlanden, England/Wales und Schweden dagegen überdurchschnittlich gegeben. Bronchodilatoren werden dagegen in England/Wales, Schweden und Norwegen etwas mehr verabreicht und in den Niederlanden und Frankreich weniger genutzt. Falls es tatsächliche prägnantere nationale Tendenzen geben sollte, dann wäre es möglich, dass die hier aufgeführten Untersuchungen durch das unterschiedliche Studiendesign zu differierenden Resultaten gekommen sind.

7.3. Allgemeine medizinische Versorgung und sozioökonomischer Status

7.3.1. Allgemeine medizinische Versorgung

Die Möglichkeit, sich im Bedarfsfall medizinisch behandeln zu lassen hängt von dem Vorhandensein und der Qualität von medizinischen Einrichtungen, Arznei- und Heilmitteln und dem Zugang zu diesen ab.

Objektive Variablen für die quantitative medizinische Versorgung stellen die Dichte der praktischen Ärzte, die Krankenhausbetten pro Einwohnerzahl und die Gesundheitsausgaben des Staates bezogen auf das Bruttoinlandsprodukt dar.

In den Abbildungen 7s-u sind diese Faktoren im internationalen Vergleich dargestellt. Die Vereinigten Staaten haben die höchsten Gesundheitsausgaben bezogen auf das Bruttoinlandsprodukt, jedoch die geringste Bettendichte. Deutschland ist führend hinsichtlich der Versorgung durch Praktische Ärzte und Krankenhausbetten, die Gesundheitsausgaben Deutschlands liegen im internationalen Vergleich im Mittelfeld. Großbritannien bildet im Vergleich der vier Nationen das Schlußlicht in der

medizinischen Versorgung, nur hinsichtlich der Krankenhausbetten liegen sie knapp vor den USA. Frankreich ist in allen Rubriken im Mittelfeld

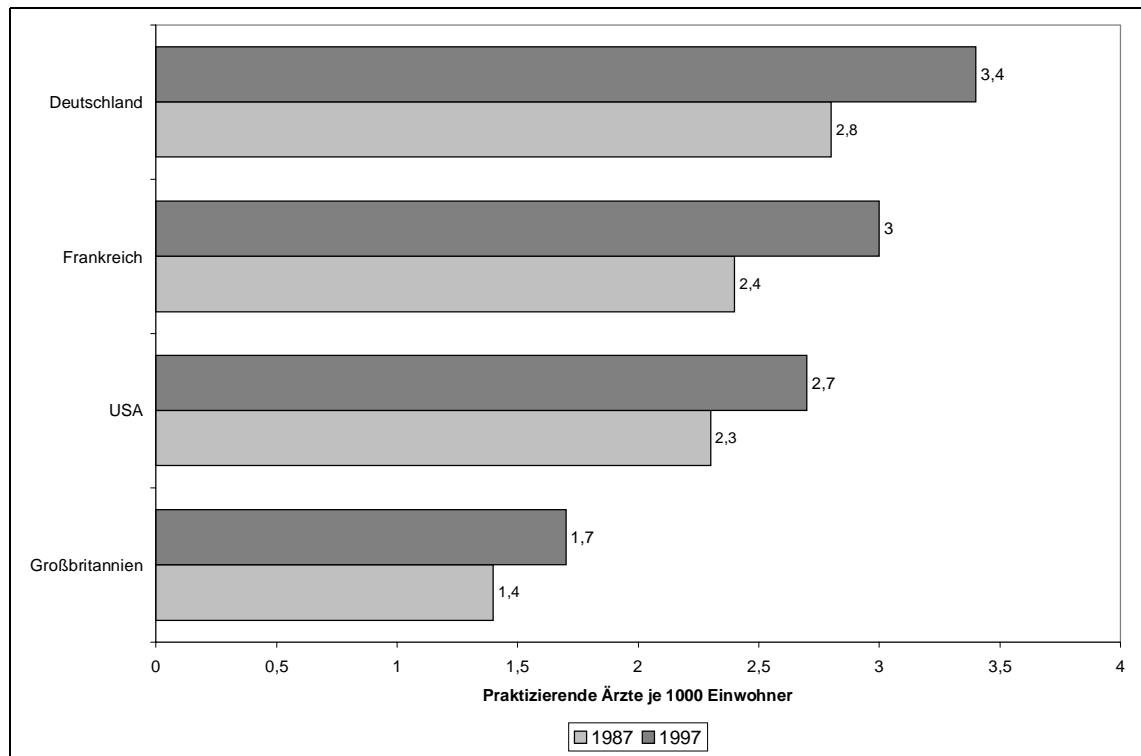


Abbildung 7s: Praktizierende Ärzte je 1000 Einwohner der Jahre 1987 und 1997 im Vergleich zwischen Deutschland, Frankreich, der USA und Großbritannien (der Stand des oberen Balkens von Großbritannien ist das Jahr 1996) – (OECD; Office for National Statistics, Großbritannien)

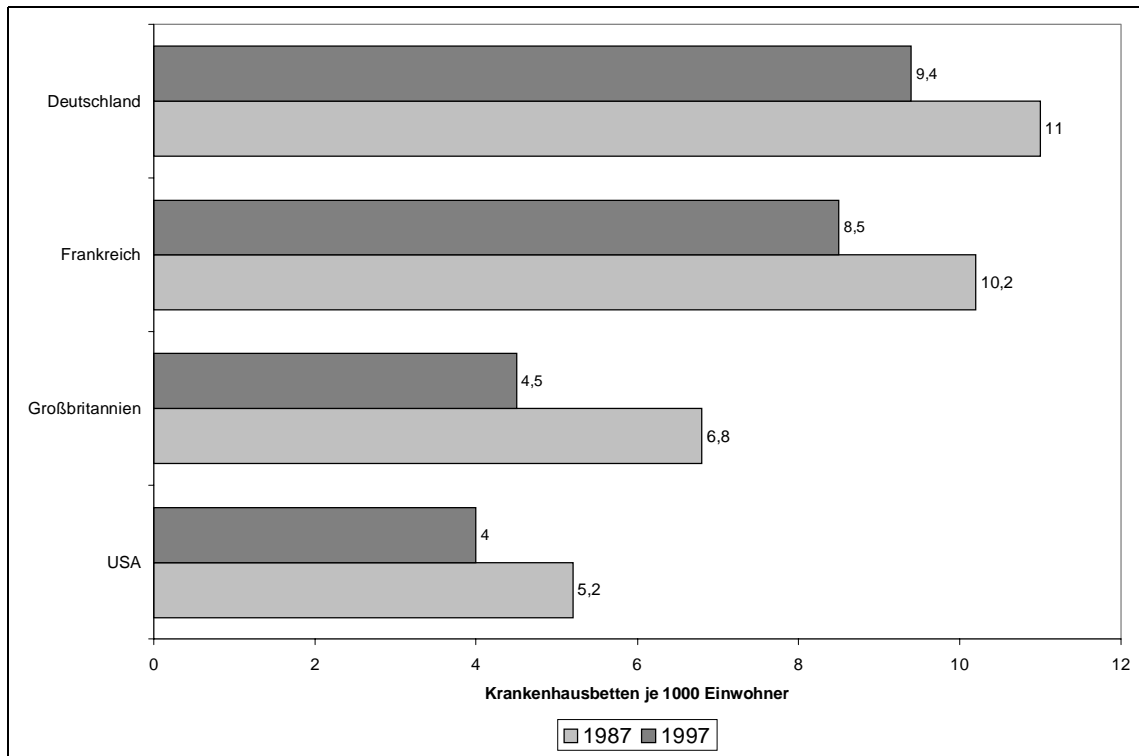


Abbildung 7t: Krankenhausbetten je 1000 Einwohner der Jahre 1987 und 1997 im Vergleich zwischen Deutschland, Frankreich, der USA und Großbritannien (der Stand des oberen Balkens von Großbritannien und den USA ist das Jahr 1996) – (OECD; Office for National Statistics, Großbritannien)

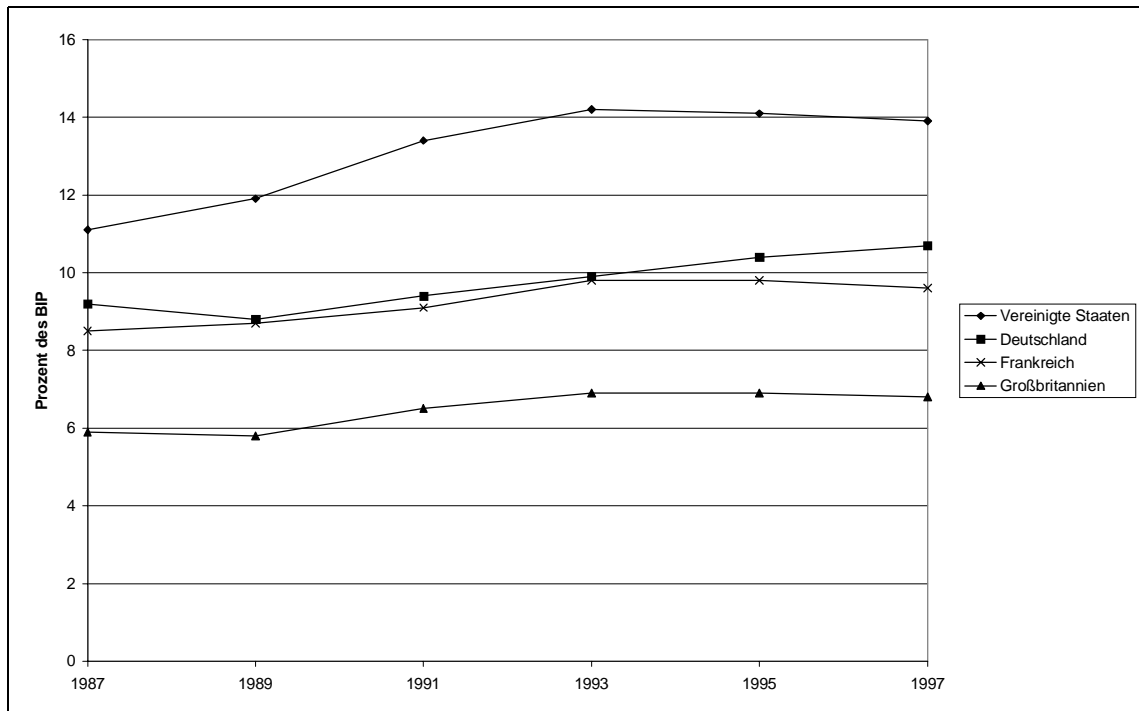


Abbildung 1u: Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsproduktes der Jahre 1987-1997 im internationalen Vergleich (OECD; Office for National Statistics, Großbritannien)

7.3.2. Sozioökonomischer Status

In nahezu allen Untersuchungen zu dem Zusammenhang zwischen sozialem Status und Asthmamortalität wird von einer erhöhten Sterblichkeit der unteren sozioökonomischen Schicht berichtet. Zwischen 1976 und 1985 war die Asthmamortalitätsrate in Neuseeland in der „lower social class“ zwei- bis viermal höher als in der „higher social class“ (Garrett et al. 1995). Als Grund wird hier ein mangelhafter Zugang zu medizinischer Versorgung aus sozialen, finanziellen oder kulturellen Gründen angenommen (Garrett et al. 1995).

In England wurde zwischen 1979 und 1984 eine um 20-50% höhere Asthmamortalität in der Bevölkerungsgruppe der größtenteils körperlich Arbeitenden (social class IIIb bis VI) gemessen im Vergleich zu den eher nicht körperlich Arbeitenden (social class I-IIIa) (Higgins & Britton 1995). Dies aber nur in der Gruppe der 35-64jährigen Männer. Sowohl bei den Frauen als auch bei den jungen Männern gab es keine Mortalitätsunterschiede zwischen den sozialen Schichten.

In den USA wurde zwischen 1969 und 1989 eine inverse Beziehung zwischen der Angehörigkeit zu einer Bevölkerungsgruppe mit einem bestimmten Haushaltseinkommen von 5-34jährigen und der Asthmamortalität beobachtet (Weiss et al. 1993). Im Jahr 1985 waren 30% der Kinder <6 Jahre aus armen Verhältnissen ohne Krankenversicherung. 13% der Familien, die um mehr als 150% oberhalb der Armutsgrenze waren, hatten ebenfalls keine Krankenversicherung (Weiss et al. 1993). Die Asthmamortalität der Schwarzen in den USA wird in der Literatur durchgehend als erhöht angegeben (Sly 1988; Sears 1988b; Weiss et al. 1993). Es wird von einem Unterschied zwischen Faktor zwei und Faktor neun ausgegangen. Von den schwarzen Kindern <6 Jahre gehörten 1987 50% der armen Bevölkerungsgruppe an, von den hispanischen Kindern 42% und den weißen Kindern nur 10% (Weiss et al. 1993). Die Angehörigen der Bevölkerungsgruppe der Maoris und der Pacific Islander hat eine um 3-4fach erhöhte Asthmamortalität gegenüber Einwohnern europäischer Abstammung (Garrett et al. 1995). Es wird angenommen, dass der soziale Status dieser Bewohner geringer ist und sie eine nur unzureichende medizinische Versorgung genießen (Garrett et al. 1995). In den USA gibt es aber auch Minderheiten, deren Asthmamortalität geringer ist als die der Weißen. Dazu gehören die American Indios, die Filipinos, die Japaner und die Chinesen (Sly 1988). Diese Tatsache kann nur vor dem Hintergrund der sozialen Schichten bewertet werden, in welche diese Minderheiten eingeordnet werden können. Hauptsächlich wird dies eine mittlere bis gehobene Schicht sein (Sly 1988).

Es kann festgestellt werden, dass die Asthmamortalität mit Abnahme des sozialen Status ansteigt. Unklar ist, in welchen Anteilen finanzielle, soziale und kulturelle Hintergründe innerhalb dieser Bevölkerungsgruppen eine ursächliche Rolle spielen. Ein weiterer Faktor könnte auch ein mangelhafter Zugang zur medizinischen Versorgung der sozioökonomisch schwächeren Schichten durch den Staat sein.

Es gibt eine Untersuchung, die sich mit den Unterschieden im Einkommen und in den persönlichen Gesundheitsangaben im internationalen Vergleich beschäftigt (Kunst 1995). Demnach sind die USA und Italien jene Länder mit den größten Ungleichheiten bezüglich der Einkommensverteilung und der persönlichen Gesundheitsangaben. Schweden, Dänemark und die Niederlande weisen die geringsten Ungleichheiten auf. In Großbritannien gibt es relativ große Ungleichheiten in Bezug auf die

Mortalitätsverteilung. Deutschland, Norwegen, Frankreich, Finnland, Kanada und Japan belegen einen Mittelfeldplatz.

7.3.3. Interpretation

Eine ausreichende medizinische Versorgung muß gewährleistet sein, um an Asthma erkrankte Patienten adäquat zu behandeln. Richtungsweisend zur Beurteilung sind die Variablen praktizierende Ärzte/1000 Einwohner und Krankenhausbetten/1000 Einwohner. Dabei ist fraglich, welche Werte ausreichend für eine adäquate Versorgung sind. Zwar besitzt Deutschland eine nahezu doppelte Dichte an praktischen Ärzten und Krankenhausbetten im Vergleich zu Großbritannien, aber dabei muß einerseits beachtet werden, dass es in Großbritannien nur Allgemeinärzte (General Practitioners) als niedergelassene Ärzte gibt und die Fachärzte in Krankenhäusern arbeiten und weiterhin ist es schwierig zu bewerten, ob diese Anzahl an Ärzten und Krankenhausbetten nicht ebenso ausreichend ist zur Behandlung von Asthmapatienten im Vergleich zu Länder mit einer höheren Versorgungsdichte.

Noch weniger Aussagekraft haben die Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsproduktes, da zur Bewertung dieser Zahlen beachtet werden müßte, in welche medizinischen Bereiche dieses Geld investiert wird und wie hoch die qualitative Gesundheitsversorgung des Bürgers ist. Beispielsweise sind die Gesundheitsausgaben der USA im internationalen Vergleich sehr hoch, jedoch ist die flächendeckende medizinische Versorgung der Bevölkerung nicht vorhanden, da ein Teil der unteren sozioökonomischen Bevölkerungsschicht nicht krankenversichert ist (Weiss et al. 1993).

Im Vergleich der westlichen industrialisierten Länder gehören die USA und Italien zu den Ländern mit den größten Ungleichheiten hinsichtlich der Einkommensverteilung und der medizinischen Gesundheitsausgaben (Kunst 1995). Schweden, Dänemark und die Niederlande sind die Länder mit den geringsten Ungleichheiten. Diese Unterschiede stehen in keiner Korrelation zu den Asthmamortalitätsunterschieden, denn die USA und die Niederlande rangieren in der Tabelle der internationalen Asthmasterblichkeit auf den Plätzen mit der niedrigsten Mortalität; Schweden, Dänemark und Italien belegen einen Mittelfeldplatz.

Obwohl sozioökonomisch benachteiligte Schichten eine erhöhte Asthmamortalität aufweisen, sind die internationalen Unterschiede der Anteile sozioökonomisch schwacher Bevölkerungsgruppen so gering, dass sie sich nicht bemerkbar auf die weltweite Asthmamortalitätsdifferenz auswirken. Untermuert wird diese Annahme durch die Tatsache der sehr niedrigen Asthmamortalität der USA, obwohl in den Vereinigten Staaten mit der schwarzen Bevölkerung ein im internationalen Vergleich relativ großer Anteil einer sozial benachteiligten Bevölkerungsgruppe vorkommt, die einen erschwerten Zugang zu medizinischer Versorgung hat und eine erhöhte Asthmasterblichkeit besitzt.

7.4. Weitere Einflußfaktoren

Auf der Suche nach einer Substanz, die verantwortlich ist für die im Vergleich zu den Entwicklungsländern erhöhte Asthmamortalität der industrialisierten Nationen wurde verstärkt der Zusammenhang zwischen dem Natriumkonsum und bronchialer Hyperreagibilität (BHR) beziehungsweise Asthma untersucht. Die initiale Studie beobachtete eine Korrelation zwischen dem regionalen Speisesalzverbrauch und der regionalen Asthmamortalität bei Männern und Kindern, nicht aber bei Frauen (Burney 1987b). Eine Untersuchung der Asthmaprävalenz in zwei Dörfern von Hampshire zeigte eine starke und signifikante Verbindung zwischen der BHR gegenüber inhaliertem Histamin und der 24-Stunden-Natrium-Exkretion bei 18-64jährigen Männern (Burney et al. 1986b). Die Untersucher räumten die Möglichkeit ein, dass der beobachtete Effekt auch durch Ernährungszusätze entstanden sein könnte. Eine größer angelegte Untersuchung von 18-70jährigen Frauen und Männern verfehlte einen Zusammenhang zwischen der Natriumaufnahme und der bronchialen Hyperreaktivität zu finden (Britton et al. 1994). Eine Studie von US-Militärveteranen beschrieb eine Verbindung zwischen der BHR gegenüber Metacholin und der Exkretion von Kalium, nicht aber Natrium. Eine Untersuchung, die 1646 Personen aus drei Bevölkerungsgruppen umfaßte, beobachtete nur bei der städtischen Bevölkerungsgruppe von Newcastle einen Zusammenhang zwischen der BHR gegenüber Metacholin und der 24-Stunden-Urin-Natrium-Exkretion (Devereux et al.

1995). Dagegen gab es bei der ländlichen Bevölkerungsgruppe aus West Cumbria und der Gruppe der Schiffswerftarbeiter keinen Hinweis auf einen Zusammenhang.

Zusätzlich zu diesen epidemiologischen Studien gibt es einige klinische Studien, welche die Beeinflussung von Natriumeinnahme auf die bronchiale Reaktivität beschrieben. Zwei Untersuchungen konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der erhöhten Salzzufuhr und dem Ansteigen der bronchialen Reaktivität feststellen (Javaid et al. 1988; Carey et al. 1993). Bei einer weiteren Studie gelang dies nur bei den männlichen Probanden, nicht aber bei den weiblichen Probandinnen (Burney et al. 1989). Eine ähnliche Untersuchung verfehlte den Beweis eines Effektes auf den Peakflow-Wert durch die Beeinflussung der Natriumzufuhr (Lieberman et al. 1992).

Falls es einen Zusammenhang zwischen der bronchialen Reaktivität und der Natriumaufnahme gibt, ist er wahrscheinlich nicht groß (Devereux et al. 1995). Um zu aussagefähigeren Schlußfolgerungen zu kommen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Da Tabakrauchen ein bestehendes Asthma bronchiale verschlimmert (Niggemann 1991) ist es wahrscheinlich, dass ein vermehrtes Rauchen in einer Bevölkerungsgruppe zu einer erhöhten Asthmamortalität führt.

In Neuseeland findet sich bei den Maoris und den Pacific Islandern eine erhöhte Rate an Rauchern (Myhill-Jones 1985). Gleichzeitig ist deren Asthma-Mortalität beträchtlich erhöht (Garrett et al. 1995).

In England und Wales korreliert die Prävalenz des Zigarettenrauchens mit der Asthmamortalität bezogen auf 15-64jährige Frauen, jedoch nicht bei den Männern (Burney 1987b).

In Abbildung 7v ist der Tabakverkauf verschiedener Länder in Bezug zu der jeweiligen Asthmamortalität des Jahres 1980 aufgetragen.

Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Datenmengen beträgt $r=-0,11$, es liegt also nahezu kein linearer Zusammenhang vor. Insbesondere wenn Daten von einzelnen Ländern herausgegriffen werden, wird der fehlende Zusammenhang deutlich: Deutschland besitzt die höchste Asthmamortalität, der Absatz von Tabak ist jedoch im unteren Mittelfeld angesiedelt. Dagegen besteht in den USA, dem Land mit der in diesem Vergleich niedrigsten Todesrate, der höchste Tabakverkauf.

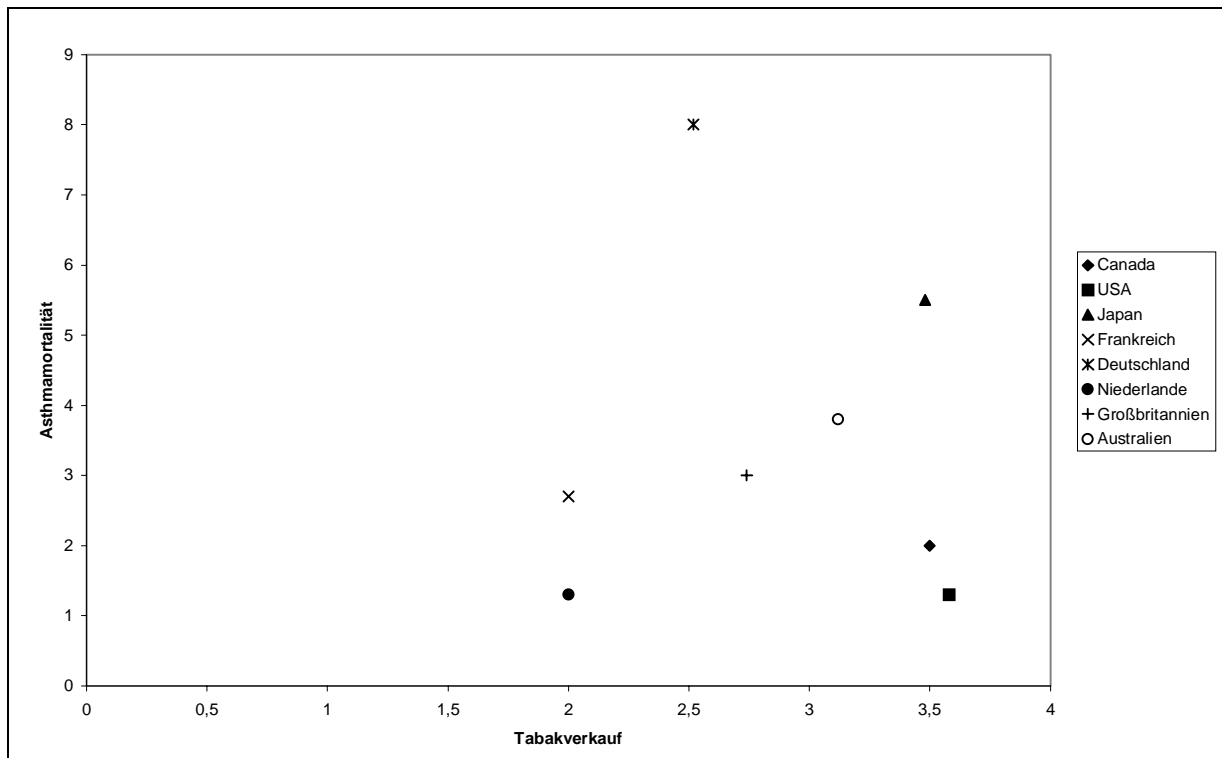


Abbildung 7v: Tabakverkauf (100 000 Stück pro 1000 Einwohner der erwachsenen Bevölkerung) in Beziehung zur Asthmamortalität pro 100 000 Einwohner im Jahr 1980 in acht verschiedenen Nationen (Tabakverkaufsdaten aus Melia & Swan 1986)

Einige Studien zeigten eine signifikante Assoziation zwischen luftverschmutzenden Substanzen und Symptomen und einer Exazerbation des Asthma bronchiale (NIH 1995). Bisher konnten keine Anhaltspunkte gefunden werden, die einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Asthmamortalität und der Luftverschmutzung geben könnten. In Großbritannien konnte keine erhöhte Mortalität in Regionen mit starker Luftverschmutzung gefunden werden (Burney 1987b).

Eine geringfügig gesteigerte Sterblichkeit bei 5-34jährigen gab es in den USA in Regionen, die durchschnittlich um mehr als 4000 m über NN liegen (Sly & O'Donnell 1989). Der Unterschied zur Mortalität in Gebieten unter 4000 m Höhenlage war jedoch nicht signifikant.

7.4.1. Interpretation

Sowohl bezüglich des Konsums von Salz und Ernährungszusätzen als auch hinsichtlich der Höhenlage von Wohnorten ist der Einfluß auf die Asthmamortalität nicht gesichert. Ebenso ist fraglich, ob ausgeprägte internationale Unterschiede vorliegen, die zu Auswirkungen auf die Sterblichkeit führen könnten.

Tabakrauch und Luftverschmutzung sind Trigger für eine bestehende asthmatische Erkrankung. Vermehrtes aktives und passives Rauchen bei Asthmatikern könnte also potenziell zu einer erhöhten Asthmatodesrate beitragen. Der fehlende Zusammenhang zwischen dem Tabakverkauf und der Asthmamortalität eines Landes könnte dadurch zustande kommen, dass mit Hilfe der Größe Tabakverkauf keine Aussage über den Anteil der Asthmatiker gemacht wird, die entweder aktiv rauchen oder passiv Tabakrauch ausgesetzt sind. Eine Ermittlung eines möglichen meßbaren Einfluß von Tabakrauch auf die weltweite Asthmamortalität kann nur über die Erhebung des Rauchverhaltens von Asthmatikern im internationalen Vergleich gemacht werden. Um die Auswirkung der Luftverschmutzung zu bewerten, müßte die Exposition von Asthmatikern gegenüber Luftschadstoffen international verglichen werden.

8. Faktoren, die zu einer Verfälschung der Asthmamortalitätsstatistiken führen können

Es wurde in der Vergangenheit von Seiten verschiedener Autoren vermutet, dass es Faktoren gibt, die zu einer Verzerrung von Mortalitätsstatistiken führen, insbesondere zu einem Shift zwischen den Todesursachen Asthma bronchiale und den chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen im engeren Sinne (COPD). Unter anderem fand Berrill (1997) gehäuft falsch ausgestellte Totenscheine mit der Hauptdiagnose Asthma bronchiale in England und Wales und stellte die Hypothese auf, dass der Begriff Asthma sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten zu häufig benutzt wird, kombiniert mit dem Fehler, nicht zwischen COPD und Asthma bronchiale zu unterscheiden.

Eine zu seltene Verwendung der Diagnose wird dagegen in den USA angenommen (Sears1991b). Dort ist dagegen der Begriff COPD sehr beliebt (Woolcock 1986).

Die Ursache der hohen Asthmamortalität Deutschlands und Japans wird von verschiedenen Seiten in Zusammenhang mit einer verminderten Genauigkeit von Totenscheinen in Verbindung gebracht. Demnach wurden in diesen Ländern vermehrt Patienten, die an einer irreversiblen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung verstorben sind als Todesfälle durch Asthma bronchiale eingeordnet (NIH 1995; Sears 1991). Das gleiche Phänomen wird auch in Neuseeland vermutet (Sears 1986&1991a; Jackson 1988).

Zu einer falschen Einordnung von Todesfällen kann es durch Ungenauigkeiten und Fehlern bei der Diagnosestellung von Todesursachen, beim Ausstellen von Totenscheinen und bei dem Prozess der Zuordnung von Daten der Totenscheine zu ICD-Codes kommen. Die ersten beiden Schritte sind Aufgaben von Ärzten, der letzte Schritt wird von Angestellten statistischer Ämter durchgeführt, die überwiegend aus einem nicht-medizinischen Bereich kommen.

Sowohl die Totenscheine als auch die Diagnosen und deren Kodierung sind international durch die WHO standardisiert (WHO 1977).

Der diagnostische Abschnitt des Totenscheines besteht aus zwei Teilen. In Teil 1 wird die Todesursache, die unmittelbar den Tod herbeigeführt hat, unter den Punkten 1a) und 1b) eingetragen. Die Krankheit, die der unmittelbaren Todesursache zugrunde lag wird unter 1c) eingeschrieben. In Teil 2 werden die anderen wesentlichen Krankheiten, die zur Zeit des Todes bestanden haben, eingetragen. Die Totenscheine liegen in den einzelnen Ländern der Welt in der jeweiligen Landessprache vor. Die oben beschriebene Aufteilung wird durchgängig in allen in dieser Arbeit aufgeführten Ländern benutzt.

Die von den Ärzten ausgestellten Diagnosen und die Kodierung von den Angestellten der statistischen Ämter richten sich nach der International Classification of Diseases (ICD). Von 1969 bis 1979 wurde international die 8. Version (ICD-8) benutzt. Nur in den Niederlanden und in Skandinavien wurde die ICD-8 noch bis zum Anfang der 80er Jahre verwendet. Der ICD-9 galt von 1980 bis 1999. Ab dem Jahr 2000 dient der ICD-10 als Grundlage für Diagnosen und Kodierung.

Anhand von regionalen und internationalen Untersuchungen können die Ungenauigkeiten und Fehler bei der Diagnosestellung von Todesursachen, bei Ausstellen von Totenscheinen und bei der Einordnung von Daten der Totenscheine zu

ICD-Codes exemplarisch dargestellt und damit die Aussagekraft von international vergleichenden Mortalitätsstatistiken besser beurteilt werden.

Zudem können internationale Unterschiede hinsichtlich der Autopsieraten zu Unterschieden in der prozentualen Richtigkeit von Totenscheindiagnosen führen, da durch Autopsien eine zuverlässigere Feststellung der Todesursache möglich ist.

8.1. Diskrepanz zwischen klinischer Diagnose und Autopsiebefund

In einer Vielzahl von Studien wird über eine Diskrepanz zwischen der autopsischen Todesursache und der klinischen Diagnose beziehungsweise der Todesursache auf dem Totenschein bei vielen Todesfällen berichtet.

Bei einer fehlerhaften Diagnose auf einem Totenschein ist häufig nicht abzugrenzen, ob die Fehlleistung beim diagnostischen Prozeß oder beim Ausfüllen des Totenscheines liegt. Sears (1991b) fand beispielsweise den Text „Herzinfarkt als Folge von Asthma“ auf einem Totenschein. Wenn Asthma in diesem Fall in der untersten Zeile stünde, würde dieser Todesfall als Tod durch Asthma bronchiale eingestuft und dementsprechend kodiert werden, obwohl hier die Todesursache offensichtlich ein Herzinfarkt war.

Es kommen außer der falschen Diagnose in Teil 1 drei weitere Fehler beim Ausstellen von Totenscheinen vor (Mackenbach et al. 1987):

1. Es wird keine Diagnose angegeben, sondern nur Symptome.
2. Die korrekte Todesursache wird nur in Teil 2 aufgeführt.
3. Die korrekte Todesursache wird in Teil 1 angegeben, aber in einer falschen Zeile.

Tabelle 8a zeigt einen Überblick über Untersuchungen aus verschiedenen Ländern von 1970 und 1985, welche eine fehlende Übereinstimmung zwischen dem klinischen und autopsischen Befund dokumentiert haben (Stehbens 1987). Der Anteil der fehlenden Übereinstimmung hinsichtlich der Befunde bewegt sich zwischen 10% und 58%. Durchschnittlich stimmen 24% der Autopsiediagnosen nicht mit den klinischen Diagnosen überein. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß beachtet werden, dass

Autopsien hauptsächlich durchgeführt werden, wenn diagnostische Zweifel vorliegen (Stehbens 1987).

Tabelle 8a: Ausmaß der fehlenden Übereinstimmung zwischen der autoptischen Todesursache und der klinischen Diagnose oder der Todesursache auf Totenscheinen (Stehbens 1987)

Untersuchungszeitraum des Jahres der Veröffentlichung	Anzahl der Fälle	Fehlend Übereinstimmung in %		Bemerkungen
1970	200	24	USA	Nebendiagnosen falsch bei weiteren 24% (Holler & Morgan 1970)
1970		31	USA	Metcalf et al. 1971
1970-71	383	30	Schweden	Bei 13% konnte vor dem Tod kein Diagnose gestellt werden (Britton 1974)
1970	257	11	USA	Ungenauere Aufzeichnung der ursächlichen Todesursache bei 42% trotz Sektion (Engel et al. 1980)
1973	252	11,9	USA	Burrow 1975
1973-82	2537	10	USA	Lagen mehrere Krankheiten vor, waren 22% der zweiten und 29% der dritten Erkrankung klinisch nicht diagnostiziert. In 64% aller Sektionen fanden sich eine oder mehrere nicht diagnostizierte wichtige Erkrankungen (Friederici 1984)
1974	360	58	Neuseeland	Gwynne 1974
1975	742	19	USA	Hartveit 1977
1975	1404	31	UK	Polson & Marshall 1975
1975-76	1117	26,1	England und Wales	9 nicht diagnostizierte Fälle wurden ausgeschlossen, eine teilweise fehlende Übereinstimmung fand sich in 26,4% (Waldron & Wickerstaff 1975)
1975-77	1152	39	Schottland	Bei weiteren 57% führten Zusatzbefund zum Tod (Cameron & McGoogan 1981)
1976	395	15	USA	Geller 1979
1976-77	1096	18,7	Deutschland	In mehr als der Hälfte der richtig diagnostizierten Fälle wurde die eigentlich Todesursache oder eine zusätzlich Erkrankung, die zum Tod führte, nicht festgestellt (Sandritter & Staendinger 1980)
1977	182	23,6	Schottland	Busuttil et al. 1981
1977-80	229	23,6	USA	Bei weiteren 11% fanden sich Fehler in der klinischen Diagnose (Schottenfeld 1982)
1977-80	346	9,8	USA	(Schottenfeld 1982)

1978-79	200	24	Kanada	Die fehlende Übereinstimmung in der Hälfte der Fälle war gering (Thurlbeck 1981)
1979-82	100	31	USA	Scottolini & Weinstein 1981
1980	272	29	USA	Bei weiteren 26% differierten Totenschein und die Sektionsprotokolle in der zum Tod führenden Erkrankung, doch stimmten sie in der allgemeinen Krankheitskategorie überein (Kircher et al. 1985)
1980-82	461	27-31	UK	Die fehlende Übereinstimmung variierte mit der Altersgruppe (Puxty et al. 1983)
1980-1984	1188	12	Schweiz	Bei etwa 75% aller Sektionen fanden sich klinisch wichtige, aber nicht entdeckt Befunde (Laissue et al. 1986)
1985	2188	20	USA	Battle et al. 1985

8.1.1. Autopsieraten im internationalen Vergleich

Durch Obduktionen von Verstorbenen können Todesursachen sicherer festgestellt werden. Riße et al. (1990) resümierte, dass scheinbar klare Todesfälle nur autopsisch zu klären sind, und nur in der Ausschlußdiagnose zu stellen sind. Das BTA subcommittee (1984) beobachtete, dass Totenscheindiagnosen nach Autopsien eine größere Genauigkeit hatten.

Dagegen berichtete Hunt (1993), dass Obduktionen in seiner Untersuchungsgruppe keinen Einfluß auf die Güte der Todesausstellungen hatten.

Nach Daten der OECD gibt es international starke Unterschiede bezüglich der Autopsieraten :

Tabelle 8b: Durchschnittliche Autopsieraten verschiedener Länder zwischen den Jahren 1980 und 1994 im Vergleich (OECD-Gesundheitsdaten 1997)

Nation	Autopsierate	
	von allen Toten	von im Krankenhaus Verstorbenen
Schweden	34%	20%
Großbritannien	26%	21%
Dänemark	20%	30%
Niederlande	9%	20%
Deutschland	8%	12%

Die Tabelle 8b zeigt, dass Schweden und Großbritannien im Vergleich mit den aufgeführten Ländern am häufigsten Obduktionen durchführen. Deutschland ist dagegen schlußlicht bezogen auf die Autopsierate.

8.2. Die klinische Diagnose Asthma bronchiale als Todesursache

Im folgenden soll insbesondere auf die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose des Asthma bronchiale als Todesursache eingegangen werden. Ein wichtiger Punkt ist hierbei die Qualität der Diagnosestellung von Todesursachen. In regionalen Studien, in denen die Richtigkeit der Diagnosen von Todesursachen bei Asthma bronchiale überprüft wurde, wird von falsch positiven Diagnosen mit bis zu 71% (Berrill 1993) und von falsch negativen Diagnosen mit bis zu 58% (Hunt et al. 1993) berichtet.

Ein Grund für dieses Phänomen ist die Unerfahrenheit und Unsicherheit von den häufig mit der Aufgabe des Ausfüllens von Totenscheinen beauftragten jungen Ärzten und einer nur mangelhaften Unterstützung von älteren Kollegen (Berrill 1997). Neben diesem Aspekt wird von vielen Seiten vermutet, dass die großen klinischen Parallelen der Diagnosen COPD im engeren Sinne und Asthma beziehungsweise die

mangelhaften Fähigkeiten von Ärzten zwischen diesen Erkrankungen zu unterscheiden zu den falschen Totenscheindiagnosen führt. Obwohl es in den Definitionen beider Erkrankungen einen markanten Unterschied gibt, nämlich die Reversibilität des Asthmas und die Irreversibilität der COPD, ist die klinische Realität nicht so eindeutig. Verschiedene Studien zeigen, dass auch beim fortgeschrittenen Asthma bronchiale eine irreversible Atemwegsobstruktion vorkommt.

In einer Longitudinalstudie von Burrows et al. (1987) wurden der 10-Jahres-Verlauf von 27 atopischen Asthmatikern, die nicht rauchten (Gruppe I), verglichen mit 45 Rauchern, die Nicht-Atopiker und Nicht-Asthmatiker waren (Gruppe III). Patienten, die weder in Gruppe I noch in Gruppe III einzuordnen waren, bildeten eine Gruppe II, die unbedeutend für die Auswertung war. Alle Patienten waren zwischen 40 und 74 Jahre alt und hatten einen FEV₁-Wert von weniger als 65% des Soll-Wertes. Im Ergebnis war die 10-Jahres-Mortalität in Gruppe III bei nahezu 60%, von denen wiederum 78% an einer Lungenerkrankung verstorben sind. Die Sterblichkeit der Gruppe I lag bei nur 15%, und keiner in dieser Gruppe verstarb an Asthma. Der durchschnittliche Rückgang des FEV₁-Wertes lag in Gruppe III bei 70ml pro Jahr und liegt damit in dem Bereich, zwischen 50ml und 75ml pro Jahr, der in ähnlichen Untersuchungen erhoben wurde (Hughes et al. 1982, Kanner et al. 1979). Der Abfall des FEV₁-Wertes in Gruppe I lag dagegen bei weniger als 5ml pro Jahr. Zum Vergleich war in einer Studie von Peat et al. (1987) der Rückgang des FEV₁-Wertes über einen Zeitraum von 18 Jahren bei 92 Asthmatikern zwischen 12 und 69 Jahre durchschnittlich 50ml pro Jahr. In der Kontrollgruppe gleichen Alters, die aus 186 gesunden Nichtrauchern bestand, lag der Abfall des FEV₁-Wertes bei 35ml pro Jahr. Die Tatsache, dass der Abfall des FEV₁-Wertes bei Asthmatikern in manchen Studien geringer ist als bei Nicht-Asthmatikern in anderen Studien, könnte eine Folge der Therapie sein (Traver et al. 1993).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in Abhängigkeit von der Dauer und Schwere der asthmatischen Erkrankung eine irreversible Atemwegsobstruktion ausbildet (Brown et al. 1984). Die Entwicklung der irreversiblen Komponente bei Asthma bronchiale ist jedoch im Vergleich zur COPD sehr viel langsamer. Die COPD präsentiert generell einen sehr starken Abfall des FEV₁-Wertes (Traver et al. 1993). Zudem ist die Lungenfunktion beim Asthma bronchiale sehr viel besser als bei der COPD durch eine Therapie zu verbessern, auch die Progression der Atemwegsobstruktion lässt sich leichter beeinflussen (Traver et al. 1993).

Sears (1991a) nimmt an, dass es insbesondere außerhalb des Krankenhauses zu fehlerhafter übermäßiger Diagnose von Asthma bronchiale als Todesursache kommt. Er stellte fest, dass die Asthma-Mortalitätsrate der USA und Neuseelands gleich sind, wenn nur die Todesfälle berücksichtigt werden, die im Krankenhaus passieren. Das sind in den USA 75% aller an Asthma Verstorbenen: bei einer Asthma-Mortalitätsrate von 1,6 (pro 100 000 Einwohner, in den Jahren 1985-87) entspricht die Rate im Krankenhaus Verstorbenen demnach 1,2/100 000. Dagegen starben in diesem Zeitraum nur 15% der Asthma-Todesfälle Neuseelands in Kliniken, bei einer Mortalitätsrate von 6,7/100 000 sind es nur 1,0/100 000, die in Neuseelands Kliniken an Asthma versterben, sogar weniger als in den USA (Sears 1991a). Sears nimmt an, dass in den USA außerhalb der Krankenhäuser die Todesursache Asthma ungenügend diagnostiziert wird und dies ein Grund für die in Veröffentlichungen berichtete niedrige Asthma-Mortalität ist. Bei einer Asthma-Mortalitätsrate Englands und Wales von 4,5/100 000 und 26% der an Asthma im Krankenhaus verstorbenen (Eason 1987), beträgt die Asthma-Krankenhausmortalitätsrate in England/Wales bei 1,2/100 000. Damit sind die Asthma-Sterblichkeitsraten innerhalb des Krankenhauses in den USA, Neuseeland und England/Wales mit Werten zwischen 1,0 und 1,2/100 000 Einwohner alle in ähnlicher Höhe.

8.2.1. Regionale Studien über die Richtigkeit der klinischen Diagnose Asthma bronchiale als Todesursache

Die Schwierigkeiten bei der Diagnose von Todesursachen im Zusammenhang mit der Untersuchung von Asthma und COPD zeigten Sears et al. (1986b) in einer retrospektiven Untersuchung mit Hilfe von Daten von 492 Patienten, bei denen entweder auf den Totenscheinen als Todesursache in Part 1 „Asthma“ angegeben war oder die aufgrund von anderen Eintragungen in Totenscheinen in der Asthma-Mortalitätsstatistik eingeordnet wurden. Die Untersuchungsgruppe konnte nur bei 67% der Verstorbenen die Todesursache Asthma bestätigen. Unter den falsch positiven Diagnosen lagen häufiger andere Lungenkrankheiten wie chronische Bronchitis und Emphysem vor. Zudem kam es vor, dass früh erworbenes Asthma durch eine raucherbedingte COPD abgelöst wurde.

Neben dieser Untersuchung gibt es noch andere Studien, die Fälle überprüfen, welche laut Totenscheindiagnose an Asthma bronchiale verstorben sind. Die Untersucher benutzten dazu Krankenakten, befragten Hausärzte und Angehörige und sahen in Sektionsprotokolle ein, soweit eine Sektion durchgeführt wurde.

Die Studien können unterteilt werden in solche, die sowohl die falsch positiven als auch die falsch negativen Totenscheindiagnosen untersuchten und andere, die nur die falsch positiven Diagnosen beachteten. In den zuerst genannten Studien wurden Todesfälle untersucht, bei denen im Totenschein entweder das Wort Asthma vorkommt (Campbell 1992; BTA 1984; Ormerod 1980; Wright et al. 1994) oder die zu Lebzeiten an Asthma erkrankt waren (Guite 1996; Burney 1996) beziehungsweise die vor ihre Tod antiasthmatisch behandelt wurden (Hunt et al. 1993; Suissa et al. 1994) (Tab. 8c). Für die Studien, in denen nur der Anteil der falsch positiven Diagnosen bestimmt wurde, wurden nur Fälle untersucht, auf deren Totenschein Asthma als Todesursache angegeben war (Tab. 8d).

Tabelle 8c: Überblick über die in der Literatur aufgeführten Studien über die Zuverlässigkeit von Todesscheindiagnosen bei Asthma-Todesfällen, welche auch die falsch negativen Diagnosen berücksichtigt haben im Vergleich zur nationalen Asthmamortalität

Nation	Region	Anzahl der Verstorbenen	Anzahl der Fälle mit Todesursache Asthma	Falsch positive Diagnosen	Falsch negative Diagnosen	Asthatote nach Abschluß der Untersuchung	Abweichung der angegebenen gegenüber der wahren Todesrate	Untersuchungszeitraum	Durchschnittlich landesweit Asthmamortalität in diesem Zeitraum	Quelle
Australien	Süd-australien	261	127	45 %	11 %	81	+36,0 %	1988-1990	5,1	Campbell 1992
England/Wales	Birmingham	83	72	19 %	4 %	53	+26,4 %	1975-1977	2,2	Ormerod 1980
England/Wales	West Midland	147	101	41 %	13 %	89	+12,0 %	1979	3,0	BTA 1984
Nordirland	Nordirland	174	146	35 %	34 %	145	+ 0,7 %	1981-1984	2,6	Wright et al. 1994
Kanada	Saskatchewan	180	41	5 %	15 %	46	-11,0 %	1980-1987	1,9	Suissaetal 1994
England/Wales	S.-E.-Thames	61	19	5 %	18 %	22	-13,6 %	1989-1990	3,8	Guite 1996
USA	Rochester	339	22	1 %	58 %	53	-58,5 %	1964-1983	1,3	Hunt et al. 1993

Tabelle 8d: Überblick über die in der Literatur aufgeführten Studien über die Zuverlässigkeit von Todesscheindiagnosen bei Asthma-Todesfällen, welche nur die falsch positiven Diagnosen berücksichtigt haben im Vergleich zur nationalen Asthmamortalität

Nation	Region	Anzahl der Verstorbenen	Anzahl der Fälle mit Todesursache Asthma	Asthatote nach Abschluß der Untersuchung	Falsch positive Diagnosen	Untersuchungszeitraum	Durchschnittlich landesweit Asthmamortalität in diesem Zeitraum	Quelle
England/Wales	Nordengland	210	103	37	64%	1991-1992	3,4	Reid et al. 1998
England/Wales	W.Cumbria	21	21	6	71 %	1980-1989	3,8	Berrill 1993
USA	Oregon	41	41	15	63 %	1982	1,3	Barger et al. 1988
Neuseeland	Neuseeland	492	492	329	27 %	1981-1983	7,2	Sears et al. 1986b

In England und Wales wurden in drei von vier Untersuchungen aus unterschiedlichen Regionen eine Übertreibung von Todesfällen an Asthma bronchiale beobachtet mit Werten zwischen 12% und 71%. In einer anderen Region wurde von einer Untertreibung der Todesfälle durch Asthma berichtet.

Aus den USA gibt es zwei widersprüchliche Ergebnisse. In Rocheser wurden 58% der Todesfälle durch Asthma bronchiale nicht diagnostiziert. Dieses führte zu einer Untertreibung der Todesrate von 58,5%. In Oregon dagegen kamen die Untersucher zu dem Ergebnis einer Übertreibung von 63% der Todesrate, jedoch wurden dort die falsch negativen Diagnosen nicht mitbeachtet. In der einzigen Studie Neuseelands über die Richtigkeit der Totenscheindiagnosen Asthma bei 492 Fällen wurden 27% falsch positive Diagnosen beobachtet. Auch hier wurden die falsch negativen Diagnosen nicht berücksichtigt.

Die Überprüfung von Totenscheinen auf ihre Richtigkeit ist in Deutschland aufgrund des ausgeprägten Datenschutzes nicht möglich.

Zwei Studien aus Deutschland untersuchten die Todesursachen von Verstorbenen mit der vermuteten Diagnose „Tod durch Asthma bronchiale“. Dazu verwendeten sie Krankenakten und führten größtenteils auch Obduktionen durch. Illig (1978) analysierte 23 Todesfälle bei „schwerem Asthmasyndrom“. Das Alter der Verstorbenen lag zwischen 42 und 76 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer an Asthma bronchiale betrug 7,4 Jahre. Überraschenderweise war bei 19 Fällen (83%) die Todesursache nicht Asthma bronchiale. Fünf Patienten hatten einen Spontanpneumothorax, drei eine Lungenembolie, weitere fünf Patienten eine Globalinsuffizienz bei chronischer Lungenerkrankung und sechs Patienten einen andersartigen Prozeß. Illig weist zudem darauf hin, dass die Diagnose dieser schwerstkranken Patienten äußerst schwierig ist.

In einer weiteren Arbeit beschreibt Riße (1990) die Ergebnisse der Obduktionen von zehn Fällen, bei denen die Fundsituation auf einen Tod im Asthma-Anfall hinwies, da neben ihrem Körper ein Dosier-Aerosol gefunden wurde. Bei zwei Fällen wurde überraschend eine Heroinintoxikation und bei einem Jungen eine Myokarditis als konkurrierende Todesursache festgestellt. Bei den anderen sieben Fällen war nach Ausschluß anderer Ursachen ein Tod im Asthmaanfall anzunehmen.

8.2.2. Die Ergebnisse in Bezug zu der Asthmamortalität des jeweiligen Landes

Bei der Betrachtung der oben aufgeführten Studien und einer Bezugsetzung zur jeweiligen landesweiten Mortalität können verschiedene Aussagen getroffen werden. Es fällt auf, dass in Australien, einem Land mit einer relativ hohen Asthmasterblichkeit, auch eine sehr hohe Übertreibungsrate der zertifizierten Asthmatoten gemessen wurde (Campbell 1992). Die USA hat dagegen eine sehr niedrige Asthmamortalität. Passend dazu wurde in der Studie von Hunt et al. (1993) eine statistisch zu niedrig angelegte Sterblichkeit festgestellt. Andererseits finden wir aber auch eine Untersuchung, die von sehr häufigen falsch positiven Diagnosen Asthma bei Verstorbenen in einer Kohorte in den USA berichtet (Barger et al. 1988).

Nicht nur in den USA scheint es relativ große regionale Unterschiede innerhalb eines Landes zu geben. In England und Wales finden wir Studienergebnisse, deren

Spektrum von Übertreibungen der Asthmasterblichkeit zwischen 0,7% (Wright et al. 1994) und 26,4% (Ormerod 1980) beziehungsweise 71% falsch positive Diagnosen (Berrill 1993) liegt und bis zu Untertreibungen von 13,6% (Guite 1996) reicht. England und Wales haben im internationalen Vergleich eine mittlere Asthamortalitätsrate. Setzt man die Abweichung der angegebenen Todesraten gegenüber der wahren Sterblichkeitsrate der aufgeführten Länder in Korrelation zu der jeweiligen landesweiten Mortalitätsrate zu dem jeweiligen Zeitpunkt (Tab. 8c), so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient $r=0,54$ mit einer Varianz von $r^2=0,29$. Demnach gibt es einen mittelmäßigen linearen Zusammenhang zwischen dem Anteil falsch ausgestellter Todesscheine und der internationalen Asthamortalitätsunterschiede. Bezogen auf die Varianz wird nahezu ein Drittel der Asthmasterblichkeitsrate aller Altersgruppen von dem Ausmaß fehlerhafter Totenscheine bestimmt.

Bezüglich der Korrelation zwischen dem Anteil der falsch positiven Diagnosen von allen elf regionalen Studien und der Mortalitätsrate der jeweiligen Landes ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von nur $r=0,17$ und eine Varianz von $r^2=0,03$.

Insbesondere ein diagnostischer Transfer von der Diagnose COPD zu Asthma bronchiale erscheint für die hohe Anzahl falsch positiver Totenscheine mit der Todesursache Asthma bronchiale in England/Wales verantwortlich zu sein (Reid et al. 1998). Von diesem Phänomen wird in verschiedenen Studien berichtet (Ormerod & Stableford 1980; Whallet & Ayres 1993; Wright et al. 1994; Smyth et al. 1996). Die Ursache dieser Verschiebung könnte in der zunehmenden Tendenz liegen, COPD mit den gleichen Medikamenten wie Asthma zu behandeln, aber auch die vermehrte öffentliche Aufmerksamkeit gegenüber Asthma könnte dafür verantwortlich sein (Reid et al. 1998).

Interessant sind zusätzlich die Anteile der Fehldiagnosen bei den verschiedenen Altersgruppen. Dieses wird besonders in der Untersuchung von Sears et al. (1986b) deutlich: während unter den 492 Personen, die in der Statistik mit der Todesursache Asthma aufgeführt sind, den Fällen <34 Jahren zu 100% die richtige Todesdiagnose bescheinigt wurde, waren es bei den 55-64jährigen noch 77.1% und bei den >70jährigen sogar nur 50% richtige Diagnosen. Ähnliche Zahlen wurden auch bei Untersuchungen von Totenscheinen in Neuseeland ermittelt (Sears et al. 1986b).

8.3. Die Einordnung der Todesursache zu einem ICD-Code

Die auf den Totenscheinen eingetragenen Diagnosen werden von den Angestellten der Statistischen Ämter unter Hilfestellung von medizinischen Ratgebern zu ICD-Codes eingeordnet und in die statistischen Tabellen eingetragen (Arrundale & Cole 1991). Es ist zu bemerken, dass die ausführenden Kräfte, welche die Einordnung vornehmen, keinen medizinischen Beruf erlernt haben (Weeramanthri 1993).

Bei unsachgemäß ausgefüllten Totenscheinen gibt es für die Angestellten die Anordnung, bei den Ärzten nachzufragen, welche die jeweiligen Totenscheine ausgestellt haben (Arrundale & Cole 1991). Falls die Nachfrage unbeantwortet bleibt gibt die WHO Kriterien vor, nach denen die Totenscheindiagnosen zu ICD-Codes zuzuordnen sind (Arrundale & Cole 1991).

Es gibt mehrere Artikel, in denen von fehlerhafter Kodierung der Statistischen Ämter berichtet wird: Berrill (1997) machte die Beobachtung, dass bei mehrdeutigen Totenscheindiagnosen, in denen das Wort Asthma vorkam, der Fall häufig als Tod durch Asthma eingeordnet wurde, obwohl in den meisten Fällen eine andere Todesursache wahrscheinlicher war. Sears et al. (1986b) fand in einer retrospektiven Überprüfung von Patientendaten fehlerhafte Einordnungen durch das Statistische Amt. Dieses war aber größtenteils auf die ungenauen Angaben der Totenscheine und die Pflicht der Angestellten, sich an die Vorgaben der International Classification of Diseases zu halten, zurückzuführen und hatte im Ergebnis zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Mortalitätsstatistiken.

8.4. Internationale Unterschiede in der Nosologie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen im direkten Vergleich

8.4.1. Unterschiede in der diagnostischen Klassifizierung im direkten Vergleich

Eine Tendenz von Ärzten einzelner europäischer Länder hinsichtlich der Einordnung von Krankheitsbildern in vorgegebene ICD-Richtlinien kann an den Ergebnissen einer Studie von Kelson und Heller (1983) gesehen werden. Jeweils 70-80 Ärzte aus acht europäischen Ländern wurden angeschrieben und gebeten, für zehn vorgegebene Todesfälle Totenscheine auszufüllen. Die Totenscheine wurden dann zuerst von den nationalen statistischen Ämtern und anschließend – zum Vergleich – von der WHO-Reference-Office zu einem ICD-Code eingeordnet. Die Kompetenz der deutschen Ärzte und Verwaltungsangestellte hinsichtlich der Ausstellung und Einordnung von Todesscheinen kann man nur mit Vorsicht beurteilen, da nur 20% der angeschriebenen deutschen Ärzte die Anfrage beantwortet haben.

Neun der Zehn Fälle sollten Patienten darstellen, die an einer respiratorischen Krankheit gestorben sind. Ein Fall beschrieb den Tod an einer Herzerkrankung. In den Abbildungen 8e-k sind die Ergebnisse der Fälle 2,5,7 und 8, die chronische Atemwegserkrankungen repräsentieren sollen, aus fünf europäischen Ländern dargestellt (Farebrother et al. 1985). Die Abbildung 8e-h sind nach Fällen geordnet, so dass die diagnostischen Tendenzen der Ärzte in den einzelnen Ländern vergleichbar sind. Abbildung 8i ist nach Ländern und Abbildung 8k nach Diagnosen sortiert.

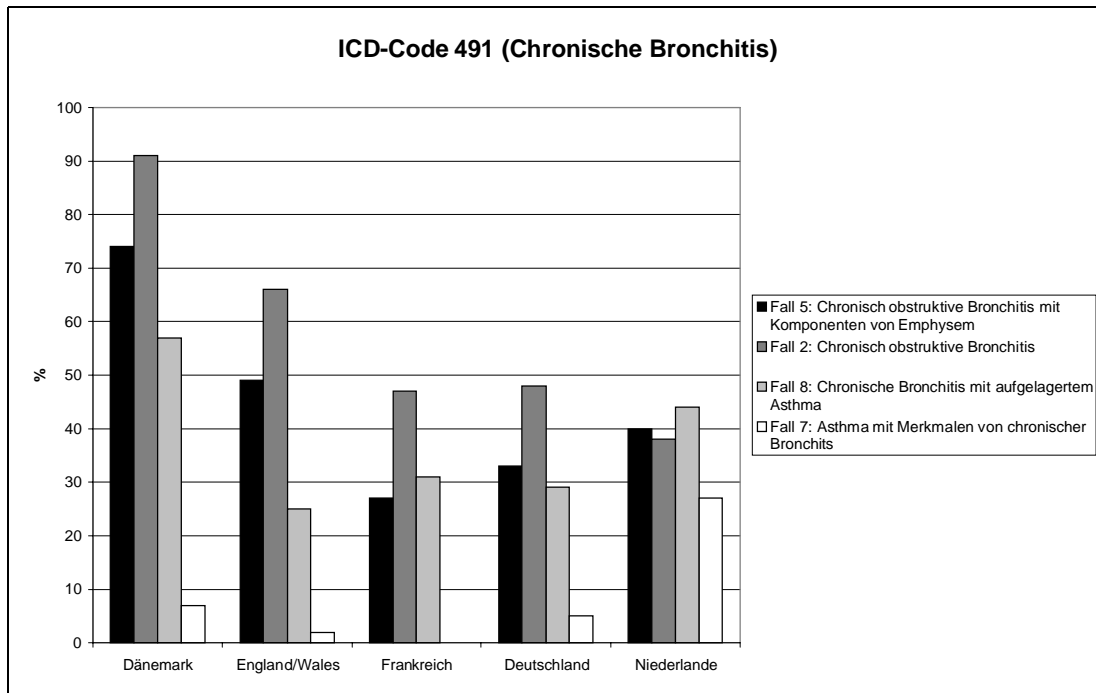


Abbildung 8e: Anteil der Ärzte der einzelnen Länder in Prozent, welche die verschiedenen Fälle dem ICD-Code 491 (Chronische Bronchitis) zugeordnet haben (Farebrother et al. 1985)

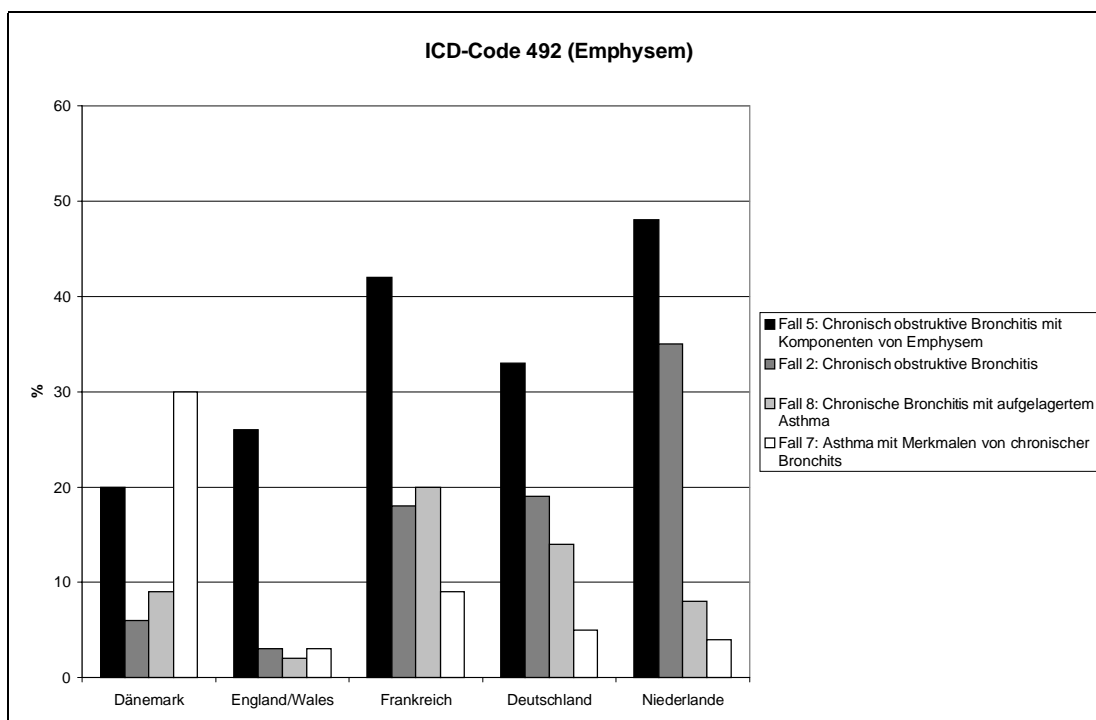


Abbildung 8f: Anteil der Ärzte der einzelnen Länder in Prozent, welche die verschiedenen Fälle dem ICD-Code 492 (Emphysem) zugeordnet haben (Farebrother et al. 1985)

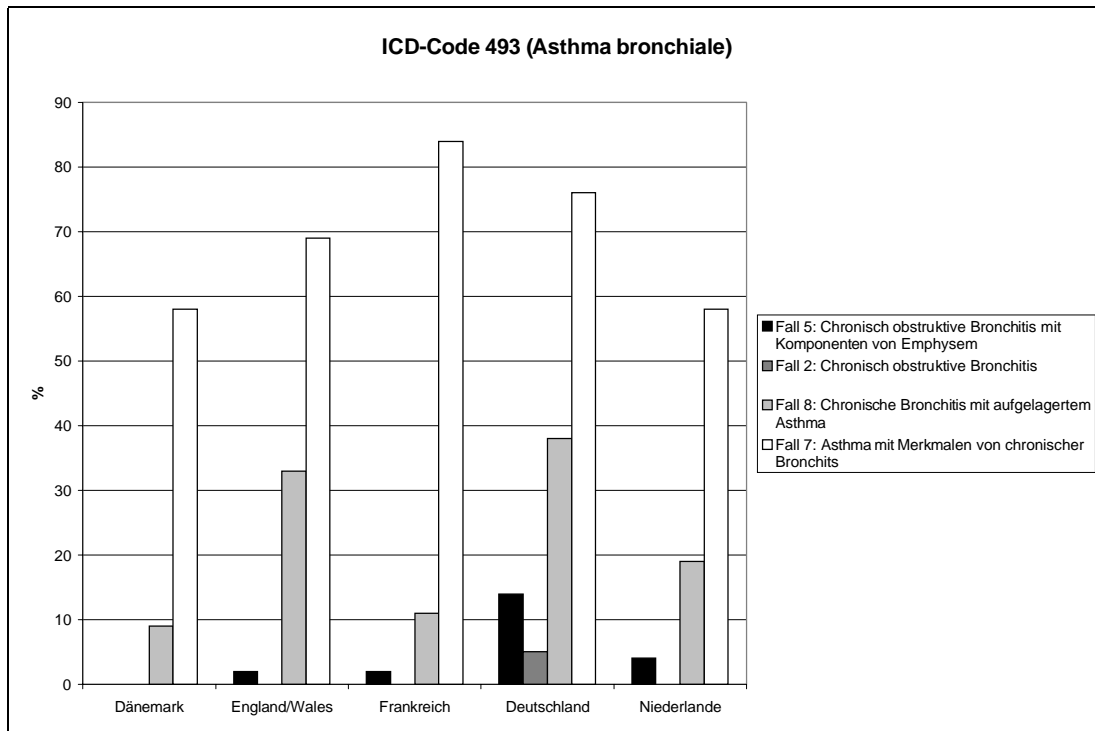


Abbildung 8g: Anteil der Ärzte der einzelnen Länder in Prozent, welche die verschiedenen Fälle dem ICD-Code 493 (Asthma bronchiale) zugeordnet haben (Farebrother et al. 1985)

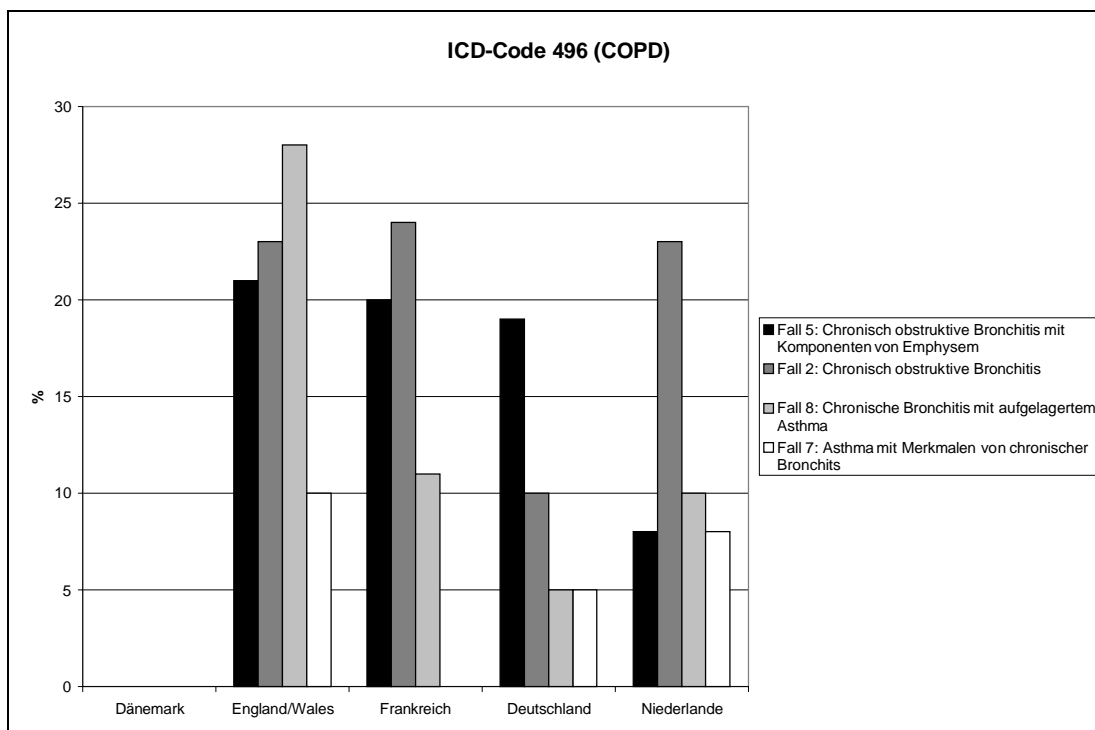


Abbildung 8h: Anteil der Ärzte der einzelnen Länder in Prozent, welche die verschiedenen Fälle dem ICD-Code 496 (COPD) zugeordnet haben (Farebrother et al. 1985)

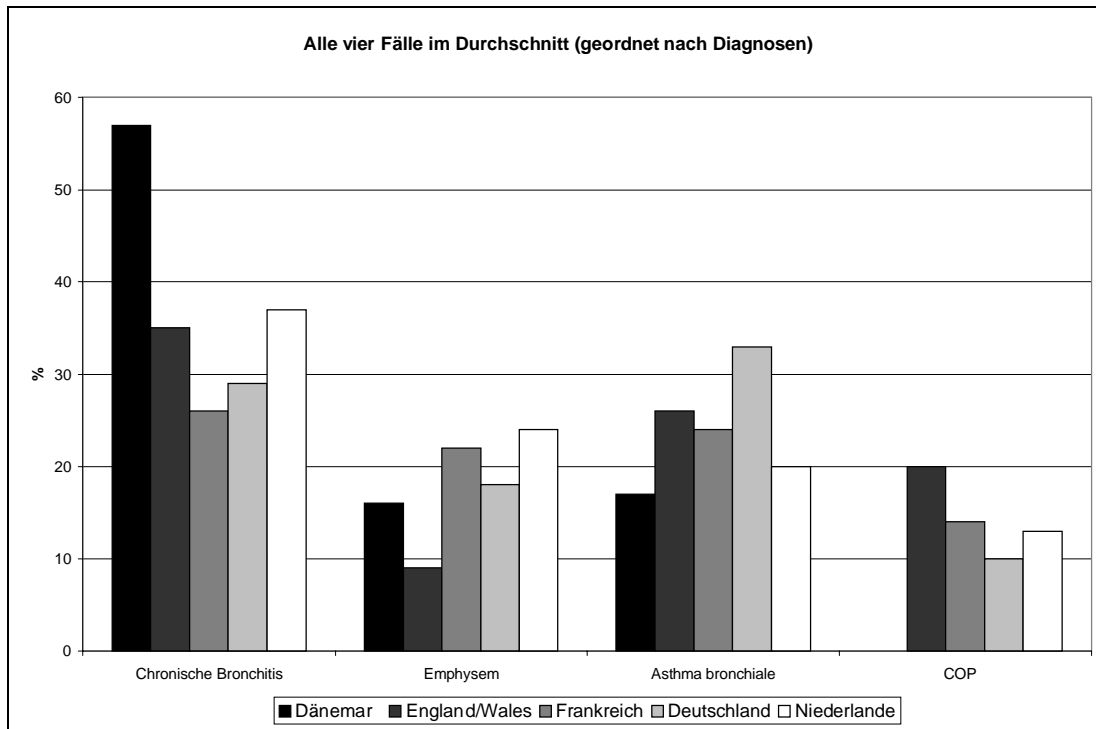


Abbildung 8i: Anteil der einzelnen Diagnosen an den Zuordnungen aller vier Fällen im Durchschnitt, geordnet nach den Diagnosen (Farebrother et al. 1985)

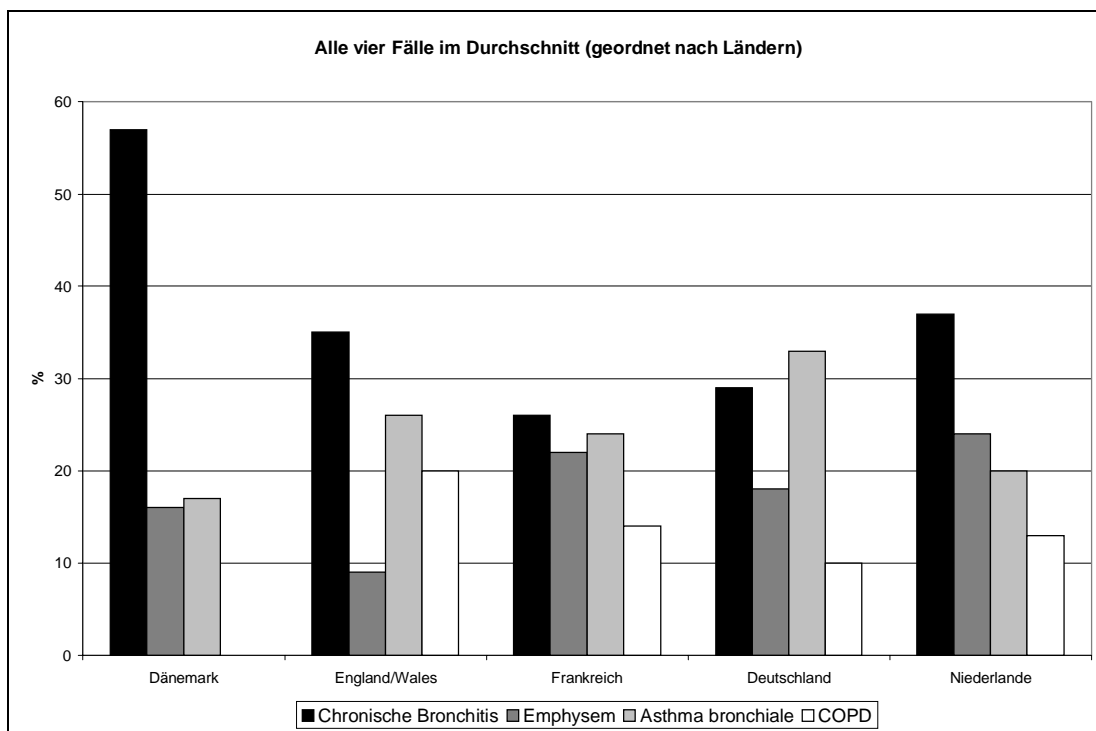


Abbildung 8k: Anteil der einzelnen Diagnosen an den Zuordnungen aller vier Fällen im Durchschnitt, geordnet nach Ländern (Farebrother et al. 1985)

Die chronische Bronchitis wird sehr häufig in Dänemark und relativ häufig in den Niederlanden diagnostiziert. Zu beachten ist, dass zu dem Zeitpunkt der Studie in diesen beiden Ländern immer noch der ICD-8 galt, in den anderen Ländern dagegen schon der ICD-9. Der wichtigste Unterschied hinsichtlich der chronischen Atemwegserkrankung zwischen beiden Klassifikationen war, dass nach ICD-8 „Asthma mit Erwähnung von Bronchitis“ als „Bronchitis“ eingeordnet wird und nach ICD-9 in die Rubrik „Asthma“ einsortiert wird (Sears 1991a). Dänemark und die Niederlande haben eine geringere Anzahl an Asthmadiagnosen als die anderen Länder. Demgegenüber hat Deutschland den im Durchschnitt größten Anteil an Asthmadiagnosen, sowohl im Vergleich zu den anderen Ländern als auch gegenüber den anderen Diagnosen im eigenen Land. Dagegen wird die Diagnose COPD (ICD-Code 496) sowohl im Vergleich zu anderen Diagnosen als auch bezüglich anderer Länder am seltensten gestellt. Durch die Analyse der Diagnosen zu den Fällen 7 und 8 durch die Ärzte der einzelnen Länder ist die Möglichkeit gegeben, diagnostische Tendenzen in Bezug zu den internationalen Differenzen der Asthmamortalität zu setzen.

Burney (1989b) errechnete den Korrelationskoeffizienten zwischen den Prozentzahlen der Ärzte, die die Todesursache Asthma den Fällen 7 und 8 zuwies und der Asthmamortalitätsrate des jeweiligen Landes. Fall 7 in Bezug zu der Mortalitätsrate ergab einen relativ niedrigen negativen Korrelationskoeffizienten. Der Korrelationskoeffizient war in allen Altersgruppen ähnlich. Nicht signifikant in der Altersgruppe der 45-54jährigen, aber signifikant in den Altersgruppen 5-44 Jahre und 65-74 Jahre.

Einen Hinweis bezüglich dieser nicht vorhandenen Korrelation kann durch eine gesonderte Betrachtung der Diagnosen zu dem Fall 7 einer ausgesuchten Gruppe von 36 Asthmaspezialisten aus England/Wales und Frankreich gegeben werden (Burney 1989b). Abgesehen von einem französischen Arzt stellten alle Experten bei Fall 7 die Diagnose Asthma. Bei der Annahme, dass die korrekte Diagnose Asthma lautet, könnte ein Abweichen von diesem Ergebnis ein Indikator für unermögende diagnostische Fähigkeiten sein. Wenn die Vermutung zutrifft, könnte dieses eine Erklärung sein für den paradoxen Zusammenhang zwischen der niedrigen Rate richtiger Diagnosen bei Fall 7 und der hohen Asthmamortalitätsrate sein.

Da Fall 8 mehrdeutiger war als Fall 7, könnte die Diagnosestellung dieses Falls einen besseren Hinweis auf das unterschiedliche Verhalten der Ärzte im Konflikt verschiedener Optionen bei den chronischen Lungenerkrankungen geben (Burney

1989b). Das Ausmaß an Asthma-Diagnosen dieses Falles zeigt in allen Altersgruppen einen signifikanten positiven Korrelationskoeffizienten in Bezug auf die jeweilige landesspezifische Asthma-Mortalitätsrate. Insbesondere die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Asthmaspezialisten Englands und Wales, von denen 6 von 17 Asthma angaben, im Vergleich zu den französischen Experten, von denen nur einer von 18 Fachleuten Asthma diagnostizierte, läßt die Annahme aufkommen, dass internationale Unterschiede in der Nosologie existieren und diese zu den unterschiedlichen Asthmamortalitäten im internationalen Vergleich führen.

Der Fall 9 stellt einen Tod an einer ischämischen Herzerkrankung bei einem Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis dar. In England und Wales schrieben 95% der Krankenhausärzte die Todesursache einer Herzerkrankung zu während die Mehrheit der ambulant arbeitenden Hausärzte eine Lungenerkrankung als Todesursache angaben.

Die Totenscheine wurden nach deren Ausstellung zu den jeweiligen nationalen statistischen Ämtern gesendet und dort ICD-Codes zugeordnet. Danach wurden die Totenscheine zu der WHO-Reference-Office in England geschickt und ebenfalls kodiert. Der Anteil der Übereinstimmung beider Ergebnisse ist in Abbildung 81 dargestellt:

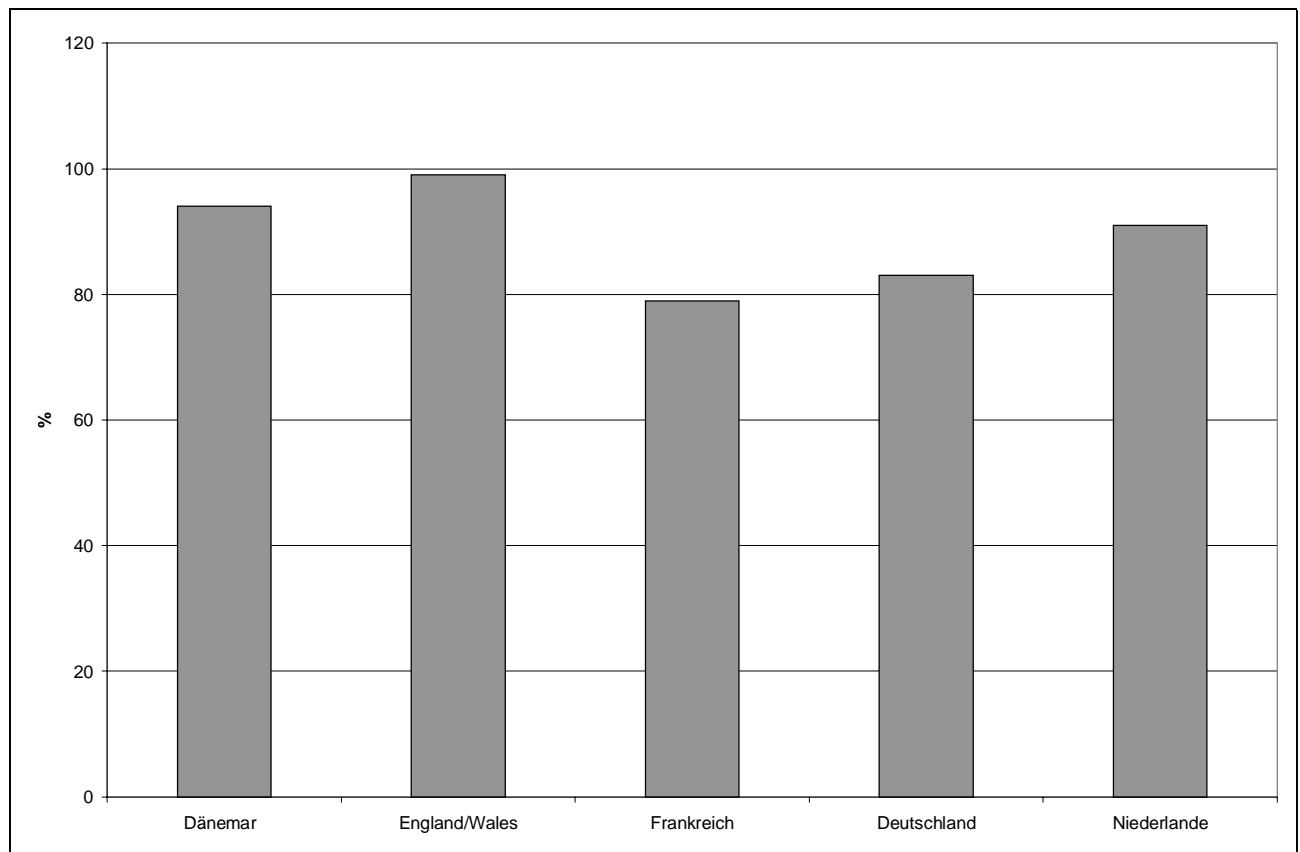


Abbildung 8l: Anteil der Fälle, bei denen die Ergebnisse der nationalen und der WHO reference coding offices in der gleichen diagnostischen Kategorie liegen (Burney 1989b)

Relativ hoch war die Übereinstimmung in England/Wales, Dänemark und den Niederlanden, niedriger in Deutschland und am niedrigsten in Frankreich. Auch Belgien (nicht dargestellt) hat mit 76% eine sehr geringe Übereinstimmung. Sowohl Deutschland als auch Belgien haben keine zentralen statistischen Ämter. In beiden Nationen existiert in jedem Bundesland ein eigenes statistisches Amt.

In einem weiteren internationalen Vergleich der Länder USA, Kanada, und neun westeuropäischen Nationen wurden 121 Pulmonologen gebeten, zu vier Fallgeschichten, welche das Spektrum der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen repräsentierten, eine diagnostische Einschätzung zu erstellen (Pride et al. 1989). Im Ergebnis wurde der Ausdruck „chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ am häufigsten von den amerikanischen und französischen Ärzten

benutzt, dagegen kaum von den deutschen Spezialisten. Die Diagnose „chronisch asthmatische Bronchitis“ wurde nur von den amerikanischen und niederländischen Ärzten häufig verwendet. Der Terminus „chronisch obstruktive Bronchitis“ war bei den deutschen und französischen Pulmonologen sehr beliebt. Im allgemeinen dominierten aber die klassischen Diagnosen Asthma, chronische Bronchitis und Emphysem in der klinischen Praxis. Sie wurden als die am besten definierten Entitäten angegeben (Pride et al. 1989).

8.4.2. Mortalitätsraten chronischer Lungenerkrankungen der USA, Kanada und Frankreich

Cooreman et al. (1990) verglichen die Mortalitätsraten chronischer Lungenerkrankungen der USA, Kanada und Frankreich der Jahre 1979 und 1983. Es stellte sich heraus, dass die US-Mortalität an „chronischem Verschluss der Atemwege, anderweitig nicht klassifiziert“ (ICD-Code 496) durchschnittlich um mehr als 50% höher liegt als in Frankreich. Demgegenüber ist die französische Sterblichkeit an den Erkrankungen "chronische Bronchitis, Emphysem und Asthma“ (ICD-Codes 490-493) um durchschnittlich 50% höher als jene in den USA. Kanada nimmt in den Mortalitätsraten beider Gruppen einen Mittelfeldplatz ein. Der höchstwahrscheinliche Grund für diese Differenzen wird von den Autoren in den unterschiedlichen Verhaltensweisen bei der Diagnostik von Todesursachen und der Einordnung zu ICD-Codes gesehen (Cooreman et al. 1990).

8.4.3. Mortalitätsraten von Asthma und chronischer Bronchitis der Länder Schweden und Dänemark

Sly (1984) stellte die Asthmamortalitätsraten von Asthma und chronischer Bronchitis der Länder Schweden und Dänemark des Jahres 1981 gegenüber. Die Asthmamortalität Dänemarks betrug zu diesem Zeitpunkt 2,7/100000 Einwohner, in Schweden verstarben dagegen 6,4 Patienten/100000 Einwohner in diesem Jahr an Asthma bronchiale. In einem umgekehrten Verhältnis steht demgegenüber die Sterblichkeit an chronischer Bronchitis im selben Jahr. Die Mortalitätsrate der

chronischen Bronchitis in Dänemark lag zu diesem Zeitpunkt bei 30,6/1000 Einwohner, in Schweden nur bei 8,0. Nach Sly (1984) sind diese Differenzen vermutlich auf die unterschiedliche Art und Weise des Diagnostizierens und Kodierens in den benachbarten Staaten zurückzuführen.

8.5. Todesfälle in der Asthma-Poliklinik des Virchow-Klinikums der Charité

Die Asthma-Poliklinik ist eine Einrichtung zur ambulanten Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale, Allergien, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und verwandten Affektionen. Die Anzahl der Sprechstunden belief sich in den Jahren 1980-1999 auf Werte zwischen 7103 (1994) und 9437 (1993). Die Anzahl der dauerhaft betreuten Patienten beläuft sich durchschnittlich auf 3000-4000 Männer und Frauen. Im Zeitraum zwischen 1980 und 1999 wurden insgesamt 59 Todesfälle dokumentiert. In Tabelle 8d sind diese Sterbefälle geordnet aufgeführt nach Todesart und Diagnose, die zum Aufsuchen der Asthma-Poliklinik geführt hat. Eine Tabelle mit der Auflistung genauerer Daten zu den 59 Todesfällen befindet sich im Anhang.

Von 37 Patienten, die mit der Diagnose Asthma bronchiale in dem Zeitraum gestorben sind, war die Todesursache in drei Fällen Status asthmaticus gesichert zu erheben mit einem Durchschnittsalter der Verstorbenen von 39 Jahren. Nicht vollkommen zu sichern, aber sehr wahrscheinlich, war der Tod durch Status asthmaticus bei weiteren sieben Patienten mit einem mittleren Alter von 50 Jahren. Drei Patienten starben durch eine Exazerbation einer COPD, die sich auf dem Boden eines langjährigen Asthma bronchiale entwickelt hatte (Durchschnittsalter: 67 Jahre), bei weiteren acht Patienten ist der Tod dieser Art ungesichert, aber anzunehmen mit einem mittleren Alter von 77 Jahren. Bei den oben genannten Fällen, deren Todesursache unbestätigt ist, lag jeweils im Vorfeld ein hoher Schweregrad der Erkrankung vor, so dass von einem Tod an der Ausgangsdiagnose auszugehen ist.

Die in der Tabelle 8d aufgeführten Todesfälle stellt sicherlich nicht die Gesamtzahl der Verstorbenen unter den Patienten, die in der Asthma-Poliklinik in den Jahren 1980-1999 behandelt wurden, dar, sondern es erscheinen nur jene Todesfälle, die der Spezialklinik mitgeteilt wurden. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um die dauerhaft

betreuten Patienten, die größtenteils an einem erhöhten Schweregrad ihrer Erkrankung litten.

Tabelle 8d: Hauptdiagnosen und Todesursachen der Todesfälle, deren Tod in den Unterlagen der Asthma-Poliklinik in den Jahren 1980-1999 dokumentiert wurde

Hauptdiagnos	Anzahl der Todesfäll	Gesicherter Tod an Status asthmaticus	wahrscheinlicher Tod an Status asthmaticus	gesichert an Exazerbation einer COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale verstorben	wahrscheinlich an Exazerbation einer COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale verstorben
Asthma bronchiale	25	3	7	-	-
COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale	11	-	-	3	8
Ander chronisch Lungenerkrankungen	14	-	-	-	-
Ander Diagnos	9	-	-	-	-
Summ	59	3	7	3	8

9. Diskussion

Bisher waren in internationalen Asthmamortalitätsstatistiken lediglich die „rohen“ Zahlen zu sehen. Dabei waren einzelne Nationen in Abhängigkeit von der jeweilig gemessenen Asthmasterblichkeit des Landes der Reihe nach angeordnet. Wie diese Zahlen zustande gekommen sind und auf welche Einflüsse diese relativ großen internationalen Unterschiede zurückzuführen sind, darüber gab es bisher nur verstreute Annahmen.

Für diese Arbeit wurden das zu diesem Thema vorliegende Material zusammengestellt mit der besonderen Fragestellung, wie die in internationalen Statistiken dargestellte erhöhte Asthmamortalität Deutschlands zustande kommt.

Die auf die Asthmasterblichkeit einwirkenden Größen wurden unterteilt in Faktoren, welche die wahre Mortalität beeinflussen und in Faktoren, die zu einer Verfälschung der Mortalitätsstatistiken führen. Jeder dieser einzelnen Punkte hat in unterschiedlichem Ausmaß einen Einfluß auf die Asthmasterblichkeit. In welcher Größe sich jeder einzelne Faktor letztendlich zahlenmäßig niederschlägt, kann auch nach Abschluß der Arbeit nicht endgültig quantifiziert werden. Da es sich bei diesem Thema nicht um bi- oder oligodirektionale Kausalzusammenhänge handelt, sondern um multidirektionale Beziehungen, werden auch in der abschließenden Bewertung nur deskriptive Wahrscheinlichkeiten ausgesprochen.

Bei der Beurteilung der Asthmamortalität sollten die Altersgruppen der ‚5-34jährigen‘ von der Menge ‚alle Altersgruppen‘ unterschieden werden. Der hauptsächliche Grund dieser Unterteilung ist die Tatsache, dass die Asthmasterblichkeit der 5-34jährigen in einem hohen Maße der wahren Sterblichkeit entspricht, da die Zuverlässigkeit der Totenscheindiagnosen in dieser Altersgruppe nahezu 100% ist (Sears et al. 1986b). Aufgrund dieser Beobachtung soll im folgenden vornehmlich die Altersgruppe der 5-34jährigen berücksichtigt werden, um die Einflüsse auf die wahre Asthmamortalität darzustellen. Im Anschluß daran werden die Faktoren diskutiert, die zu einer Verfälschung der Asthmamortalitätsstatistiken führen.

Einen verhältnismäßig großen Anteil an der Höhe der Asthmasterblichkeit hat in der Altersgruppe der 5-34jährigen sicherlich die Asthmaprävalenz. Die Ermittlung der

Korrelation der Prävalenzraten auf die Mortalitätsraten von elf verschiedenen Nationen (Abb. 7f) hatte zum Ergebnis, dass ungefähr ein Drittel des Ausmaßes der Asthmasterblichkeit bei den 5-34jährigen Personen von der Prävalenzrate des jeweiligen Landes abhängt. Dabei muß beachtet werden, dass dieses Resultat nur ein ungenaues Richtmaß ist, da die Fallzahl verhältnismäßig gering war und die Altersgruppen beider Variablen nicht vollkommen übereinstimmten.

Als zweiter einflußreicher Faktor ist die Asthmatherapie zu nennen. Exemplarisch läßt sich die Auswirkung der Therapie auf die Asthmasterblichkeit gut an dem epidemieartigen Anstieg der Todesfälle an Asthma in der jüngeren Bevölkerung Neuseelands in den 70er Jahren zeigen. Bedingt war diese Zunahme der Sterberate zu einem großen Teil durch eine Monotherapie von hochdosiertem Fenoterol (Burgess 1992). Zu einem Abfall der Todeszahlen durch Asthma kam es erst wieder, nachdem die Verkaufszahlen von inhalativen Kortikosteroiden zunahmen und später auch die Verkaufszahlen von Fenoterol abnahmen (Garrett et al. 1995).

An dem Beispiel Neuseeland wird zudem die wichtige Bedeutung der allgemeinen medizinischen Versorgung und der Sozioökonomie deutlich. Denn der Rückgang der Asthmamortalität Neuseelands Ende der 70er Jahre ging einher mit der Verbesserung der medizinischen Versorgung in dieser Zeit (Garrett et al. 1995). Weiterhin waren insbesondere Angehörige unterer sozialer Schichten von der „Epidemie“ Neuseelands betroffen (Sears et al. 1985). Allgemein hatten Bevölkerungsgruppen niedriger sozialer Schichten, in denen häufig ein überproportional hoher Anteil ethnischer Minderheiten zu finden sind, eine höhere Asthmasterblichkeit. Dies wurde in Neuseeland (Garrett et al. 1995), England (Higgins & Britton 1995) und in den USA (Weiss et al. 1993; Sly 1988) beobachtet. Jedoch scheint sich diese Tatsache nicht oder in nur unbedeutendem Maße auf die internationalen Asthmamortalitätsunterschiede auszuwirken. Exemplarisch sei hierzu die USA aufgeführt, ein Land mit den im Vergleich zu anderen Industrienationen größten sozialen Ungleichheiten (Kunst 1995), jedoch mit einer extrem niedrigen Sterblichkeit an Asthma bronchiale.

Die medizinische Versorgung hat sicherlich einen wichtigen Einfluß auf die Asthmamortalität. Obwohl es Unterschiede in der medizinischen Versorgung der westlichen Industrienationen gibt (Abb. 7s-u), scheinen diese eher unbedeutend hinsichtlich internationaler Asthmamortalitätsdifferenzen zu sein, abgesehen von den Auswirkungen, die in Neuseeland in den 70er Jahren beobachtet wurden. Ein gutes

Beispiel ist die vergleichsweise gute medizinische Versorgung in Deutschland. Trotz dieser Tatsache ist die Asthmamortalität Deutschlands weitaus höher als jene in den USA, obwohl die Vereinigten Staaten eine vergleichsweise schlechtere medizinische Versorgung anbieten.

Bezüglich der internationalen Unterschiede in der Asthmatherapie konnten nur leichte Tendenzen festgestellt werden. In drei aufgeführten Untersuchungen (Abb. 7k-p) hoben sich die Ergebnisse größtenteils durch gegenläufige Beobachtungen auf oder es wurden für die einzelnen Nationen Mittelfeldplätze bezüglich ihres Ordnungsverhaltens ermittelt. Lediglich zwei leichte Tendenzen konnten erhoben werden: In zwei von vier Studien verordneten deutsche Ärzte im internationalen Vergleich weniger inhalative Steroide. In den anderen zwei Untersuchungen wurde einmal ein Mittelfeldplatz, ein anderes mal ein Führungsplatz belegt. Vor dem Hintergrund der protektiven Wirkung von inhalativen Steroiden, die erwiesenermaßen die Asthmastorblichkeit senken (Garrett et al. 1995; Habbick 1995; Campbell et al. 1997; Höltmann 1995), könnte die „Kortison-Angst“ (Deuchert et al. 1996) in Deutschland möglicherweise einen Beitrag zu der überdurchschnittlichen Asthmamortalität der 5-34jährigen in den 70er und 80er Jahren geleistet haben. Synchron mit dem Anstieg der Verkaufszahlen inhalativer Kortikosteroide kam es in Deutschland zu einem Rückgang der Asthmamortalitätszahlen Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre (Höltmann 1995). Verstärkt wird die Annahme durch den tendenziell hohen Einsatz inhalativer Kortikosteroide in den Niederlanden bei einer ausgesprochen geringen Asthmamortalität des Landes.

Ein Einfluß von weiteren Faktoren wie der Konsum von Salz und Ernährungszusätzen, die regionale Höhenlage und die Exposition gegenüber Tabakrauch beziehungsweise Luftverschmutzung auf die internationalen Asthmamortalitätsdifferenzen scheint vernachlässigenswert zu sein.

Nach dieser Analyse der Einflußfaktoren auf die wahre Asthmastorblichkeit erscheint der tendenziell verminderte Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden der einzig mögliche Auslöser der geringfügig erhöhten Asthmamortalität Deutschlands bei den 5-34jährigen in den 70er und 80er Jahren zu sein. Da die Asthmaprävalenz Deutschlands im Vergleich zu anderen westlichen Industrienationen niedriger ist (Abb. 7a-e), kann diese nicht zu einer erhöhten Sterblichkeit beigetragen haben.

Es muß bei der Diskussion der Asthmatodesraten der jüngeren Bevölkerung zude beachtet werden, dass die absoluten Sterbefälle nur sehr geringe Zahlen aufweisen. Bei den 5-34jährigen liegt die Sterberate der westlichen Nationen größtenteils zwischen 0,5/100 000 und 1/100 000 Einwohner. Schon eine geringe Variation der absoluten Zahlen schlägt sich demnach in verhältnismäßig großem Ausmaß in den Statistiken nieder.

Ein gutes Beispiel für die relativ geringe Letalität bei Asthma bronchiale sind die Beobachtungen der Asthma-Poliklinik der Charité in Berlin. Dort werden jährlich 3000-4000 Patienten betreut, von denen ein großer Teil an einem fortgeschrittenen Schweregrad der asthmatischen Erkrankung leidet. Trotzdem wurden in den Jahren von 1980-1999 nur drei gesicherte und sieben wahrscheinliche Todesfälle durch einen Status asthmaticus dokumentiert (Tab. 8d).

Nachdem die Einflußfaktoren auf die wahre Asthmamortalität erörtert wurden, sollte nun auf die Faktoren, die zu einer Verfälschung der Asthmamortalitätsstatistiken beitragen, eingegangen werden. Die beiden hauptsächlichen Punkte dabei sind die falschen Totenscheinhauptdiagnosen und das fehlerhafte Ausfüllen der Totenscheine (Mackenbach et al. 1987). Es handelt sich hierbei vornehmlich um Todesfälle von älteren Personen. Nach Sears et al. (1986b) waren bei den 55-64jährigen 77,1% und bei den über 70jährigen nur noch 50% der Totenscheindiagnosen richtig. Ein weiterer Hinweis darauf, dass Asthmamortalitätsstatistiken nicht die wahre Asthmatodesrate widerspiegeln sind die sehr großen Differenzen innerhalb eines Landes. In England und Wales betragen diese Unterschiede bis zu Faktor zwei zwischen verschiedenen Regionen (Tab. 5a). In Deutschland liegen die Asthmamortalitätsraten der benachbarten Stadtstaaten Hamburg und Bremen sogar um Faktor drei auseinander (Tab. 5b). Diese große Spannweite nationaler Mortalitätsdifferenzen in Deutschland könnte zum Teil durch die Besonderheit bundeslandeigener Statistikämter bedingt sein. Jedoch ist Verfälschung der Mortalitätsstatistiken durch fehlerhafte Einordnung zu ICD-Codes verhältnismäßig gering, da es internationale Kodierungsstandards gibt. In einer Studie von Burney (1989b), in der die Kodierungsqualität einzelner Statistikämter bewertet wurde, schneiden die deutschen Ämter mit 83% Übereinstimmung mit de WHO-Amt nur wenig schlechter als der internationale Durchschnitt ab (Abb. 8l).

Es konnten in insgesamt fünf verschiedenen westlichen Ländern Studien ausfindig gemacht werden, in denen die Richtigkeit der Totenscheindiagnosen bezüglich der Diagnose Asthma bronchiale überprüft wurde (Tab. 8b). Nachdem die Abweichungen der ursprünglich ermittelten Todesraten gegenüber der wahren Todesrate nach Kontrolle der Totenscheine – diese Unterschiede variierten zwischen 38% und –58,5% - in Korrelation zu der jeweiligen landeseigenen Asthmamortalitätsrate gesetzt wurde, resultierte daraus, dass in Anlehnung an diese Studien nahezu ein Drittel der internationalen Asthmamortalitätsraten aller Altersgruppen von der Qualität der Totenscheine bestimmt wird. Leider war unter diesen Studien keine retrospektive Untersuchung von Totenscheinen aus Deutschland, da dies aufgrund des ausgeprägten Datenschutzes nicht möglich war. Trotzdem gibt es zwei Studien aus Deutschland, welche die Todesursachen von Verstorbenen mit der vermuteten Diagnose „Tod durch Asthma bronchiale“ überprüft haben. Die Ergebnisse waren, dass in 85% beziehungsweise 30% Asthma bronchiale die jeweils falsche Diagnose war (Illig 1978; Riße 1990). Demnach scheinen sich falsche Todesscheindiagnosen in den internationalen Asthmamortalitätsstatistiken entscheidend niederzuschlagen. Zude sprechen die oben genannten Beobachtungen dafür, dass es in Deutschland eine Neigung gibt, Asthma bronchiale unangemessen häufig zu diagnostizieren.

Ein sehr großer Hinweis darauf, dass in Deutschland tendenziell öfter die Diagnose Asthma gewählt wird als in anderen westlichen Ländern konnte in einer internationalen Studie gezeigt werden. Exemplarisch konnten mit Hilfe von neun Fällen, die von Ärzten fünf westlicher Länder respiratorischen Erkrankungen zugeordnet werden sollten, nationale Neigungen bezüglich einzelner Diagnosen dargestellt werden (Kelson & Heller 1983). Anhand eines dieser Fälle konnte zudem eine mittelmäßige Korrelation zwischen einer nationalen Tendenz zur Diagnose Asthma bronchiale und der jeweiligen landesspezifischen Asthmamortalitätsrate aufgezeigt werden (Burney 1989b). Dementsprechend verwendeten deutsche Ärzte in der Studie von Kelson und Heller (1983) die Diagnose Asthma am häufigsten im Vergleich zu anderen Nationen und anderen Erkrankungen.

Eine weitere Auffälligkeit, die für die Neigung deutscher Ärzte in überdurchschnittlichem Ausmaß Asthma zu diagnostizieren spricht, ist der i internationalen Vergleich hohe Anteil der Diagnose Asthma bronchiale im Verhältnis zur Gesamtmortalität anderer chronischer Lungenerkrankungen (Tab. 4d+e, Abb. 4a-

e). Im Jahr 1987 waren 24% aller Diagnosen der ICD-Codes 490-496 in Deutschland Asthma bronchiale, dagegen wurden in den Ländern Schweden, Frankreich, den Niederlanden und Neuseeland bei nur durchschnittlich 16% aller Diagnosen der gesammelten chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen Asthma gewählt. Dabei belief sich der Anteil der Diagnose Asthma in den Niederlanden auf nur ungefähr 5%. Lediglich in Schweden war verhältnismäßig häufiger Asthma diagnostiziert worden mit einem Anteil von fast 30%. Dort wird ähnlich wie in Deutschland eine übermäßige Tendenz, die Diagnose Asthma zu wählen, vermutet (Sly 1984).

Im Gegensatz zu Asthma (ICD-Code 493) ist im Jahr 1987 der Anteil der Diagnose „chronischer Verschuß der Atemwege, anderweitig nicht klassifiziert“ (ICD-Code 496) an der Gesamtmortalität der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit einem Anteil von 7,8% sehr gering. Im selben Jahr hatten die vier Vergleichsländer einen durchschnittlichen Anteil von 36%.

Die Diskrepanz zwischen dem großen Ausmaß der Diagnose ICD-Code 493 neben der geringen Wahl des ICD-Codes 496 läßt erkennen, dass es scheinbar Todesfälle gibt, bei denen in manchen Ländern häufiger die Diagnose chronischer Verschuß der Atemwege, anderweitig nicht klassifiziert, gewählt wurde, in Deutschland (und auch in Schweden) eher die Diagnose Asthma bronchiale bevorzugt wurde. Diese Verschiebung zwischen den einzelnen Diagnosegruppen hatten auch schon verschiedene Autoren vermutet (Sears 1991a, NIH 1995). Diese Todesfälle, bei deren Totenscheindiagnosen sich Ärzte unterschiedlich entscheiden, könnten den alten Patienten entsprechen, die entweder lange Zeit an einem Asthma bronchiale gelitten hatten und dann an den Folgen einer im Laufe der Zeit irreversible gewordenen Obstruktion erlegen waren (Peat et al. 1987; Brown et al. 1984), oder es könnte sich um Patienten handeln, die aufgrund der Exposition gegenüber Tabakrauch oder anderen Schadstoffen an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung im engeren Sinne verstorben sind. Dass sowohl letztere als auch Asthmatiker mit einer irreversiblen bronchialen Obstruktion nicht dem ICD-Code 493 zugeordnet werden können, läßt sich aus der Definition des Asthma bronchiale ableiten, nach der die bronchiale Obstruktion des Asthma bronchiale reversibel ist (NIH 1995). Bei Patienten über 60 Jahre, die an Asthma verstorben sind und die für die sehr hohe Asthamortalität Deutschlands verantwortlich sind (Abb 5f-k), liegen sicherlich fast ausschließlich irreversible bronchiale Obstruktionen vor, da bei über 60jährigen der

Anteil der Asthmatiker mit einer Erkrankung, die nach dem 60. Lebensjahr aufgetreten war, nur zwischen 0,5% und 3% liegt. Demnach muß bei einem Großteil der Asthmatodesfälle in Deutschland bei den über 60jährigen, die zudem für den überwiegenden Anteil der Asthmamortalität aller Altersgruppen verantwortlich sind (Tab. 5a, Abb. 5f-k), eine fehlerhafte Totenscheindiagnose vorliegen.

Schlußfolgernd läßt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass lediglich die Asthmamortalitätsstatistiken der 5-34jährigen valide sind und letztere auch nur für epidemiologische Aussagen benutzt werden sollten.

Zur Verbesserung der Validität von Mortalitätsdaten (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im weiteren Sinne) können folgende Veränderungen beitragen:

- Ärzte müssen besser geschult werden hinsichtlich des Diagnosestellens von Todesursachen und Ausfüllens von Totenscheinen (Weeramanthri 1993). Insbesondere bei Ärzten, die außerhalb des Krankenhauses arbeiten scheint hier ein Nachholbedarf vorzuliegen (Sears 1991a). Zudem sollten auch Angestellte von statistischen Ämtern bezüglich des Einordnens zu ICD-Codes besser ausgebildet werden beziehungsweise sollte diese Aufgabe in Zukunft von professionellen Codern übernommen werden. Diese neue Berufsgruppe wird im Zuge des Einführens der DRGs sicherlich zukünftig vermehrt eingesetzt werden.
- Es müßten Register angelegt und archiviert werden, welche die Todesumstände dokumentieren und den Datenschutzrichtlinien gerecht werden, so dass retrospektiv bei besonderen Fragestellungen der Todeshergang nachvollzogen werden kann.

10. Zusammenfassung

In einem Überblick über die internationale Asthmamortalität und die Einflußgrößen auf die Asthmamortalität im internationalen Vergleich wurden die Hintergründe der erhöhten Sterblichkeit an Asthma in Deutschland untersucht.

Im Zentrum steht die Epidemiologie des Asthma bronchiale in Deutschland. Als Vergleichsnationen wurden hauptsächlich Neuseeland, die USA, England/Wales, Frankreich, die Niederlande und gelegentlich andere Nationen gewählt. Die Bewertung der Differenzen der weltweiten Asthmamortalitätsunterschiede unter Berücksichtigung seiner Einflußgrößen geschieht vorwiegend deskriptiv.

Der Asthmatod ist ein relativ seltener Tod. Exemplarisch kann dies anhand der Beobachtungen der Asthma-Poliklinik der Charité in Berlin gezeigt werden. Dort wurden in dem Zeitraum von 1980-1999 nur drei gesicherte Todesfälle und sieben wahrscheinliche Todesfälle durch Asthma bronchiale dokumentiert bei jährlich 3000-4000 Patienten, die von der Spezialklinik betreut werden und die größtenteils an eine fortgeschrittenen Schweregrad der Erkrankung leiden.

Die Asthmamortalität bewegt sich mit großen internationalen Unterschieden seit 1960 zwischen 0,2/100000 Einwohner (Niederlande 1995) und 11,8/100000 Einwohner (Deutschland 1964). Aufmerksamkeit erlangte sie erstmals durch zwei „Epidemien“ in den 60er Jahren in mehreren Ländern und in den 70er Jahren in Neuseeland. Zuvor war die Asthmasterblichkeit weitgehend konstant. Zwischen Ende der 70er Jahre und Anfang der 80er Jahre stieg sie in fast allen industriell entwickelten Ländern an und seit Mitte der 80er Jahre wird nahezu überall ein Abfall der Asthmatodesraten verzeichnet.

Im internationalen Vergleich weist Deutschland zwischen 1965 und 1995 durchgehend die höchste Asthmasterblichkeit bezogen auf alle Altersgruppen mit Werten zwischen 6,8 und 11,8/100 000 Einwohner auf. Eine im Vergleich zu Deutschland etwas geringere Asthmamortalität ist in Neuseeland zu verzeichnen. England/Wales und Frankreich liegen im Mittelfeld. Die USA und die Niederlande haben eine vergleichsweise niedrige Asthmamortalität.

Ein etwas anderes Bild zeigt die weltweite Asthmatodesrate der 5-34jährigen. Hier hat Neuseeland die höchsten Werte von 1967 bis 1993. Danach folgen England/Wales

und Deutschland. Frankreich und die USA wiesen weitgehend niedrigere Todesraten auf. Die Niederlande haben insbesondere seit Mitte der 80er Jahre die niedrigste Asthmamortalität bei den 5-34jährigen Personen.

Noch größer waren die Unterschiede beim direkten Vergleich der Sterblichkeit älterer Bevölkerungsgruppen zwischen den USA, Neuseeland, Deutschland und verschiedenen europäischen Nationen. Deutschland weist in der Altersgruppe der über 60jährigen eine zwischen drei- und sechsfach erhöhte Asthmamortalität gegenüber den anderen Staaten auf.

Nicht nur international sind die Differenzen des Asthma bronchiale groß, sondern auch innerhalb eines Landes gibt es große Unterschiede zwischen einzelnen Regionen, die in Deutschland bis zu Faktor drei reichen. In England/Wales sind die Differenzen bis zu Faktor zwei.

Ähnlich wie beim Asthma bronchiale gibt es auch hinsichtlich aller chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen große internationale Differenzen, jedoch geht eine national erhöhte Gesamt-COPD-Mortalität nur in den seltensten Fällen mit einer erhöhten Asthmamortalität einher. Bezogen auf alle Altersgruppen weist Neuseeland die höchste Sterblichkeit auf, gefolgt von den Niederlanden und Deutschland. Schweden und Frankreich haben eine im Vergleich zu den anderen Nationen bis zweifach erniedrigte Mortalität der gesammelten chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

Sehr unterschiedlich sind auch die Differenzen zwischen den Anteilen der einzelnen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Im Jahr 1987 liegt der Anteil der chronischen Bronchitis in Deutschland und Schweden bei ungefähr 50%, Asthma zwischen 20% und 30%. In Frankreich und Neuseeland hat Asthma einen Anteil von 15%, in den Niederlanden ungefähr 5%. In den letzteren drei Ländern überwiegt dagegen die Diagnose „chronischer Verschluss der Atemwege“ (ICD-Code 496, Version 9) mit einem Anteil um 50%. Im Verlauf der Jahre bis 1995 hat diese Diagnose in allen fünf Ländern durchweg zugenommen, die Diagnose Asthma bronchiale dagegen abgenommen.

Die Ursachen der internationalen Unterschiede der Sterblichkeit an Asthma bronchiale kann man in zwei Kategorien einteilen: auf der einen Seite kann *die wahre Asthmamortalität* verändert sein, andererseits ist aber auch *eine Verfälschung der*

Mortalitätsstatistiken durch Totenscheinfehldiagnosen oder fehlerhafte Einordnung zu ICD-Codes möglich.

Einflußgrößen auf die wahre Asthmamortalität sind insbesondere die Prävalenz, die Therapie, die Gesundheitsversorgung, der sozioökonomische Status und andere weniger bedeutendere Faktoren.

Hinsichtlich der Prävalenz des Asthma bronchiale gibt es weltweit große Unterschiede. In der ISAAC-Studie liegt die Prävalenzrate zwischen 1,5/100 Einwohner (Schweden) und 10/100 Einwohner (USA), in der ECRHS-Studie zwischen 11,9% (Australien) und 3,3% (Deutschland). Die Erkrankungsrate in den Entwicklungs- und Schwellenländern ist sehr viel geringer als jene in den Industrieländern. Deutschland hat im Ergebnis aller aufgeführten Studien eine vergleichsweise geringe Asthmaprävalenzrate i internationalen Vergleich der westlichen Länder. Die Asthmaprävalenz von elf verschiedenen westlichen Nationen wurde in Korrelation zu der Asthmamortalität des jeweiligen Landes gesetzt. Daraus wurde ermittelt, dass ungefähr ein Drittel der landesspezifischen Asthmasterblichkeit der 5-34jährigen durch die Höhe der nationalen Prävalenz an Asthma bestimmt wird.

In vier Studien zum Verordnungsverhalten von Ärzten aus verschiedenen westlichen Ländern in der Asthmathherapie wurden größtenteils sich einander widersprechende Ergebnisse erhoben. Lediglich eine tendenzielle Abneigung deutscher Ärzte und eine verstärkte Verordnungshäufigkeit niederländischer Ärzte bezüglich inhalativer Kortikosteroide konnte ermittelt werden. Vor dem Hintergrund der protektiven Wirkung von inhalativen Steroiden hinsichtlich des Todes an Asthma bronchiale könnte diese Tendenz einen Beitrag geleistet haben für die leicht überdurchschnittliche Asthmamortalität der 5-34jährigen Deutschlands in den 70er und 80er Jahren und für die sehr geringe Asthmasterblichkeit in den Niederlanden.

Dass die Asthmathherapie einen entscheidenden Einfluß auf die Asthmamortalität hat, konnte anhand der epidemieartigen Zunahme von Todesfällen durch Asthma in den 60er und 70er Jahren insbesondere in Neuseeland aber auch in wenigen anderen westlichen Nationen in den 60er Jahren gesehen werden. Diese „Epidemien“ wurden jeweils in Zusammenhang mit der Einnahme teils hochdosierter β_2 -Sympathomimetika und unzureichender Verabreichung von inhalativen Kortikosteroiden gebracht.

Bezüglich der medizinischen Versorgung ist Deutschland vergleichsweise gut ausgestattet, dagegen ist beispielsweise die Gesundheitsversorgung Großbritanniens personell nur nahezu halb so gut besetzt. Die Auswirkung der internationalen Unterschiede in der medizinischen Versorgung auf die Asthmasterblichkeit scheint jedoch marginal zu sein und ist zudem schwer zu bewerten, da es keinen Maßstab für die notwendige personelle medizinische Versorgung für Asthma bronchiale gibt.

Die Asthmasterblichkeit innerhalb sozial schwacher Schichten ist erhöht, doch ist ein meßbarer Einfluß internationaler Unterschiede von Ungleichheiten bei den Anteilen sozial schwacher Schichten auf die nationalen Asthmasterblichkeitsraten nicht zu erkennen.

Der Beitrag von Salzkonsum, Ernährungszusätzen und Höhenlage an der Asthmamortalität ist bisher noch nicht ausreichend geklärt, wahrscheinlich aber eher vernachlässigenswert. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen den internationalen Asthmasterblichkeitsunterschieden und der Exposition gegenüber Tabakrauch beziehungsweise Luftverschmutzung festgestellt werden.

Zu einer Verfälschung der Asthmamortalitätsstatistiken kann es durch Fehldiagnosen in Totenscheinen und durch fehlerhaftes Einordnen zu ICD-Codes von Angestellten der nationalen statistischen Ämter kommen. Letzteres hat eher einen geringen Beitrag an der Verfälschung von Asthmamortalitätsstatistiken.

Der Anteil an fehlerhaften Totenscheindiagnosen hinsichtlich der Todesursache Asthma bronchiale ist in Anlehnung an Resultate von elf verschiedenen Studien, welche die Totenscheindiagnosen retrospektiv in verschiedenen Regionen der Welt überprüft haben, sehr groß. Der höchste gemessene falsch positive Wert, ermittelt in England/Wales, belief sich auf 71%, der größte falsch negative Wert wurde in den USA gemessen und betrug 58,5%. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in Korrelation zu den jeweiligen landesspezifischen Asthmamortalitätsraten gesetzt. Das Resultat war, dass nahezu ein Drittel der internationalen Asthmamortalitätsraten bezogen auf alle Altersgruppen von der Qualität der Totenscheindiagnosen bestimmt werden.

Aufgrund der strengen Datenschutzrichtlinien gab es in Deutschland keine größer angelegten retrospektiven Totenscheinbegutachtungen. Zwei Studien, welche die Richtigkeit der Hauptdiagnose „Tod durch Asthma“ bei 23 beziehungsweise 10 Fällen

untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass 85% beziehungsweise 30% falsch positive Diagnosen Asthma bronchiale gestellt wurden.

Anhand einer Studie, in der Ärzte aus fünf westlichen Ländern neun verschiedene Fälle chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen im weiteren Sinne zuordnen sollten, konnte gesehen werden, dass deutsche Ärzte häufiger als Kollegen aus anderen Ländern Asthma diagnostizierten und auch die Diagnose Asthma von deutschen Ärzten öfter als alle anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen benutzt wurden. Zudem konnte an einem dieser neun Fälle exemplarisch gezeigt werden, dass eine mittelmäßige Korrelation zwischen der landesspezifischen ärztlichen Neigung Asthma zu diagnostizieren und der jeweiligen Asthmamortalität des Landes besteht.

Die Affinität deutscher Ärzte zur Diagnose Asthma zeigt sich insbesondere bei den über 60jährigen, die in den Asthmamortalitätsstatistiken den Großteil der Asthmasterblichkeit Deutschlands ausmachen. Bei der Bewertung dieser Tatsache muß berücksichtigt werden, dass der Anteil der neu aufgetretenen Asthmaerkrankungen bei den über 60jährigen zwischen 0,5% und 3% liegt und dass sich im Laufe einer Asthmaerkrankung zunehmend eine irreversible Komponente ausbildet in Abhängigkeit von Dauer und Schwere der Erkrankung. Dementsprechend muß davon ausgegangen werden, dass der überwiegende Teil der Verstorbenen in dieser Altersgruppe, die unter der Todesdiagnosen Asthma bronchiale (ICD-Code 493, Version 9) eingeordnet wurden, eigentlich hätte der Diagnose „chronischer Verschluss der Atemwege, anderweitig nicht klassifiziert“ (ICD-Code 496) zugeordnet werden müssen.

Zur Vermeidung der Verfälschung der internationalen Asthmamortalitätsstatistiken durch fehlerhafte Totenscheine sollten zukünftig die Asthmasterblichkeitsraten der 5-34jährigen gewählt werden, da nach dem Ergebnis verschiedener Studien in dieser Altersgruppe die Totenscheindiagnosen in nahezu 100% richtig bescheinigt worden sind. Zudem sollten zur Verbesserung der Validität der Mortalitätsdaten Ärzte besser geschult werden hinsichtlich des Diagnostizierens von Todesursachen und des Ausfüllens von Totenscheinen. Weiterhin sollten Register angelegt und archiviert werden, welche die Todesumstände unter Berücksichtigung der Datenschutzrichtlinien dokumentieren.

11. Literaturverzeichnis

American Thoracic Society : Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1), 225-244

Arrundale J., S.K. Cole: Death certification and mortality statistics. *Health bulletin* 1991; 49/1, 82-90

Barnes P.J.: Effects of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141, 162-165

Barger L., W.M. Vollmer, R.W. Felt, A.S. Buist : Further investigation into recent increase in asthma death rates: a review of 41 asthma deaths in Oregon in 1982. *Ann Allergy* 1988; 60, 31-38

Barnes P.J., I.W. Rodger, N.C. Thomson : Pathogenesis of asthma. In: *Asthma, basic mechanisms and clinical management* . Academic press. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto. 1992, 391-411

Battle R.M., R.E. Anderson, C.R. Key, R.B. Hill: Factors influencing discrepancies between pre- and postmortem diagnoses. *Lab Invest* 1985; 52, 5A-6A (abstract)

Benatar S.R.: Fatal asthma. *N Engl J Med* 1986; 314(7), 423-429

Berrill W.T.: Is the death rate from asthma exaggerated? Evidence from West Cumbria. *BMJ* 1993; 306, 193-194

- Berrill W.T.: Death certification in asthma is inaccurate. *BMJ* 1997; 315, 1013
- Boushey H.A., H.T. Holtzman, J.R. Sheller, J.A. Nadel: Bronchial reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121, 389-412
- Bousquet J, F. Hatton, P. Godard, F.B. Michel: Asthma mortality in France. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80, 389-394
- Brewster C.E.P., P.H. Howarth, R. Djukanovic, J. Wilson, S.t. Holgate, W.R. Roche : Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma . *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3, 507-511
- British thoracic association: Death from asthma in two regions of England. *Br Med J* 1982; 285, 1251-5
- Britton J.R., I. Pavord, K. Richards, A. Knox, A. Wisniewski, S. Weiss, A.E. Tattersfield: Dietary sodium intake and the risk of airway hyperreactivity in a random adult population. *Thora* 1994; 49, 875-880
- Britton M.: Diagnostic errors discovered at autopsy. *Acta Med Scand* 1974; 196, 203-210
- Broder I., P.P. Barlow, R.J.M. Horton: The epidemiology of asthma and hay fever in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy* 1962; 33, 513
- Broedel F. : Die Entwicklung allergischer Erkrankungen am Beispiel des kindlichen Asthma bronchiale in den letzten Jahren. Diplomarbeit FB Gesundheitswissenschaften Universität Bielefeld, Bielefeld 1992, 110

Bronnimann S., B. Burrows: A prospective study of the natural history of asthma. *Chest* 1986; 90, 480

Brown C.A., I.K. Crombie, H. Tunstall-Pedoe: Failure of cigarette smoking to explain international differences in mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48, 134-139

Brown P.J., H.W. Greville, K.E. Finucane: Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thora* 1984; 39, 131-136

BTA Subcommittee: Accuracy of death certificates in bronchial asthma. *Thora* 1984; 39, 505-509

Bulla A., K.L. Hitze: Acute respiratory infections: a review. *Bull WHO* 1978; 56, 481-498

Burgess C., R. Beasley, N. Pearce, J. Crane: The role of fenoterol in the second epidemic of asthma deaths in New Zealand. *Allergo J* 1992; 10, 4-11

Burgess C., N. Pearce, R. Thiruchelvam, R. Wilkinson, C. Linaker, K. Woodman, J. Crane, R. Beasley: Prescribed drug therapy and near-fatal asthma attacks. *Eur Respir J* 1994; 7, 498-503

Burney P.G.J.: Asthma mortality in England and Wales: Evidence for a further increase, 1974-84. *Lancet* 1986; August 9, 323-26

Burney P.G.J.: Asthma mortality: England and Wales. *J Allergy Clin Immunol* 1987a; 80, 379-382

Burney P.G.J.: A diet rich in sodium may potentiate asthma – epidemiologic evidence for an new hypothesis. *Chest* 1987b; 91(6), 143S-148S

Burney P.G.J.: Asthma mortality. *Eur Respir Dis* 1989a; 2(7), 677-678

Burney P.G.J.: The effect of death certification practice on recorded national asthma mortality rates. *Rev Epidem et Sante Prbl* 1989b; 37, 385-389

Burney P.G.J., J.R. Britton, S. Chinn, A.E. Tattersfield, H.S. Platt, A.O. Papacosta, M.C. Kelson. Response to inhaled histamine and 24 hour sodium excretion. *BMJ* 1986; 292, 1483-1486

Burney P.G.J., J.E. Neild, C.H.C. Twort, S. Chinn, T.D. Jones, W.D. Mitchell et al.: Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. *Thora* 1989; 44, 36-41

Burney P.G.J., C. Luczynska, S. Chinn, D. Jarvis : The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7, 954-960

Burr M.L., T.J. Charles, K. Roy, A. Seaton: Asthma in the elderly: an epidemiological survey. *Br Med J* 1979; 1, 1041-1044

Burrow S.: The postmortem examination. Scientific necessity or folly? *JAMA* 1975; 233, 441-443

Burrows B., J.W. Bloom, G.A. Traver, M.G. Cline: The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317, 1309-1314

Burrows B.: Differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97, 16-18S

- Burrows B., M. Lebowitz, R.A. Barbee, M.G. Cline: Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88, 870
- Busse W.W. et al.: The role of respiratory infections in asthma. In: Holgate S.T. et al. (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment* . London, Academic Press 1993; 26, 345-352
- Busuttill A., I.W. Kemp, M.A. Heasman: The accuracy of medical certificates of cause of death. *Hlth Bull* 1981; 39, 146-152
- Cameron H.M., E. Mc Googan : A prospective study of 1152 hospital autopsies: 1. Inaccuracies in death certification. *J Pathol* 1981; 133, 273-283
- Campbell D.A., G. McLennan, J.R. Coates, P.A. Frith, P.A. Gluyas, K.M. Latimer, A.J. Martin, D.M. Roder, R.E. Ruffin, P.M. Yellowlees: Accuracy of asthma statistics from death certificates in South Australia. *Med J Aust* 1992; 156, 860-863
- Campbell M.J., G.R. Cogman, S.L. Johnstone, S.T. Holgate : Age specific seasonality and trends in asthma mortality in England and Wales 1983-1992. *BMJ* 1997; 314, 1439-1441
- Carey O.J., C. Locke, J.B. Cookson: Effect of alterations of dietary sodium on severity of asthma in men. *Thora* 1993; 48, 714-718
- Carrasco E.: Epidemiologic aspects of asthma in Latin America. *Chest* 1987; 91, 93S-97S

Carswell F.: Thirty deaths from asthma. Arch Dis Child 1985; 60, 25-28

Charpin D., J.P. Kleisbauer, J. Fondarai, A. Viala, F. Gourzo . Arch Environ Health 1988a; 43, 22

Charpin D., J.P. Kleisbauer, A. Lanteaume et al .: Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. Chest 1988b; 93, 758-761

Cookson J.B.: Prevalence rates of asthma in developing countries and their comparison with those in Europe and North America. Chest 1987; 91, 97S-103S

Cookson W.O.C., J.M. Hopkin: Lancet 1988; 86

Cooreman J., T.J. Thom, M.W. Higgins: Mortality from chronic obstructive pulmonary diseases and asthma in France, 1969-1983. Chest 1990; 97, 213-219

Corrigan C.J., A.B. Kay: T-Lymphocytes. In: Barnes P.J., Rodger I.W., Thomson N.C.: Asthma, basic mechanisms and clinical management . Academic press. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto. 1992, 124-41

Cote T.R., D.F. Stroup, D.M. Dwyer, J.M. Horan, D.E. Peterson : Chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993; 103, 1194-1197

Crane J., N. Pearce, A. Flatt, C. Burgess, R. Jackson, T. Kwong, M. Ball, R. Beasley: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-1983: case-control study. Lancet 1989a; April 29, 917-922

Crane J., C. Burgess, R. Beasley: Cardiovascular and hypokalemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol and isoprenaline. Thora 1989b; 44, 136

Crofton J., A. Douglas: Respiratory diseases. Oxford: Blackwell, 1975

Derrick E.H.: The significance of the age of onset of asthma. Med J Aust 1971; 1, 1317

Deuchert M., F. Petermann, W. Petro: Kortison-Angst von Ärzten und Patienten. Münch med Wschr 1996; 138/25, 440-444

Devereux G., J.R. Beach, C. Bromly, A.J. Avery, S.M. Taghi Ayatollahi, S.M. Williams, S.C. Stenton, S.J. Bourke, D.J. Hendrick: Effect of dietary sodium on airways responsiveness and its importance in the epidemiology of asthma: an evaluation in three areas of northern England. Thora 1995; 50, 941-947

Djukanovic R., U.R. Roche, J.W. Wilson: Mucosal inflammation in asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 142, 434-457

DLBA (Deutsche Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen): Empfehlungen für ein Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 1984; 109, 392-5

DLBA (Deutsche Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen): Empfehlungen für ein Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 1988; 113, 1609-1612

Duffy D.L., N.G. Martin, D. Battistutta et al.: Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. Am Rev Respir Dis 1990; 142, 1351-1358

Eason J., H.L.J. Markowe: Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames region. Br Med J 1987; 294, 1255-1258

Edford-Lubs M.: Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26, 249-85

Editorial: Asthma and death. *N Z Med J* 1981; 93, 299-300

ECRHS: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9, 687-695

Engel L.W., J.A. Stauchen, L. Chiazzese, M. Heid: Accuracy of death certification in an autopsied population with specific attention to malignant neoplasms and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1980; 111, 99-112

Ernst P., Demissie K., Joseph L., Locher U., Becklake M.R.: Socioeconomic status and indicators of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152, 570-572

Evans R., Mullally D., Wilson R.W., Gergen P.J., Rosenberg H.M., Grauman J.S., Chevarley F.M., Feinleib M.: National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. *Chest* 1987; 91(6), 65S-74S

Fabbri L.M., A. Ciaccia, M. Saetta, C.E. Mapp, P. Maestrelli : Pathophysiology of occupational asthma. 50th anniversary meeting of the American Academy of Allergy and Immunology. Chicago 1993, 103-134

Farebrother M.J.B., M.C. Kelson, R.F. Heller : Death certification of farmer's lung and chronic airway diseases in different countries of the EEC . *Br J Dis Chest* 1985; 79, 352-360

Ford R.M.: Aetiology of asthma. A review of 11551 cases (1958-1968) . *Med J Aust* 1969; 1, 628

Friederici H.H.R., M. Sebastian: Autopsies in a modern teaching hospital . Arch Pathol
1984; 108, 518-521

Garrett J., J. Kolbe, G. Richards, T. Whitlock, H. Rea : Major reduction in asthma
morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand: what
lessons have been learned? Thora 1995; 50, 303-311

Geller S.A.: To see or not to see: The status of the autopsy at the Mount Sinai Medical
Center. Mt Sinai J Med 1979; 46, 33-38

Gerling I., O. Pribilla, C. Volkamer: Der plötzlich unerwartete Tod bei Asthmatikern .
Pädiat Prax 1991; 42, 23-30

Gregg I.: Epidemiological aspects. In: Clark T.J.H., Goodfrey S. eds. Asthma. London:
Chapman Hall 1983, 242- 284

Gregg I.: Epidemiological research in asthma: the need for a broad perspective . Clin
Allergy 1986; 16, 17-23

Guite H.F., P.G.J. Burney: Accuracy of recording of deaths from asthma in the UK: the
false negative rate. Thora 1996; 51, 924-928

Gwynne J.F.: The unreliability of death certificates. NZ Med J 1974; 80, 336

Habbick B., M.J. Baker, M. McNutt, D.W. Crockcroft : Recent trends in the use of
inhaled β 2-adrenergic agonists and inhaled corticosteroids in Saskatchewan .
Can Med Assoc J 1995; 153(10), 1437-1443

- Halfon N., Newacheck P.W.: Childhood asthma and poverty: differential impacts and utilization of health services. *Pediatrics* 1993; 91, 56-61
- Hardt H. von der: Asthma bronchiale. In: Betke K., W. Künzer, J. Schaub: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Thieme. Stuttgart, New York. 1991: 785-791
- Hartveit F.: Clinical and post-mortem assessment of the cause of death. *J Pathol* 1977; 123, 193-210
- Higgins B.G., J.R. Britton: Geographical and social class effects on asthma mortality in England and Wales. *Resp Med* 1995; 89, 341-346
- Höltmann B.J. : Asthma-Mortalität: Nur ein Problem in Neuseeland? *Atemw-Lungenerkrkh* 1995; 21(10), 530-535
- Holler J.W., N.P. de Morgan: A retrospective study of 200 post-mortem examinations. *J Med Educ* 1970; 45, 168-170
- Huber H.L., K.K. Koessler: The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922; 30, 689-760
- Hughes J.A., D.C.S. Hutchinson, D. Bellamy, D.E. Dowd, K.C. Ryan, P. Hugh-Jones: The influence of cigarette smoking and its withdrawal on the annual change of lung function in pulmonary emphysema. *Q J Med* 1982; 51, 115-124
- Hunt L.W., M.D. Silverstein, C.E. Reed, E.J. O'Connell, W.M. O'Fallon, J.W. Yunginger: Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthmatic patients. *JAMA* 1993; 269, 1947-1952

Illig H.: Asthmatod oder Tod bei Asthma? Med Klin 1978; 73(10),357-360

ISAAC: Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998; 12, 315-335

Jackson M.D., M.R. Sears, R Beaglehole, H.H. Rea : International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. Chest 1988; 94: 914-919

Janson C., S. Chinn, D. Jarvis, P. Burney: Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1997; 10, 1795-1802

Janson C., S. Chinn, D. Jarvis, P. Burney: Individual use of antiasthmatic drugs in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1998; 12, 557-563

Javaid A., M.J. Cushley, M.F. Bone: Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. BMJ 1988; 297, 454

Johnson A.J., Nunn A.J., Somner A.R., Stableforth D.E., Stewart C.J.: Circumstances of death from asthma. Br Med J 1984; 288, 1870-72

Kaliner M.A.: Asthma deaths – a social or medical problem? JAMA 1993; 269 (15), 1994-1995

Kang B .: Study on cockroach antigen as a probable causative agent in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1976; 58, 357-365

- Kanner R.E., A.D. Renzetti, M.R. Klauber, C.B. Smith, C.A. Golden : Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases . Am J Med 1979; 67, 44-50
- Keating G., E.A. Mitchell, R. Jackson, R. Beaglehole, H.H. Rea : Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia, and the United Kingdom, 1975-81 . Br Med J 1984; 289, 348-351
- Kelson M.C., R.F. Heller: The effect of death certification and coding practices on observed differences in respiratory disease mortality in 8 E.E.C. countries . Rev Epidem et Sante Publ 1983; 31, 423-432
- Kerrebijn K.F., E.E.M. van Essen-Zandvliet, H.J. Neijens: Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1987; 79, 653-659
- Kerstjens A.M. et al.: A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease . N Engl J Med 1992; 327(20), 1413-1419
- Khot A., R. Burn: Seasonal variation and time trends of deaths from asthma in England and Wales 1960-1982. Br Med J 1984; 289, 233-234
- Kinnula V., T. Nurmela, K. Liipo, E. Tala, E. Huhti: Fatal asthma in two regions of Finland. Ann Clin Res 1988; 20, 189-194
- Kircher T., J. Nelson, H. Burdo: The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. N Engl J Med 1985; 313, 1263-1269

Kunkel G .: Epidemiologische Aspekte allergischer Atemwegserkrankungen .
Versicherungsmedizin 1994; 46 (5), 161-163

Kunst A.E., J.J.M. Geurts, J. van den Berg : International variation in socioeconomic inequalities in self reported health. J Epid Comm Health 1995; 49, 117-123

Kushinsky G. et al.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie , 11. Aufl. Thieme Verlag,
Stuttgart-New York 1987

Lagerlov P., C.C.M. Veninga, M. Muskova, E. Hummers-Pradier, C. Stalsby Lundborg,
M. Andrew, F.M. Haaijer-Ruskamp: Asthma management in five European
countries: doctors knowledge, attitudes and prescribing behaviour . Eur respir J
2000; 15, 25-29

Laissue J.-A., H.J. Altermatt, B. Zurcher, B. Truniger, J.-O. Gebbers : Bedeutung der
Autopsie. Fortlaufende internistische Wertung von Autopsieergebnissen.
Schweiz med Wochenschr 1986; 116, 130-134

Lanes S.F., A.M. Walker: Do pressurized bronchodilator aerosols cause death among
asthmatics? J Epide 1987; 125, 755-760

Lanes S.F., B. Birmann, D. Raiford, A.M. Walker: International trends in sales of
inhaled fenoterol, all inhaled β -agonists and asthma mortality 1970-1992 . J Clin
Epid 1997; 50, 321-328

Lanier B.: Who is dying of asthma and why? J Ped 1989; 115(5,2), 838-840

Lebowitz M.D., R.J. Knudson, B. Burrows: Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases. I. Methodology and prevalence of diseases . Am J Epidemiol 1975; 102, 137

Leeder S.R., Corkhill R.T., Irwig L.M., Holland W.W. : Influence of family factors on asthma and wheezing during the first five years of life . British Journal of Preventive and Social Medicine 1976; 30, 213-218

Leynadier F., M.D. Pujade-Lauraine, G. Cornaille, J. Dry : Death after cromoglycate. Allergy 1985; 40, 540-541

Lieberman D., D. Heimer: Effect of dietary sodium on the severity of bronchial asthma. Thora 1992; 47, 360-363

Lindsjö M., G. Boman, B. Lindström, K. Strandberg, B.E. Wihol : Post-mortem concentrations of salbutamol, terbutaline and theophylline in asthma patients . Eur J Respir Dis 1987; 71, 2-9

Littlejohns P., Macdonald L.D. : The relationship between severe asthma and social class. Resp Med 1993; 87, 139-143

Longo G., R. Strinati, F. Poli, F. Fumi: Amer J Dis Child 1987; 141, 331

Mackenbach J.P., W.M.J. van Duyn, M.C. Kelson : Certification and coding of two underlying causes of death in the Netherlands and other countries of the European Community. J Epidemiol Comm Health 1987; 41, 156-160

Manian P.: Genetics of asthma: a review . Chest 1997; 112, 1397-1408

- Marder D., P. Targonski, P. Orris, V. Persky, W. Addington : Effect of racial and socioeconomic factors on asthma mortality in Chicago . Chest 1992; 101, 426S-429S
- Marsh D., S.H. Hsu, M. Roebber, E. Ehrlich-Kautzky, S.R. Freidhoff, D.A. Meyers, M. K. Pollared, W.B. Bias: J Exp Med 1982; 155, 1439
- Martinez F. D., Cline M., Burrows B. : Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics 1992; 89, 21-26
- Melia R.J.W., A.V. Swan: International trends in mortality rates for bronchitis, emphysema and asthma during the period 1971-1980 . Wld hlth statist quart. 1986; 39, 206-217
- Metcalf N.F., W.K. Metcalf, D.J. Moffatt: Early introduction to pathology. Lancet 1971; *ii*, 1099
- Mitchell E.A.: Increasing prevalence of asthma in children. N Z Med J 1983; 96, 463
- Mitchell E.A., A.W. Stewart, P.K. Pattemore, M.I. Asher, A.C. Harrison, H.H. Rea : Socioeconomic status in childhood asthma. Int J Epidemiol 1989; 18, 888-890
- Model D.: Preventable factors and death certification in death due to asthma . Resp Med 1995; 89, 21-25
- Morton N.E.: Statistical considerations for genetic analysis of atopy and asthma . In: Meyers D.A., S.B. Liggett, eds. The genetics of asthma . New York: Marcel Dekker. 1996, 367-378

Myhill-Jones B.J.: Asthma deaths and smoking. N Z Med J 1985; 98, 67-68

NIH (National Institutes of Health): NHLBI/WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention . National Institutes of Health 1995; Publication Number 95-3659

Nieminen M.M., J. Kaprio, M. Koskenvuo: A population based study of bronchial asthma in twin pairs. Chest 1991; 100, 71-75

Niggemann B.: Nehmen Todesfälle durch Asthma bronchiale zu? Atemw Lungenkrkh 1991; 17 (9), 435-452

Nolte D.: Prax Pneumol, 1974; 28, 144

Oberbeck D., W. Janssen, C. Petersen : Der Tod am Asthma bronchiale . Versicherungsmedizin 1993; 45 (2), 58-63

OECD: Vergleichende Analyse der Gesundheitssysteme der 29 OECD-Mitgliedsländer . OECD-Gesundheitsdaten 1997

Ormerod L.P., Stableforth D.E.: Asthma mortality in Birmingham 1975-7: 53 death . Br Med J 1980, 687-90

Osler W.: The principles and practice of medicine. 4th ed. Edinburgh: Pentland 1901

Otto H.: Morphologie des Asthmas. Med Klin 1972; 67, 625-628

- Pattemore P.K., M.I. Asher, A.C. Harrison, E.A. Mitchell, H.H. Rea, A.W. Stewart :
Ethnic differences in prevalence of asthma symptoms and bronchial
hyperresponsiveness in New Zealand school children. *Thora* 1989; *44*, 168-176
- Pearce N. et al.: Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia,
England, Germany and New Zealand: an international comparison using the
ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993; *6*, 1455-1461
- Peat J.K., A.J. Woolcock, S.R. Leeder, R.B. Blackburn: Asthma and bronchitis in
Sydney schoolchildren. II. The effect of social factors and smoking on
prevalence. *Am J Epidemiol* 1980; *111*: 728-735
- Peat J.K., A.J. Woolcock, K. Cullen: Rate of decline of lung function in subjects with
asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; *70*, 171-179
- Petty L: Definitions, causes, course, and prognosis of chronic obstructive pulmonary
disease. *Respiratory Care Clinics of North America* 1998; *September*, 345-358
- Polson C.J., T.K. Marshall: *The disposal of the dead* . 3rd ed. London: English
Universities Press, 1975
- Poulter L.W., C. Power, C. Burke: The relationship between bronchial
immunopathology and hyperresponsiveness in asthma . *Eur J Respir Dis*. 1990;
3, 792-799
- Pride N.B., P. Vermeire, L. Allegra: Diagnostic labels applied to model case histories of
chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11 North American
and Western European Countries. *Eur Resp J* 1989; *2*, 702-709

Puxty J.A.H., M.A. Horan, R.A. Fox: Necropsies in the elderly. *Lancet* 1983; *i*, 1262-1264

Rea H.H., R. Scragg, R. Jackson, R. Beaglehole, J. Fenwick, D.C. Sutherland: A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; *41*, 833-839

Rea H.R. et al.: Lessons from the national asthma mortality study: circumstances surrounding death. *N Z Med J* 1987; *100*, 10-13

Reid D.W.E.C., V.J. Hendrick, T.C. Aitken, W.T. Berrill, S.C. Stenton, D.J. Hendrick: Age-dependent inaccuracy of asthma death certification in Northern England, 1991-1992. *Eur Respir J* 1998; *12*, 1079-1083

Riedler J., M. Brandauer: Langzeiteinfluß von topischem Steroid und Cromoglykat auf den Verlauf der bronchialen Hyperreaktivität beim Asthma bronchiale des Kindes. *Atemw Lungenkrkh* 1991; *17(9)*, 453-457

Riße M., A. Klöppel, G. Weiler: Todesursache im Asthma-Anfall bei Selbstmedikation mit Dosier-Aerosolen. *DMW* 1990; 115. Jg, Nr. 30, 1165

RKI: Die Gesundheit der Deutschen. Robert-Koch-Institut-Hefte 1995; Ausgabe 7, 57-70

Robin E.D.: Death form bronchial asthma. *Chest* 1988; *93*, 614-618

Roche W.R., R. Beasley, J.H. Williams, S.T. Holgate: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989;*i*, 520-24

- Rosenstreich D.L., Eggleston E., Kattan M., Beker D., Slyvon R.G., Gergen P., Mitchell H., McNiff-Mortimer K., Lynn H., Ownby D., Malveaux F. : The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergin in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336(19), 1356-1363
- Ruggieri F., M. Hindle: Diagnosis and treatment of asthma across Europe. *Eur Respir J* 1989; 2, Suppl. 6, 536s-539s
- Sandford A., T. Weir, P. Paré: The Genetics of Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153, 1749-1765
- Sandritter W., M. Staendinger, H. Dresler : Autopsy and clinical diagnosis . *Path Res Pract* 1980; 168, 107-114
- Schoen F.J.: Cardiac pathology in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80, 419-423
- Schottenfeld D., M. Eaton, S.C. Sommers, D.R. Alonso, C. Wilkinson: The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *Bull N Y Acad Med* 1982; 58, 778-794
- Schultze-Werninghaus G.: Medikamentöse Dauertherapie bei Asthma bronchiale: neue Richtlinien. *Allergo* 1992a; Vol. 1, 22-25
- Schultze-Werninghaus G .: Sind β 2-adrenerge Dosieraerosole gefährlich? *Allergo* 1992b; 1, 1-3
- Scottolini A.G., S.R. Weinstein: The autopsy in clinical quality control . *JAMA* 1983; 240, 1192-1194

- Sears M.R.: Asthma in New Zealand: some answers, more questions . N Z Med J. 1988a, 101, 598-600
- Sears M.R.: Increasing asthma mortality - Fact or artifact? J Allergy Clin I 1988b; 82 (6), 957-960
- Sears M.R.: Worldwide trends in asthma mortality. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991a; 66, 79-83
- Sears M.R.: International trends in asthma mortality . Allergy Proc.1991b; 12(3), 155-158
- Sears M.R., H.H. Rea, R. Beaglehole, A.J.D. Gillies, P.E. Holst, T.V. O'Donnell, R.P.G. Rothwell, D.C. Sutherland: Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. N Z Med J 1985; 98, 271-275
- Sears M.R., H.H. Rea, R.P.G. Rothwell, T.V. O'Donnell, P.E. Holst, A.J.D. Gillies, R. Beaglehole: Asthma mortality: comparison between New Zealand and England . Br Med J 1986a; 293, 1342-1345
- Sears M.R., H.H. Rea, G. de Boer, R. Beaglehole, A.J.D. Gillies, P.E. Holst, T.V. O'Donnell, R.P.G. Rothwell: Accuracy of certification of deaths due to asthma . Am J Epidemiol 1986b; 124, 1004-1011
- Sears M.R., H.H. Rea, J. Fenwick, A.J.D. Gillies, P.E. Holst, T.V. O'Donnell, R.P.G. Rothwell: 75 Death in asthmatics prescribed home nebulisers . Br Med J 1987; 294, 477-480
- Sears M.R. et al.: Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma . Lancet 1990; 336, 1391-1396

Siegel S.C.: History of asthma deaths from antiquity. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80, 458-462

Sly R.M.: Increases in deaths from asthma. *Ann Allergy* 1984; 53, 20-25

Sly R.M.: Mortality from asthma in children 1979-1984. *Ann Allergy* 1988; 60, 433-443

Sly R.M.: Changing asthma mortality and sales of inhaled bronchodilators and anti-asthmatic drugs. *Ann Allergy* 1994; 73, 439-443

Sly R.M., R. O'Donnel: Lack of effect of geographic elevation on mortality from asthma. *Ann Allergy* 1989; 63, 495-497

Smyth E.T., S.C. Wright, A.E. Evans, D.G. Sinnamon, J. MacMahon : Death from airways obstruction: accuracy of certification in Northern Ireland. *Thora* 1996; 51, 293-297

Speizer F.E.: Historical perspectives: The epidemic of asthma deaths in the United Kingdom in the 1960s. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80,368-372

Spitzer W.O. et al.: The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326, 501-506

Stableforth D.E.: Asthma deaths in the United Kingdom. *N Eng Reg Allergy Proc* 1986; 7, 435-438

Stehbens W.E. : Epidemiologische Bewertung der Zu- und Abnahme der koronaren Herzkrankheit. *The Lancet - Dtsch. Ausgabe* 1987 – Vol. 1, Nr. 6, 497-503

- Stolley P.D.: Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972; *105*, 883-890
- Stolley P.D., Schinnar R. : Association between asthma mortality and isoproterenol: a review. *Prev Med* 1978; *7*, 519-538
- Suissa S., P. Ernst, J.-F. Boivin, R.I Horwitz, B. Habbick, D. Cockroft, L. Blais, M McNutt, A.S. Buist, W.O. Spitzer: A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists . *Am J Respir Crit Care Med* 1994; *149*, 604-610
- Sutherland D.: Asthmatod: wer steht unter Risiko? *Respiratory News Bulletin* 1988; *30* (2), 9
- Tabak C., E.J.M. Feskens, D. Heederik, D. Kromhout, A. Menotti, H.W. Blackburn: Fruit and fish consumption: a possible explanation for population differences in COPD mortality (The seven countries study). *Eur J Clin Nutr* 1998; *52*, 819-825
- Tabb W.C., J.L. Guerrant: Life-threatening asthma. *J Allergy* 1968; *42*, 249-260
- Thom T.J.: International comparison in COPD mortality. *Am Rev Resp Dis* 1989; *140*, S27-S34
- Thurlbeck W.M.: Accuracy of clinical diagnosis in a Canadian teaching hospital . *Can Med Assoc J* 1981; *125*, 443-447
- Traver G.A., M.G. Cline, B. Burrows: Asthma in the elderly. *J Asthma* 1993; *30*(2), 81-91

Van Niekerk C.H., E.G. Weinberg, S.C. Shore, H.de V. Heese, D.J. van Schalkwyk :
Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children .
Clin Allergy 1979; 9, 319-324

Von Mutius E. et al.: Prevalence of asthma and allergic disorders among children in
united Germany: a descriptive comparison. Br Med J 1992; 305, 1395-1399

Van Schayck C.P. et al. : Increased bronchial hyperresponsiveness after inhaling
salbutamol during 1 year is not caused by subsensitization to salbutamol . J
Allergy Clin Immunol 1990; 86, 792-800

Van Schayck C.P., E. Dompeling, C.L.A. van Herwaarden: Bronchodilator treatment in
moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or demand. A randomized
controlled trial. Br Med J 1991; 303, 1426-1431

Vermeire P.: Differences in asthma management around the world . Eur Respir Rev
1994a; 4: 21, 279-281

Vermeire P.: European trends in inhalation therapy. Eur Respir Rev 1994b; 4:18, 89-91

Vermeire P.A., W.M. Wittesaele, E. Janssens, W.A. De Backer: European Audit of
Asthma Therapy. Chest 1986; 90/5,58S-61S

Waldron H.A., L. Vickerstaff: Necropsy rates in the United Birmingham Hospitals. Br
Med J 1975; *ii*, 326-328

Wardlaw A.J.: The role of air pollution in asthma. Clin Exp Allergy 1993; 23, 81-96

Weeramanthri T.S.: Death certification needs urgent overhaul . BMJ 1993; 306, 1539-1540

Weiss K.B., D.K. Wagener: Asthma surveillance in the United States – a review of current trends and knowledge gaps. Chest 1990; 98, S179-S184

Weiss K.B., P.J. Gergen, D.K. Wagener : Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality . Annu Rev Publ Health 1993; 14, 491-513

Weiss S.T., D. Sparrow, G.T. O'Connor : The interrelationship among allergy, airway responsiveness and asthma. J Asthma 1993; 30 (5), 329-349

Weitzman M., Gortmaker S., Sobol A.: Racial, social and environmental risks for childhood asthma . American Journal of Diseases of Children 1990; 144, 1189-1194

Wettengel R. et al .: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zu Asthmanagement bei Erwachsenen und bei Kindern . Medizinische Klinik 1994; 89, 2-12

Whallet E., J. Ayres : Labelling shift from acute bronchitis may be contributing to the recent rise in asthma mortality in the 5-34 age group. Respir Med 1993; 87, 183-186

WHO: Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death, 9th revision. Geneva 1977

Wichert P. von: Asthma bronchiale. In: Siegenthaler W: Lehrbuch der Inneren Medizin. Thieme. Stuttgart, New York. 1992: 230-242

Wießmann K.-J.: Kommentar zu: Der plötzlich unerwartete Tod bei Asthmatikern .
Pädiat Prax 1991; 42, 23-30

Wissow L.S., Gittelsohn A.M., Szklo B., Starfield B., Mussman M .: Poverty, race and
hospitalization for childhood asthma. Am J Public Health 1988; 78, 777-782

Wjst M.: Epidemiologie von Asthma im Kindesalter im internationalen Vergleich.
Allergologie 1996; 19(5), 234-243

Wong C.S. et al.: Bronchodilator, cardiovascular and hypokalaemic effects of fenoterol,
salbutamol and terbutaline in asthma. Lancet 1990; 336, 1396-1399

Woolcock A.J.: Worldwide differences in asthma prevalence and mortality . Chest 1986;
90 (5), 40S-45S

Woolcock A.J.: Learning from asthma deaths. BMJ 1997; 314, 1427-1428

Wright S.C., A.E. Evans, D.G. Sinnamon, J. MacMahon : Asthma mortality and death
certification in Northern Ireland. Thora 1994; 49, 141-143

Zhong N.S., R.C. Chen, M. O'Yang, J.Y. Wu, W.X. Fu, L.J. Shi ;: Bronchial
hyperresponsiveness in young students of Southern China – relation to
respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. Thora 1990; 45,
860-865

12. Anhang

Auflistung der Todesfälle der Asthma-Poliklinik zwischen den Jahren 1980 und 1999

Tabelle 12: Auflistung aller Patienten, die von der Asthma-Poliklinik betreut wurden und deren dokumentierter Tod zwischen den Jahren 1980 und 1999 eintrat; (COPD: hier chronic obstructiv pulmonary disease im engeren Sinne gemeint, entspricht insbesondere dem ICD-Code 496, Version 9; (n) = Todesursache nicht gesichert, sondern nur aufgrund des Verlaufes die wahrscheinlichste Todesursache)

Geschlecht	Sterbejahr	Alter	Diagnosen	Todesursach
weiblich	1980	62	Asthma bronchiale, Emphysem	Status asthmaticus (n)
männlich	1980	67	COPD, Emphyse	COPD (n)
männlich	1981	37	Asthma bronchiale, Rhinitis, Polyposis nasi	Status asthmaticus (n)
männlich	1982	19	Asthma bronchiale, Hypertoni	Status asthmaticus nach Betablocker-Gab
männlich	1982	76	Asthma bronchial	Thrombose der Vena cava inf.
männlich	1982	76	COPD, Emphysem, pAVK, Osteochondros	COPD (n)
männlich	1982	83	Chronisch obstruktive Bronchitis, Pleuritis, Rektum- Ca, Herzinsuffizienz	Metast. Rektum-Ca, Herzinsuffizienz
männlich	1983	52	Asthma bronchiale, Chronisch Bronchitis	Status asthmaticus, infektexazerbiert (n)
männlich	1983	84	COPD, bronchiale Hyperreaktivität, Carotisstenos	unklar
männlich	1984	78	COPD, Emphysem, Cor pulmonal	COPD (n)
männlich	1985	70	COPD, Colon- Ca, Leberfiliae, Pleuritis carcinomatosa	Pleuritis carcinomatosa

weiblich	1985	64	Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis, Pollinosis, Hypertoni	Status asthmaticus nach Gabe eines β -Blockers
männlich	1986	72	Chronisch obstruktiv Ventilationsstörung bei chronischer Bronchitis, Emphysem, Glaukom, Osteoporose, Depression	Cor pulmonale bei chronisch obstruktiver Bronchitis
männlich	1987	77	Bäckerasthma	COPD (n)
männlich	1989	74	Asthma bronchiale, fortgeschrittenes Prostata- Ca mit Knochenmetastasen	metastasiertes Prostata- Ca (n)
weiblich	1991	83	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz	COPD (n)
weiblich	1991	82	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Colon- Ca	metastasiertes Colon- Ca (n)
weiblich	1992	69	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchial	Cor pulmonale bei COPD
männlich	1992	64	Asthma bronchial	Status asthmaticus (n)
männlich	1992	58	Asthma bronchiale, Pollinosis, Polyposis nasi, Herzrhythmusstörungen	plötzlicher Herztod (n)
männlich	1992	48	Asthma bronchiale, Polyposis nasi	Status asthmaticus (n)
weiblich	1993	71	Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Leberparenchymschaden, Hypertonus	Herzinsuffizienz bei Hypertonus (n)
männlich	1993	87	COPD, KHK, Hypertonus, Biventrikuläre Herzinsuffizienz, Aortenaneurysma	COPD (n)
männlich	1993	68	COPD, Emphysem, M. Parkinson	kardiopulmonales Versagen bei akuter Exazerbation der COPD
männlich	1993	30	Asthma bronchiale, Pollinosis	Status asthmaticus (n)
männlich	1994	65	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Hypertonus	floride Tuberkulos
männlich	1994	85	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale und einer chronischen Bronchitis, Z.n. Myokardinfarkt	COPD (n)
weiblich	1994	90	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Aortenklappenstenose, cerebrale Durchblutungsstörung	COPD (n)
männlich	1994	82	COPD auf dem Boden eines Asthma	Bronchial- Ca (n)

			bronchiale, Bronchial- Ca	
männlich	1994	66	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Bronchiektasen, Ulcus duodeni, Alkoholabusus	Fulminante LAE
männlich	1994	71	COPD, Emphysem, Z.n. Myokardinfarkt	Myokardinfarkt (n)
weiblich	1994	75	Asthma bronchiale, metastasiertes Ovarial- Ca, Diabetes mellitus Typ II, allergische Rhinitis	metastasiertes Ovarial- Ca
weiblich	1994	35	Asthma bronchial	Status asthmaticus in ländlichem Gebiet
weiblich	1994	91	COPD, Emphyse	COPD (n)
weiblich	1995	56	Asthma bronchiale, Hyperthyreos	Status asthmaticus (n)
weiblich	1995	78	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Polyposis nasi, Reaktiv Depression	COPD
weiblich	1995	83	Asthma bronchiale, Sarkoidose, Herzinsuffizienz	Lungenfibros aufgrund einer Sarkoidose (n)
männlich	1995	54	Allergische Alveolitis, Lungenfibrose, KHK, 2-fach- ACVB	Lungenfibrose, Cor pulmonale (n)
männlich	1995	68	Asthma bronchiale, Pankreas- Ca	Pankreas- Ca (n)
männlich	1995	54	Asthma bronchiale, Endobrachy- Ösophagus, Ösophagus- Ca	Ösophagus- Ca (n)
männlich	1995	75	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Chronisches Cor pulmonale, Z.n. Myokardinfarkt, Aortenaneurysma, chronische Pankreatitis, Pankreas- Ca	Pankreas- Ca (n)
männlich	1996	76	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Emphysem, Bronchial- Ca	Bronchial- Ca (n)
weiblich	1996	69	COPD, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. LAE, Diabetes mellitus	Myokardinfarkt (n)
männlich	1996	89	COPD, Emphyse	Myokardinfarkt (n)
männlich	1996	69	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Emphysem, Chronisches Cor pulmonal	Cor pulmonale bei COPD
weiblich	1996	62	Chronische Rhinitis, Mamma- Ca, Meningeom, Diabetes mellitus	Hirnmetastasen eines Mamma- Cas
männlich	1996	33	Wespenallergie, Z.n. anaphylaktischem Schock	unklare Ursach
weiblich	1996	84	Asthma bronchiale, terminal	Herzinsuffizienz

			Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz	
weiblich	1997	60	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Emphysem, Chronisches Cor pulmonale, Pneumoni	Pneumoni
männlich	1997	67	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, Emphysem, Chronisches Cor pulmonale, Pneumoni	Respiratorische Globalinsuffizienz bei COPD und Pneumoni
weiblich	1997	86	bronchiale Hyperreaktivität, chronisch Bronchitis, metastasiertes Pankreas- Ca, Hypothyreos	metastasiertes Pankreas- Ca
männlich	1997	61	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, V.a. Asbestose, Herzinsuffizienz,	infektexazerbierte COPD (n)
männlich	1998	84	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchiale, TAA, Struma nodosa	COPD (n)
weiblich	1998	56	COPD auf dem Boden eines Asthma bronchial	COPD
weiblich	1998	88	COPD, Emphysem, Chronisches Cor pulmonal	Myokardinfarkt
weiblich	1999	59	Asthma bronchial	Myokardinfarkt (n)
männlich	1999	75	Belastungsatemnot, V.a. Emphysem, V.a. bronchiale Hyperreaktivität	unklare Ursach

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Stephan
Vorname: Jens-Armin
Geburtsdatum/-ort: 25.06.1971, Wolfenbüttel, Niedersachsen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1978-1982 Grundschule Jerxheim, Niedersachsen
1982-1984 Orientierungsstufe Schöningen, Niedersachsen
1984-1991 Gymnasium Schöningen
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

10/91-04/92 Studium Wirtschaftsingenieurwesen/ Energie- und
Verfahrenstechnik an der TU Braunschweig
05/93 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der FU Berlin
04/94 Physikum an der FU Berlin
04/95 1. Staatsexamen an der Charité der HU Berlin
03/99 2. Staatsexamen an der Charité der HU Berlin
05/00 3. Staatsexamen an der Charité der HU Berlin

Famulaturen

08/95- 09/95 Praxis für Allgemeinmedizin, Berlin
09/96- 10/96 Franziskus-Krankenhaus, Berlin, Innere Medizin -
Angiologie
03/97 Krankenhaus Moabit, Berlin
Innere Medizin - Naturheilverfahren

07/97- 08/97 Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin
Innere Medizin – Gastroenterologie
08/97 Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin, Chirurgie
02/98- 03/98 Praxis für Innere Medizin, Berlin

Praktisches Jahr:

04/99- 08/99 Krankenhaus Spandau, Berlin, Innere Medizin - Kardiologie
08/99- 12/99 Klinikum Virchow, Berlin, Psychosomatische Medizin
12/99- 03/00 King George Hospital, London-Ilford, Chirurgie

Arzt im Praktikum:

seit 10/00 Wenckebach-Krankenhaus, Berlin, Innere Medizin

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Jens-Armin Stephan, geb. 25.06.1971, dass diese Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Jens-Armin Stephan

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Kunkel für die freundliche Überlassung des Themas, den Freiraum bei der inhaltlichen und formalen Gestaltung und die Unterstützung auch in schwierigen Phasen der Bearbeitung bedanken. Desweiteren gilt mein Dank Herrn Professor Niggemann für die Bereitstellung zahlreicher Literatur und die Hilfestellung bezüglich der Strukturierung dieser Arbeit.

Für die kritische Stellungnahme danke ich Lyn Matten, für das Korrekturlesen Silke Schäfer und Petra Bayer und Alexia dafür, dass sie da war.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, die mich in all meinen Aktivitäten vertrauensvoll unterstützt haben.