Impressum: http://www.dr-med-vet-klein.de/Hauptseite.html

Aus der Klinik für Pferde
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Der Histamininhalationsprovokationstest zur Bestimmung der unspezifischen Reagibilität der Atemwege beim Pferd

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Hans-Joachim Klein
aus Lüneburg

Hannover 1984

Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. E. Deegen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Deegen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Harmeyer

Tage der mündlichen Prüfung: 11.12. bis 13.12.1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	EINLEITUNG	9
2	SCHRIFTTUM	10
2.1	Chronische Bronchitis und Asthma bronchiale bei Mensch und Pferd	10
2.1.1	Chronische Bronchitis des Menschen	11
2.1.2	Asthma bronchiale des Menschen	13
2.1.3	Bronchiale Hyperreagibilität beim Pferd	16
2.1.4	Differenzierung der chronischen Bronchitis vom Asthma bronchiale beim Pferd	18
2.2	Reagibilität der Atemwege beim Menschen	20
2.2.1	Spezifische Hyperreagibilität	22
2.2.2	Unspezifische Hyperreagibilität	24
2.2.2.1	Ursachen der unspezifischen Hyperreagibilität	25
2.2.2.1.1	Exogen-allergisches Asthma (Extrinsic Asthma)	25
2.2.2.1.2	Allergische Rhinitis (Heufieber)	26
2.2.2.1.3	Allergische Alveolitis (Farmerlunge)	27
2.2.2.1.4	Infektiöse Ursachen	27
2.2.2.1.5	Chronische Bronchitis	29
2.2.2.1.6	Staubexposition, Rauchen und Immissionsbelastungen	30
2.2.2.1.7	Psychische Faktoren	32
2.2.2.1.8	Genetische Disposition	33
2.2.2.2	Pathomechanismus der unspezifischen Hyperreagibilität	34
2.2.2.2.1	Sensibilitätssteigerung der schnell adaptierenden Rezeptoren	35
2.2.2.2.2	Beta-adrenerge Theorie	40
2.2.2.2.3	Nicht-adrenerge, nicht-cholinerge Innervation	41
2.2.2.2.4	Calzium-Theorie	43

		Seite
2.3	Diagnostik der unspezifischen Hyperreagibilität	44
2.3.1	Der Histamininhalationsprovokationstest beim Menschen	46
2.3.1.1	Standardisierung des HIPTs	46
2.3.1.2	Histaminlösungen	48
2.3.1.3	Inhalationsmethoden	49
2.3.1.4	Wirkungsmechanismus	53
2.3.1.5	Meßgrößen	55
2.3.1.6	Auswertung des HIPTs	57
2.3.1.7	Bewertung der Ergebnisse	58
2.4	Bronchiale Provokationen beim Pferd	61
2.4.1	Allergeninhalationstests	61
2.4.2	Histamin-induzierter Bronchospasmus	63
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	66
3.1	Material und Methodik	66
3.1.1	Patientengut	66
3.1.2	Klassifizierung der Pferde	66
3.1.2.1	Klinische Untersuchung	67
3.1.2.2	Tracheobronchoskopische Untersuchung	67
3.1.2.3	Blutgasanalyse	68
3.1.2.4	Gruppeneinteilung des Pferdematerials	68
3.1.3	Gerätebeschreibung	70
3.1.4	Die Testlösungen	74
3.1.5	Bestimmung der Verneblerleistung	75
3.1.6	Der Ablauf des HIPTs	76
3.1.7	Ergänzende Untersuchungen	78
3.1.7.1	Verhalten der dynamischen Compliance nach Testende	78
3.1.7.2	Beeinflussung der arteriellen Blutgaswerte	79
3.1.7.3	Tracheobronchiale Schleimhautveränderungen	79
3.1.7.4	Reproduzierbarkeit des HIPTs	79
3.1.8	Aufnahme und Berechnung der Meßwerte	80
3.1.8.1	Resistance der Atemwege	80
3.1.8.2	Dynamische Compliance	82

		Seite
3.1.8.3	Atemarbeit pro Liter Zugvolumen	85
3.1.8.4	Maximale interpleurale Druckdifferenz	86
3.1.8.5	Atemfrequenz	86
3.1.9	Die Auswertung des HIPTs	86
3.1.10	Statistische Auswertung der Ergebnisse	89
3.1.10.1	Schwankung der Compliance	89
3.1.10.2	Atemfrequenz	90
3.1.10.3	Provokationskonzentration einer 35%igen Cdyn-Reduzierung (PC_{35}Cdyn)	90
3.1.10.4	Verhalten der Cdyn nach Testende	90
3.1.10.5	Beeinflussung der arteriellen Blutgaswerte	91
3.1.10.6	Reproduzierbarkeit des HIPTs	91
4	ERGEBNISSE	92
4.1	Verläufe der Lungenfunktionsparameter beim HIPT	92
4.2	Provokationskonzentration einer 35%igen Cdyn-Reduzierung (PC_{35}Cdyn)	100
4.3	Verhalten der Cdyn nach Testende	104
4.4	Beeinflussung der arteriellen Blutgaswerte	104
4.5	Tracheobronchiale Schleimhautveränderungen	105
4.6	Reproduzierbarkeit des HIPTs	106
5	DISKUSSION	108
5.1	Methodik und Ergebnisse des HIPTs	108
5.2	Die Beteiligung der unspezifischen Hyperreagibilität an der Pathogenese der COB	122
5.3	Anwendungsmöglichkeiten des HIPTs	129
6	ZUSAMMENFASSUNG	130
7	SUMMARY	132
8	LITERATURÜBERSICHT	134

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA	=	Atemarbeit
AA/l	=	Atemarbeit pro Liter Zugvolumen
AF	=	Atemfrequenz
AZ	=	Atemzug
cAMP	=	cyclisches Adenosinmonophosphat
Cdyn	=	dynamische Compliance der Atemwege
cGMP	=	cyclisches Guanosinmonophosphat
cmH_2O	=	Zentimeter Wassersäule
COB	=	chronisch obstruktive Bronchitis
COPD	=	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
FEV_1	=	Forced Expiratory Volume in one Second (forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität)
ggr.	=	geringgradig
HDC	=	Histamindihydrochlorid
hgr.	=	hochgradig
HIPT	=	Histamininhalationsprovokationstest
IgE	=	Immunglobulin E
Lsgmittel	=	Lösungsmittel
mgr.	=	mittelgradig
min	=	Minute
mmHg	=	Millimeter Quecksilbersäule
o.b.B.	=	ohne besonderen Befund
$PaCO_2$	=	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO_2	=	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PC	=	Provocating Concentration
$PC_{35}Cdyn$	=	Provokationskonzentration einer 35prozentigen Cdyn-Reduzierung
$PC_{20}FEV_1$	=	Provokationskonzentration einer 20prozentigen Reduzierung der forcierten exspiratorischen Einsekundenkapazität
ΔPpl	=	Interpleuraldruckdifferenz
$\Delta Pplmax$	=	maximale interpleurale Druckdifferenz
Raw	=	Restistance der Atemwege (Atemwegswiderstand)
V	=	Volumen
ΔV	=	Volumenunterschied
$\dot{V}$	=	Strömung
$\Delta\dot{V}$	=	Strömungsunterschied

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung	1	Seite	39
Abbildung	2	Seite	71
Abbildung	3	Seite	71
Abbildung	4	Seite	72
Abbildung	5	Seite	82
Abbildung	6	Seite	84
Abbildung	7	Seite	88
Abbildung	8	Seite	94
Abbildung	9	Seite	96
Abbildung	10	Seite	98
Abbildung	11	Seite	102
Abbildung	12	Seite	107

Tabelle	1	Seite	59
Tabelle	2	Seite	81
Tabelle	3	Seite	81
Tabelle	4	Seite	83
Tabelle	5	Seite	84
Tabelle	6	Seite	85
Tabelle	7	Seite	89
Tabelle	8	Seite	93
Tabelle	9	Seite	95
Tabelle	10	Seite	97
Tabelle	11	Seite	101
Tabelle	12	Seite	102
Tabelle	13	Seite	103
Tabelle	14	Seite	104
Tabelle	15	Seite	106
Tabelle	16	Seite	118
Tabelle	17	Seite	119

1 EINLEITUNG

Die Ätiologie und die Pathogenese der chronisch obstruktiven Bronchitis des Pferdes sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Diskussionen. Obwohl in den letzten Jahren aufgrund neuer Untersuchungsmethoden wie der Lungenfunktionsprüfung, der Tracheobronchoskopie und der Untersuchung des Tracheobronchialsekretes das Wissen um diese Erkrankung größer geworden ist, bestehen noch Unklarheiten über Ursache und Ablauf der Erkrankung.

In der Humanmedizin wird zwischen der chronisch obstruktiven Bronchitis und dem Asthma bronchiale unterschieden. Die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur ist die wesentlichste obstruktive Komponente beim Asthma bronchiale, während sie bei der chronisch obstruktiven Bronchitis eine eher untergeordnete Rolle spielt.

Das Asthma bronchiale zeichnet sich besonders durch ein überempfindliches Bronchialsystem aus, welches auf die unterschiedlichsten Reize mit einem akuten Bronchospasmus reagiert. Diese Empfindlichkeit wird Reagibilität des Bronchialbaumes genannt; ist sie erhöht, liegt eine Hyperreagibilität vor. Die Hyperreagibilität wird in eine spezifische, allergisch bedingte, und in eine unspezifische Hyperreagibilität unterteilt.

Ein unspezifisch hyperreagibles Bronchialsystem reagiert auf scheinbar harmlose Umweltreize mit einer akuten Bronchokonstriktion. In der Humanmedizin sind Tests entwickelt worden, um diese Reaktionsbereitschaft zu messen.

In der vorliegenden Arbeit wird ein solcher Test - und zwar der Histamininhalationsprovokationstest - zur Bestimmung der unspezifischen Reagibilität des Bronchialbaumes beim Pferd durchgeführt. Dabei ist es von besonderem Interesse, ob bei lungenkranken Pferden eine höhere unspezifische Reagibilität vorliegt als bei lungengesunden Pferden.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Chronische Bronchitis und Asthma bronchiale bei Mensch und Pferd

Seitdem STÖMMER im Jahre 1888 die Ergebnisse seiner pathologisch-anatomischen Studien über die Lungen dämpfiger Pferde mit den damaligen Erkenntnissen der Humanmedizin verglichen hatte, werden die Lungenerkrankungen dieser beiden Spezies immer wieder zueinander in Beziehung gesetzt.

Zwischen den chronischen Lungenerkrankungen von Mensch und Pferd bestehen große Ähnlichkeiten (STÖMMER 1888; SCHÄPER 1919). Auch der anatomisch-histologische Aufbau ist ähnlich (STÖMMER 1888; McLAUGHLIN et al. 1961; TYLER et al. 1971). McLAUGHLIN et al. (1961) verglichen den anatomischen Aufbau der Lungen sieben verschiedener Säugetiere und des Menschen. Danach teilten sie diese acht Spezies in drei Gruppen ein; der Mensch und das Pferd bilden eine davon. Sollen Ergebnisse experimenteller pulmonologischer Studien auf den Menschen übertragen werden, empfehlen diese Autoren das Pferd als Versuchstier.

Insbesondere die chronisch obstruktive Bronchitis (COB) des Pferdes wurde oft mit der chronischen Bronchitis und dem Asthma bronchiale des Menschen verglichen (LOWELL 1964; SCHATZMANN 1970; COOK 1976; HAJER 1980; SASSE u. HAJER 1980; GERBER 1982).

Den heutigen Erkenntnisstand über die Ätiologie und die Pathogenese der COB beim Pferd stellt DAMMANN-TAMKE (1982) umfassend dar.

Da das Asthma bronchiale des Menschen ein weit verbreiteter, unzureichend definierter und oft mißbrauchter Begriff ist

(MATTHYS 1982), werden im nächsten Abschnitt die chronische Bronchitis und das Asthma bronchiale aus der heutigen Sicht der Humanmedizin dargestellt.

Mehrere Organisationen bemühten sich in der Vergangenheit um Definitionen der oft unterschiedlich ausgelegten Begriffe chronische Bronchitis und Asthma bronchiale (CIBA GUEST SYMPOSIUM 1959; AMERICAN THORACIC SOCIETY 1962; MEDICAL RESEARCH COUNCIL 1965; WORLD HEALTH ORGANISATION 1975).

Hier soll im besonderen auf die Ausführung der AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) Bezug genommen werden. Ihr werden die Ansichten von MORGENROTH und NOLTE (1981) sowie von MATTHYS (1982) gegenübergestellt. Diese Autoren verwenden die Begriffe "bronchiale Hyperreagibilität" bzw. "hyperreaktives Bronchialsystem", die im Abschnitt 2.2 behandelt werden.

2.1.1 Chronische Bronchitis des Menschen

"Die chronische Bronchitis ist eine klinische Funktionsstörung, charakterisiert durch eine übermäßige Schleimproduktion im Bronchialbaum. Sie tritt durch chronischen oder regelmäßig wiederkehrenden Husten in Erscheinung. Willkürlich festgelegt, sollen diese Erscheinungen an den meisten Tagen von mindestens drei Monaten jährlich in nicht weniger als in zwei aufeinanderfolgenden Jahren vorhanden sein."

So definiert die AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) die chronische Bronchitis und weist darauf hin, daß viele andere Lungenerkrankungen die gleiche Symptomatik haben und differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen.

Ferner führt die AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) aus: Die grundlegenden histopathologischen Veränderungen der chronischen Bronchitis sind die generalisierte Hypertrophie und Hyperplasie

der schleimsezernierenden Bronchialdrüsen in Trachea und Bronchien. Diffuse entzündliche Veränderungen können vorkommen, sie bestehen hauptsächlich in einer erhöhten Zahl von Monozyten in der verbreiterten tracheobronchialen Submukosa und in metaplastischen Veränderungen des Epithels mit Zilienverlust. Als häufige Komplikationen der chronischen Bronchitis werden die akute Bronchialinfektion, die besonders dabei häufig auftretende Bronchialobstruktion und das Lungenemphysem genannt.

MORGENROTH und NOLTE (1981) unterscheiden vier Formen der chronischen Bronchitis:

- Katarrhalisch-chronische Bronchitis
- Chronisch-intramurale Bronchitis
- Hypertrophische Bronchitis
- Chronisch-destruktive Bronchitis

Diese Formen können durch relativ typische morphologische Kriterien voneinander abgegrenzt werden. Sie stellen aber wahrscheinlich nur unterschiedliche Stadien eines Krankheitsbildes und nicht durch bestimmte Charakteristika gekennzeichnete, eigenständige Erkrankungen dar. Die wichtigsten pathogenetischen Faktoren der chronischen Bronchitis sind Hyperkrinie und Dyskrinie, die im wesentlichen auf einer Vermehrung der Becherzellen beruhen, und die mukoziliare Insuffizienz, die zu einer verminderten Ausschleusung von inhalierten Schadstoffen und des im Übermaß produzierten Bronchialschleims führt.

Für den Krankheitsverlauf und die Prognose des Patienten ist die Frage von Bedeutung, ob eine obstruktive oder eine nichtobstruktive Bronchitis vorliegt. Die Bronchialobstruktion beruht im wesentlichen auf drei Mechanismen:

1. einer entzündlich-ödematösen Schleimhautschwellung,
2. einer Verstopfung der Atemwege durch hochviskösen Schleim,
3. einem Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur.

Bei der chronischen Bronchitis steht im Gegensatz zum Asthma bronchiale der Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur eher im Hintergrund (MORGENROTH u. NOLTE 1981).

MATTHYS (1982) unterteilt die chronische Bronchitis in die nicht-obstruktive und in die obstruktive chronische Bronchitis. Er definiert die einfache chronische nicht-obstruktive Bronchitis als "chronische Bronchitis mit schleimigem Auswurf ohne eitrige Beimengungen und ohne nachweisbare Bronchialobstruktion, jedoch mit verminderter mukoziliarer Clearance". MATTHYS (1982) fügt hinzu, daß diese Form oft als sogenannter "Raucherhusten" verharmlost wird.

Seine Definition für die chronisch obstruktive Bronchitis lautet: "Chronische Bronchitis mit nachweisbarer Bronchialobstruktion und schleimigem oder eitrigem Auswurf. Die Obstruktion kann irreversibel oder teilweise reversibel sein und geht mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Lungenüberblähung einher."

2.1.2 Asthma bronchiale des Menschen

"Asthma ist eine Krankheit, die durch erhöhte Reaktionsfähigkeit von Trachea und Bronchien auf verschiedene Stimuli charakterisiert ist, und die durch eine allgemeine Verengung der Luftwege, deren Grad sich spontan oder therapiebedingt ändert, in Erscheinung tritt."

Diese Definition der AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) enthält Elemente zweier Auffassungen über den Begriff Asthma: Einige Fachleute vertraten bis dahin die Ansicht, daß Asthma eine reversible Atemwegsobstruktion ist, die durch eine Allergenreaktion bei atopischen Patienten ausgelöst wird. Andere Autoren benutzten den Begriff Asthma, um jede periodisch auftretende, veränderliche oder reversible Atemwegsobstruktion zu bezeichnen, ungeachtet ihrer Ätiologie oder Pathogenese.

Die AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) beschreibt die Pathogenese des Asthmas: Der grundlegende Schaden beim Asthma besteht in einer Veränderung beim Patienten, die periodisch zu einer extremen Kontraktion der glatten Muskulatur und Hypersekretion von Schleim im Bronchialbaum führt. In einigen Fällen scheint dieser Zustand eindeutig durch eine veränderte immunologische Reaktionslage bedingt zu sein, aber in anderen Fällen kann man die Ursache dieser Veränderung nicht bestimmen.

Verschiedenartige Reize können bei empfänglichen Personen die Atemwegsobstruktion auslösen. Die Obstruktion kann aus der Inhalation von Allergenen, aus der Verdauung von Nahrung bzw. Medikamenten oder aus parenteralen Injektionen resultieren. Manchmal können akute Infektionen der oberen Atemwege oder emotionale Reaktionen einen solchen Anfall auslösen.

Von der AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) wird der Begriff "asthmatoide Bronchitis" für den Fall als geeignet angesehen, bei dem eine chronische Bronchitis, besonders während einer interkurrenten Infektion, durch eine verstärkte Atemwegsobstruktion kompliziert ist.

MORGENROTH und NOLTE (1981) definieren das Asthma bronchiale folgendermaßen: "Asthma ist eine überwiegend anfallsweise auftretende Atemwegsobstruktion auf dem Boden eines hyperreaktiven Bronchialsystems. Wichtigste Unterscheidungsmerkmale gegenüber der obstruktiven Bronchitis sind der typische Anfalls-Charakter und die Reversibilität der Obstruktion. Diese Symptome sind in den ersten Jahren der Krankheit immer vorhanden."

Nach Ansicht von MORGENROTH und NOLTE (1981) ist der pathophysiologische Dreh- und Angelpunkt das hyperreaktive Bronchialsystem, das bei jedem Asthma-Patienten nachgewiesen werden kann, gleichgültig an welcher Asthmaform er erkrankt ist. Es zeigt sich darin, daß durch scheinbar harmlose Umweltreize eine akute Bronchokonstriktion ausgelöst wird. Solche Reize sind

beispielsweise kalte Luft, Tabakrauch, Küchendünste, Auspuffgase oder chemische Reizgase wie Schwefeldioxid, Ammoniak und Ozon. Viele Befunde sprechen dafür, daß das hyperreaktive Bronchialsystem nicht die Folge, sondern die Ursache der Asthmaerkrankung ist.

Die Bronchialobstruktion kommt beim Asthma im Gegensatz zur chronischen Bronchitis in erster Linie über einen Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur zustande. Andere Faktoren wie das Schleimhautödem und die Verstopfung der Atemwegslichtungen durch Schleim stehen eher im Hintergrund (MORGENROTH u. NOLTE 1981).

MATTHYS (1982) definiert das Asthma bronchiale ähnlich wie MORGENROTH und NOLTE (1981): "Bronchialasthma ist eine Krankheit, charakterisiert durch Anfälle von Atemnot, begleitet von Zeichen der Bronchialobstruktion, die zwischen den Anfällen ganz oder teilweise reversibel sind. Verschiedene Sonderformen müssen ätiopathogenetisch abgegrenzt und gezielt therapiert werden."

Nach MATTHYS (1982) kann ein Asthmaanfall ausgelöst werden durch:

1. Allergene (inhalativ, per os, perkutan, parenteral)
2. Nicht-Allergene
   a) Medikamente
   b) Infektionen der Atemwege
   c) Physikalische Inhalationsreize (Rauch, Staub, Dämpfe, Nebel, Kälte)
   d) Körperliche Anstrengung
   e) Chemische Inhalationsreize (Gase)
   f) Psychische Reflexe (bewußt und unbewußt)

Das durch Allergene ausgelöste Asthma wird auch immunologisches Asthma bronchiale (Extrinsic Asthma) und das durch Nicht-Allergene ausgelöste auch Intrinsic Asthma genannt.

Allerdings können unspezifische physikalische Reize unabhängig vom Pathomechanismus (immunologisch oder nicht-immunologisch vermitteltes Asthma) bei allen Patienten mit einem hyperreagiblen Bronchialbaum einen Asthmaanfall auslösen (MATTHYS 1982).

Die Einteilung in das Extrinsic Asthma (exogen-allergisches Asthma) und das Intrinsic Asthma nehmen auch MORGENROTH und NOLTE (1981) vor.

Über die beiden Formen des Asthmas sagt MATTHYS (1982): Bei Kindern werden Asthma-Symptome hauptsächlich durch die Exposition eines spezifischen Antigens ausgelöst, und diese Reaktion wird als IgE-vermittelt angesehen. Das Extrinsic Asthma finden wir häufiger bei Kindern und das Intrinsic Asthma häufiger bei Erwachsenen.

Das Intrinsic Asthma kommt 5-10mal häufiger vor als das Extrinsic Asthma. Im Laufe des Lebens kann ein Extrinsic Asthma in ein Intrinsic Asthma übergehen.

Ca. 4 - 5 Prozent der Gesamtbevölkerung leidet zumindest zeitweise an Asthma bronchiale (MATTHYS 1982).

2.1.3 Bronchiale Hyperreagibilität beim Pferd

Der Begriff der bronchialen Hyperreagibilität ist in der Pferdeheilkunde noch nicht gebräuchlich. Mehrere Autoren beschreiben allerdings Zustände, die die bronchiale Hyperreagibilität charakterisieren, ohne diesen Begriff zu gebrauchen:

SASSE und HAJER (1980) weisen darauf hin, daß unentwegt gereizte Atemwege auf exogene Noxen wie Staub etc. stärker reagieren als gesunde Schleimhäute.

Klimaveränderungen beeinflussen die Symptomatologie und den

Verlauf chronischer Lungenkrankheiten bei gewissen Pferden (GERBER 1973).

ROBINSON und SORENSEN (1978) beobachteten bei einem Pferd eine belastungsinduzierte Bronchialobstruktion. Dieselben Autoren halten es für möglich, daß Pferde nach Viruserkrankungen wie der Influenza-Infektion gegenüber einer Anzahl nicht-allergener Stimuli (Staub, kalte Luft, Luftverunreinigungen) hyperreagibel werden.

Viele Autoren bringen das Auftreten der COPD mit schimmeligem Heu und einem hohen Staubgehalt in der Stalluft in Verbindung. Das schimmelige Heu wird als allergieauslösend angesehen, aber die Empfindlichkeit gegenüber einer staubhaltigen Luft kann nicht allein mit einer veränderten immunologischen Reaktionslage erklärt werden (McPHERSON u. THOMSON 1983).

Im Gefolge wiederholter Virusinfektionen werden Pferde wahrscheinlich hyperreaktiv und reagieren dann auch gegenüber solchen Stimuli wie Staub- und Schadgasinhalationen mit einer cholinergen Bronchokonstriktion (THEIN 1980).

Pferde können, ähnlich wie Menschen, auch an nicht-allergischen obstruktiven Lungenerkrankungen leiden (GERBER 1973). Der Zustand einer erhöhten Reizbarkeit der Atemwege mag aus Atemwegsinfektionen - besonders Influenza - resultieren. Die hochempfindlichen Bronchien reagieren gegenüber unspezifischen Reizen (Staub, kalte Luft, Schadgase) genauso, wie es immunologischen Reaktionen eigen ist. Dieser Sachvernalt ist beim Menschen und bei Versuchstieren nachgewiesen worden und hat nach OBEL und SCHMITERLÖW (1948) wahrscheinlich auch beim Pferd eine ätiologische Bedeutung (HANNA et al. 1982).

2.1.4 Differenzierung der chronischen Bronchitis vom Asthma bronchiale beim Pferd

Die Lungenerkrankungen des Pferdes sind wiederholt zur chronischen Bronchitis, zum Asthma bronchiale und zum Lungenemphysem des Menschen in Beziehung gesetzt worden. Allerdings konnte dabei keine Ansicht allgemeine Anerkennung finden.

Die uns heute als chronisch obstruktive Bronchitis geläufige Erkrankung stellt einen Symptomenkomplex dar, der früher wie heute einheitlich beschrieben wird. Bis heute scheint jedoch eine exakte begriffliche Bestimmung dieses Symptomenkomplexes schwierig (DAMMANN-TAMKE 1982).

COOK und ROSSDALE (1963) unterteilten "Broken Wind" beim Pferd in eine akute und eine chronische Form. Sie sehen zwischen der akuten Form und dem akuten menschlichen Asthma große Ähnlichkeiten. Nach COOK (1976) ähnelt das Emphysem des Pferdes dem chronischen Asthma des Menschen.

SCHATZMANN (1970) unterteilt die von ihm untersuchten Pferde in drei Gruppen: chronische Bronchiolitis/Bronchitis ohne Lungenemphysem, chronisch-asthmoide Bronchitis/Bronchiolitis und chronische Bronchiolitis/Bronchitis mit Lungenemphysem. Die Mehrzahl der Pferde aus der zuletzt genannten Gruppe sah der Untersucher als allergische Asthmatiker an.

STRAUB et al. (1972) glauben, gute Gründe für die Behauptung zu haben, daß auch das Pferd an allergischem Asthma erkranken kann. Dieses ursprünglich gut definierte Krankheitsbild werde unter dem Einfluß von Komplikationen und Folgekrankheiten oft derart unklar, daß der Zustand eher als "asthmoides Syndrom" bezeichnet werden sollte.

GERBER (1982) unterscheidet zwischen der chronischen Bronchitis/Bronchiolitis und dem Asthma bronchiale. Die chronische Bron-

chiolitis entsteht nach diesem Autor oft aus einer hochakuten infektiösen Bronchitis, darunter besonders nach einer Influenza-Infektion, bei ungenügender Schonung und schlechter Stallhygiene. Dabei fällt auf, daß in den Jahren nach ungünstigen Bedingungen zur Heuernte ein Übergang zur Chronizität häufiger ist. Die chronische Bronchiolitis ist in diesen Fällen mit allergisch-asthmatischen Phänomenen vergesellschaftet.

Zum Asthma bronchiale führt GERBER (1982) aus: "Die Ätiologie eines klinisch definierten Asthmas mag auch beim Pferd vielfältig sein, die weitaus größte Bedeutung kommt Allergien verschiedener Typen zu. Auffallend ist jedenfalls, daß sich ein asthmatischer Zustand besonders oft akuten infektiösen Bronchialerkrankungen anschließt (Influenza). Einige Fälle von allergiebedingtem Asthma bronchiale konnten auch in Zusammenhang mit einer Schutzimpfung gegen Pferdegrippe gebracht werden (?). Bei vielen Patienten läßt sich ein auslösender Faktor indessen nicht eruieren; diese Tiere leiden an chronischer Bronchiolitis, die von einem gewissen Zeitpunkt an durch eine mehr oder weniger schwere anfallsweise Atemnot kompliziert wird."

Es bestehen kontroverse Ansichten über die Bedeutung allergischer Reaktionen für die COB des Pferdes. Grundsätzlich messen die einzelnen Autoren der antigeninduzierten asthmatoiden Reaktion sehr unterschiedliche Bedeutung bei (DAMMANN-TAMKE 1982).

GERBER (1980) rechnet damit, daß gut drei Viertel aller Pferde mit chronischem Husten aus den tieferen Atemwegen an einer allergisch bedingten Krankheit leiden. RAIDT (1980) sprach nach der zytologischen Untersuchung des Tracheobronchialsekrets von 98 klinisch an COB erkrankten Pferden in 27,5 Prozent der Fälle den Verdacht einer Allergiebeteiligung an der Erkrankung aus. Dieser Anteil betrug bei DEEGEN et al. (1982) 17 Prozent (24 Pferde von 144).

Dagegen konnten HAJER (1980) sowie SASSE und HAJER (1980) bei Pferden in Holland das Asthma bronchiale nie als wesentliche Ursache der COPD feststellen: Sie haben, ausgenommen bei einem Lungenwurmbefall, nie eine Eosinophilie nachweisen können. Allergietests zeigten keinen Unterschied zwischen gesunden und lungenkranken Pferden. Außerdem stellten SASSE und HAJER (1980) bei an COPD erkrankten Pferden immer signifikant abweichende Lungenfunktionsparameter fest. Diese Tatsache scheint diesen Autoren nicht mit der humanmedizinischen Definition des Asthmas im Einklang zu stehen.

2.2 Reagibilität der Atemwege beim Menschen

Das Tracheobronchialsystem besteht nicht aus einer Reihe von starren Röhren, vielmehr sind die Atemwege dynamische Gebilde, die ihren Durchmesser als Antwort auf verschiedene Reize verändern können. Wenn bei gesunden Personen das Atemminutenvolumen gesteigert werden muß, z. B. bei Belastung, kommt es zur Bronchodilatation. Wenn dagegen das eingeatmete Volumen erniedrigt werden muß, wie z. B. bei Exposition gegenüber irritierenden Gasen und Dämpfen, verteidigt sich die Lunge mit Husten und Bronchokonstriktion. Bei Asthmatikern ist die Reaktionsbereitschaft der Atemwege deutlich erhöht, und sie weisen nach Inhalation verschiedener Substanzen eine stärkere Bronchokonstriktion als Gesunde auf. Die Fähigkeit der Atemwege, als Reaktion auf verschiedene Reize ihren Durchmesser reversibel zu verändern, hat zu dem Terminus "Reagibilität der Atemwege" geführt (McFADDEN 1982).

Die erhöhte Reaktionsbereitschaft der Atemwege wird unterschiedlich bezeichnet: MORGENROTH und NOLTE (1981) sprechen von einem "hyperreaktiven Bronchialsystem", während MATTHYS (1982) die Bezeichnung "bronchiale Hyperreagibilität" verwendet.

Entsprechend dem Asthma bronchiale wird die Hyperreaktivität

gewöhnlich in zwei Arten unterteilt: in die spezifische (allergenbedingte) und in die unspezifische Hyperreaktivität (LÖWHAGEN 1983).

In mehreren Veröffentlichungen ist von einer Abhängigkeit zwischen der spezifischen und unspezifischen Hyperreaktivität berichtet worden. Somit kann das Auftreten von allergischen Symptomen der Bronchien teilweise vom Grad der unspezifischen Hyperreaktivität abhängen, und andererseits kann eine Erhöhung der unspezifischen Hyperreaktivität durch einen Allergenkontakt bedingt sein. LÖWHAGEN (1983) bemerkt, daß diese gegenseitige Beziehung bei der Feststellung der beiden Arten der Hyperreaktivität bedacht werden muß.

Aufgrund ihrer Vergleiche zwischen der Reagibilität gegenüber Antigenen und der unspezifischen Hyperreaktivität kamen NATHAN et al. (1979) zu dem Ergebnis, daß ein positiver Antigeninhalationstest mindestens zwei Faktoren voraussetzt: die unspezifische Hyperreaktivität und einen positiven Hauttest.

STEVENSON et al. (1975) stellten als auslösenden Faktor des Asthma bronchiale einen reaginvermittelten Mechanismus bei 25 % der Patienten als Hauptursache und bei weiteren 20 % als Nebenursache fest. 21 % der Patienten hatten IgE-Antikörper (positive Hauttests), die keine Rolle als Ursache des Asthmas spielten. Also reicht die Anwesenheit von IgE-Antikörpern nicht aus, um daraus einen Kausalzusammenhang mit der Pathogenese des Asthmas herzuleiten (STEVENSON et al. 1975; WETTENGEL 1978).

LAITINEN (1982) vermutet auf der Basis der bisherigen Resultate, daß die bei einigen Asthmatikern gefundene durch IgE-vermittelte Antigen-Antikörper-Reaktion und die Hyperreaktivität der Atemwege nicht voneinander abhängig sind, sondern unabhängige Phänomene darstellen. Werden als Konsequenz der vorigen Reaktion Transmitter in den Atemwegen freigesetzt, dann kann ein Individuum nur sehr wenige klinische Symptome zeigen,

wenn seine Atemwege nicht hyperreaktiv sind. Bei diesen Personen könnte es sich um andere Atopiker als Asthmatiker handeln. Andererseits können die Atemwege einiger Personen beispielsweise infolge einer Virusinfektion hyperreaktiv werden, ihre Bronchien kontrahieren sich aber nicht, wenn kein Reiz von außen (z. B. Tabakrauch) in ihre Atemwege kommt.

Im Gegensatz zu der Mehrzahl der Autoren vertreten STANESCU und FRANS (1980) die Ansicht, daß sowohl Intrinsic- als auch Extrinsic Asthma ohne unspezifische Hyperreagibilität vorkommen kann.

2.2.1 Spezifische Hyperreagibilität

Das bedeutendste Merkmal des Extrinsic Asthmas ist die spezifische Hyperreagibilität gegenüber einem oder mehreren Allergenen. MATTHYS (1982) zählt die wichtigsten Allergene auf, die beim Menschen einen Asthmaanfall auslösen können:

1. Inhalationsallergene: Pollen, Hausstaub (Milben), Mehlstaub, Tierhaare, Schuppen, Federn, Schimmelpilzsporen
2. Ingestionsallergene: Fisch, Milch, Hühnereiweiß, Nüsse, Erdbeeren, Chemikalien
3. Injektions- und perkutane Allergene (meist iatrogen)

Außerdem kann ein Parasitenbefall ein exogen-allergisches Bronchialasthma auslösen.

Das durch Allergene ausgelöste Asthma bronchiale wird durch eine sogenannte Typ-I-Reaktion, d. h. eine reaginvermittelte anaphylaktische Reaktion nach GELL und COOMBS (1974) ausgelöst. Die Bronchialobstruktion kann aber auch erst zwei bis acht Stunden nach der Allergenexposition auftreten. Diese sogenannte Spätreaktion ist keine klassische Typ-III-Reaktion, da keine Präzipitine nachgewiesen werden können (MATTHYS 1982).

HARGREAVE et al. (1980) beschreiben die Zeitabstände, in denen asthmatische Reaktionen nach Allergeninhalationstests auftreten. Bei nahezu allen positiven Tests tritt eine Sofortreaktion ein; sie beginnt innerhalb von zehn Minuten, erreicht nach 30 Minuten ein Maximum und klingt nach eineinhalb bis drei Stunden ab. In einigen Fällen folgt eine Reaktion vom Spättyp. Sie beginnt nach drei bis vier Stunden, bleibt für einige Stunden auf ihrem Maximum und hält 24 oder mehr Stunden an. Selten tritt eine Reaktion vom Spättyp allein auf.

HOGG et al. (1979) stellen Überlegungen über den Ablauf von allergischen Reaktionen in der Lunge an: Die überwiegende Anzahl von Mastzellen liegt in der Submukosa. Die tracheobronchiale Schleimhaut hat gut ausgebildete "tight junctions", welche aus morphologischer Sicht eine Penetration von Proteinmolekülen verhindern sollten. Trotzdem kommt es bei allergischen Affen zu einer sofortigen Veränderung der Lungenfunktion. Neuere Studien haben das Vorhandensein von Mastzellen im Epithel und im bronchialen Lumen gezeigt. HOGG et al. (1979) vermuten die initiale Antigen-Antikörper-Reaktion an diesen oberflächlichen Mastzellen. Die hierbei freigesetzten Mediatoren führen zur Stimulation der "irritant receptors". Außerdem bewirken die Mediatoren eine Erhöhung der Schleimhautpermeabilität und dadurch eine Hyperreagibilität gegenüber Histamininhalationen.

Auch für WIDDICOMBE (1977 b) spricht die Anwesenheit von Mastzellen im Epithel für eine primäre Freisetzung von Mediatoren innerhalb des Epithels mit einer sekundären Erregung von Nervenrezeptoren und dadurch bedingter Bronchokonstriktion. Falls die immunologische Reaktion auf eine derart schmale Zone begrenzt wäre, könnte damit die Schwierigkeit erklärt werden, beim inhalationsbedingten Asthma die Mediatorenfreisetzung nachzuweisen.

Die Anzahl der im Lumen und in der Epithelschicht des Bronchialsystems gefundenen Mastzellen ist im oberen Respirationstrakt

sehr gering. Gehäufter finden sich die Mastzellen in der Submukosa des Tracheobronchialbaumes. Beim allergisch-induzierten Bronchospasmus sind also zwei Pathomechanismen zu berücksichtigen: 1. Die Freisetzung der Mediatoren aus den lumenwärts gelegenen Mastzellen und 2. die Amplifizierung der Reaktion durch das hierdurch ermöglichte Eindringen des Antigens in die Submukosa (KÖNIG et al. 1983).

In der Abbildung 1 sind die Zusammenhänge zwischen spezifischer und unspezifischer Hyperreagibilität schematisch dargestellt.

2.2.2 Unspezifische Hyperreagibilität

Seit über 50 Jahren hat man registriert, daß Asthmatiker eine erhöhte bronchiale Reaktivität gegenüber einer Anzahl unspezifischer Reize zeigen, die eine Bronchokonstriktion bewirken (BENSON 1975).

SIMONSSON (1983) definiert die unspezifische Atemwegshyperreaktivität als eine erhöhte Sensibilität der Atemwege gegenüber verschiedenen nicht-allergischen Einflüssen, welche eine akute Bronchokonstriktion verursachen.

Als Reize, die bei unspezifisch überempfindlichen Patienten Asthmaanfälle auslösen können, zählen ULMER et al. (1977) kalte Luft, Autoabgase, Staubpartikel, Histamin, Ammoniak, Methylamine, Acetylcholin und körperliche Belastung auf. HERZOG (1982) nennt außerdem Pilocarpin, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und die Inhalation von Wassernebel. MATTHYS (1982) führt zusätzlich Medikamente (Acetylsalicylsäureanhydrid, Indometacin, Pyramidon) und psychische Vorgänge als unspezifische Reize an, die einen Asthmaanfall auslösen können.

Einige dieser Reize werden angewendet, um die unspezifische

Hyperreagibilität zu messen. Im Abschnitt 2.3.1 wird als Beispiel die Methode der Histamininhalation als Diagnostikum der unspezifischen Hyperreagibilität beschrieben.

Aus den Beobachtungen HERZOG's (1982) geht hervor, daß die bronchiale Hyperreagibilität mit dem Asthma so eng verbunden ist, daß ein niedriger Grad von bronchialer Reaktivität praktisch die Diagnose Asthma ausschließt. Aus diesem Grunde muß beim Asthma bronchiale definitionsgemäß eine bronchiale Hyperreagibilität vorhanden sein (AMERICAN THORACIC SOCIETY 1962; WORLD HEALTH ORGANISATION 1975; MORGENROTH u. NOLTE 1981; MATTHYS 1982).

2.2.2.1 Ursachen der unspezifischen Hyperreagibilität

In den folgenden Abschnitten wird dargestellt, bei welchen Erkrankungen bisher eine unspezifische Hyperreagibilität nachgewiesen wurde. Außerdem werden einige Faktoren beschrieben, die eine Erhöhung der Reagibilität der Atemwege zur Folge haben. Das nicht-allergische Asthma (Intrinsic Asthma) wird dabei nicht gesondert berücksichtigt, da es sich aus mehreren hier genannten ätiologischen Faktoren (Atemwegsinfektionen, Umweltfaktoren etc.) entwickeln kann (McFADDEN 1982).

2.2.2.1.1 Exogen-allergisches Asthma (Extrinsic Asthma)

Das exogen-allergische Asthma ist nach übereinstimmender Meinung mehrerer Untersucher mit den höchsten Graden bronchialer unspezifischer Hyperreagibilität vergesellschaftet.

So reagieren nach KREUKNIET und PIJPER (1973) atopische Patienten beim HIPT um so sensibler, je empfindlicher sie beim Allergeninhalationstest reagieren. Auch BRYANT und BURNS (1976), FISH et al. (1976) und NATHAN et al. (1979) stellten bei aller-

gischen Asthmatikern im Vergleich zu gesunden Personen eine unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege fest.

Nach GARCIA-HERREROS et al. (1980) unterscheiden sich allergische Asthmatiker auch von nicht-allergischen Asthmatikern, allergischen Rhinitikern und chronischen Bronchitikern durch einen höheren Grad bronchialer Reaktivität.

Direkt nach Exposition relevanter Allergene ist die unspezifische Hyperreagibilität bei allergischen Asthmatikern erhöht (ALTOUNYAN 1971; COCKCROFT et al. 1977 b). In der symptomfreien Phase bleibt die unspezifische Hyperreagibilität bei Asthmatikern konstant (CADE u. PAIN 1971).

2.2.2.1.2 Allergische Rhinitis (Heufieber)

TOWNLEY et al. (1965) testeten 14 Erwachsene, die an Heufieber litten, mittels Mecholyl- und Histamininhalation. Bei acht Personen nahm die forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität nach einer Mecholylinhalation ab, bei sechs Personen sank dieser Wert nach einer Histamininhalation.

Auch nach FISH et al. (1976) zeigen Patienten mit Heufieber eine stärkere bronchokonstriktorische Antwort auf eine bronchiale Provokation als gesunde Personen.

COCKCROFT et al. (1977 a) stellten bei 40 % der Patienten mit allergischer Rhinitis, bei denen zusätzlich Anzeichen von Erkrankungen der tieferen Atemwege vorhanden waren, und bei 22 % der Patienten mit allergischer Rhinitis ohne andere Atemwegserkrankungen eine erhöhte bronchiale Reaktivität fest.

Bei allergischen Rhinitikern ist also wiederholt eine unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege festgestellt worden. Allerdings ist diese Überempfindlichkeit nicht in allen Fällen

vorhanden, und sie ist auch nicht so stark ausgebildet wie beim Extrinsic Asthma.

2.2.2.1.3 Allergische Alveolitis (Farmerlunge)

Die unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege kommt bei der allergischen Alveolitis etwa in dem gleichen Maß vor wie bei der allergischen Rhinitis (s. Abschnitt 2.2.2.1.2).

MÖNKÄRE et al. (1981) untersuchten die bronchiale Reagibilität gegenüber Histamin von 82 Patienten, die akut an einer Farmerlunge erkrankt waren und weder an Asthma noch an chronischer Bronchitis litten. Dabei war die Reagibilität der Atemwege bei 22 Patienten erhöht, und zwar bei 13 geringgradig, bei fünf mittelgradig und bei vier hochgradig. Nach ein bis zwei Monaten ließen sich 20 der 22 Patienten erneut testen. Bei 16 der 20 Personen war die Reagibilität nicht mehr erhöht.

FREEDMANN und AULT (1981) stellten bei 50 % der Personen, die an allergischer Alveolitis erkrankt waren, eine unspezifische Hyperreagibilität mittels Methacholininhalation fest.

2.2.2.1.4 Infektiöse Ursachen

Sir John FLOYER schreibt in seinem Werk "A treatise of the asthma" (1698): "Ich kann mich nicht an das erste Auftreten meines Asthmas erinnern, aber man hat mir erzählt, daß es nach einer Erkältung im Anschluß an meinen ersten Schulbesuch war." NADEL (1977) bestätigt diese Beobachtung FLOYER's (1698): Bei akuten Virusinfektionen der Atemwege werden Asthmaanfälle leichter ausgelöst und chronische Bronchitiden können exazerbieren. Dafür ist eine Erhöhung der unspezifischen Reagibilität der Atemwege verantwortlich, die während akuter viraler Atemwegsinfektionen wiederholt untersucht worden ist. Im folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen wiedergegeben:

Akute Atemwegsinfektionen erhöhen die bronchokonstriktorische Antwort auf die Inhalation von Methacholin bei Asthmatikern und Nicht-Asthmatikern (PARKER et al. 1965). EMPEY et al. (1976) stellten mittels Histamininhalation eine Hyperreagibilität bei 16 erkälteten gegenüber elf gesunden Personen fest. Dieselbe Forschergruppe untersuchte erkältete Personen mittels Inhalation eines Zitronensäureaerosols. Die resultierende Bronchokonstriktion war bei sechs Patienten stärker als bei gesunden Personen und auch stärker als bei den sechs Personen nach ihrer Genesung. Bei sieben anderen erkälteten Patienten war die hustenauslösende Zitronensäurekonzentration signifikant geringer als bei Kontrollpersonen. Im Zuge ihrer Genesung nahm die hustenauslösende Zitronensäurekonzentration bei diesen sieben Patienten zu.

Bei 39 an einer Influenza-Virusinfektion erkrankten Studenten war die unspezifische Reagibilität deutlich erhöht. Die Hyperreagibilität war nach sieben Wochen abgeklungen (LITTLE et al. 1978).

LAITINEN et al. (1976) applizierten lebendes, attenuiertes Influenza-Virus und stellten danach eine Hyperreagibilität der Atemwege fest. Diese war am zweiten Tag nach der Virusapplikation am ausgeprägtesten und am neunten Tag danach wieder abgeklungen.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Ergebnissen konnten BURKI und DIAMOND (1984) bei Patienten mit einer akuten Rhinitis keine Hyperreagibilität der Atemwege feststellen. Als Provokation benutzten diese Untersucher körperliche Belastung bei gleichzeitiger Inhalation kalter Luft.

Vermutlich hängt die Sensibilitätssteigerung des Bronchialbaumes während akuter viraler Atemwegsinfektionen von der Virusart ab (BURKI u. DIAMOND 1984). Influenza-Virusinfektionen scheinen die Reagibilität des Bronchialbaumes besonders stark zu erhöhen.

Nicht nur Virusinfektionen, sondern auch Impfungen können die bronchiale Reagibilität steigern:

QUELLETTE und REED (1965) führten Methacholininhalationstests vor und einen Tag nach einer Impfung mit einem Influenza-Totimpfstoff durch. Bei neun von zehn Asthmatikern war die Bronchokonstriktion nach der Impfung stärker, bei den Kontrollpersonen war das nicht der Fall.

2.2.2.1.5 Chronische Bronchitis

Die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen stimmen darin überein, daß bei einem Teil der Patienten mit chronischer Bronchitis eine unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege vorliegt, während das Bronchialsystem des anderen Teils nicht überempfindlich ist. Der Prozentsatz der hyperreagiblen chronischen Bronchitiker ist sehr unterschiedlich. Ein wichtiger Grund dafür dürften die unterschiedlichen Kriterien zur Gruppeneinteilung der Probanden sein, denn der Grad der unspezifischen Hyperreagibilität hängt auch vom Erkrankungsgrad der chronischen Bronchitiker ab (BAHOUS et al. 1984).

OPPENHEIMER et al. (1968) testeten die unspezifische Reagibilität von 26 Männern mit chronisch obstruktiver Bronchitis. Dabei zeigte ein Teil der Patienten keine unspezifische Hyperreagibilität. Der andere Teil war gegenüber Histamin überempfindlich, die Hyperreagibilität war aber nicht so stark ausgeprägt wie bei Asthmatikern.

Bei Patienten mit chronischer Bronchitis stellten DE VRIES et al. (1971) und LAITINEN (1974) eine gegenüber gesunden Personen deutlich erhöhte Reagibilität der Atemwege fest. Eine unspezifische Hyperreagibilität bei jedem zweiten Patienten mit chronischem Husten ermittelten COCKCROFT et al. (1977 a). Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis, deren Lungen-

funktion sich nach Gabe von Sympathomimetika nicht besserte, waren gegenüber Methacholin überempfindlich (RAMSDELL et al. 1982).

BAHOUS et al. (1984) schließen aus ihren Untersuchungen, daß eine Hyperreagibilität bei chronischer Bronchitis oft und beim Vorliegen von Bronchialobstruktionen noch häufiger vorhanden ist.

Nur bei wenigen Patienten mit chronischer Bronchitis stellten GARCIA-HERREROS et al. (1980) eine geringgradige bronchiale Hyperreagibilität fest.

SCHARKOFF et al. (1978) führten eine Langzeitstudie an Personen mit chronischer Bronchitis durch. Konstant blieb die Hyperreagibilität nur in 17,5 % der Fälle. Eine jahreszeitliche Abhängigkeit bestand nicht. In 72 % der Fälle stimmte das subjektive Beschwerdebild mit dem Ergebnis der bronchialen Reaktivitätsprüfung überein.

2.2.2.1.6 Staubexposition, Rauchen und Immissionsbelastungen

Staubexposition, Rauchen und Immissionsbelastungen erhöhen die unspezifische Reagibilität der Atemwege. Folgende Erkenntnisse liegen über diese beeinflussenden Faktoren vor:

Arbeiter mit beruflicher Staubexposition reagieren häufiger auf eine Histamininhalation mit einer Bronchokonstriktion als andere Personen (FINDEISEN 1980).

GERRARD et al. (1980) verglichen 17 nichtrauchende mit 17 rauchenden männlichen Lehrern. Die Provokationskonzentration für eine Reduzierung der spezifischen Leitfähigkeit der Atemwege (Reziprokwert des spezifischen Widerstandes der Atemwege) um 35 % war bei den Rauchern kleiner, und somit war die unspezifi-

sche Reagibilität der Raucher höher. Die Entstehung einer Bronchialobstruktion bei Rauchern könnte nach Ansicht dieser Autoren durch die unspezifische Hyperreagibilität bedingt sein.

Bei jungen symptomlosen Rauchern war die Schleimhautpermeabilität 21 Tage nach Einstellen des Rauchens deutlich herabgesetzt, sie war aber noch größer als bei Nichtrauchern (MINTY et al. 1981). Die Erhöhung der Schleimhautpermeabilität geht mit einer erhöhten bronchialen Reaktivität einher (HOGG 1983).

MALO et al. (1982) bestimmten bei zehn jungen Rauchern und bei zehn Nichtrauchern gleichen Alters die Reaktion auf inhaliertes Methacholin. Anhand der maximalen exspiratorischen Flüsse stellten die Untersucher eine Überempfindlichkeit der Raucher fest.

In zahlreichen Experimenten sind die Auswirkungen von Schadgasen auf die unspezifische Hyperreagibilität des Bronchialbaumes bei Versuchstieren untersucht worden.

Beispielsweise stellten MATSUMURA et al. (1972) bei Meerschweinchen eine ausgeprägte Acetylcholin-Überempfindlichkeit nach Exposition von 2 ppm Ozon bzw. 50 ppm Stickstoffdioxid enthaltender Luft fest. Die Acetylcholin-Provokation nach Ozon- bzw. Stickstoffdioxidinhalation erzeugte bei der Mehrzahl der Tiere eine hochgradige Dyspnoe, einige Tiere starben sogar.

ISLAM et al. (1972) bestimmten die bronchiale Reaktivität bei Hunden mittels Acetylcholininhalation. Die Hunde atmeten jeweils eine Stunde lang Luft ein, die 1, 2, 5 und 10 ppm Schwefeldioxid enthielt. Nach jeder Konzentrationsstufe wurde die bronchiale Reaktivität erneut bestimmt; sie nahm deutlich zu.

Auch beim Menschen haben Immissionsbelastungen Auswirkungen

auf die Sensibilität der Atemwege:

Acht gesunde Nichtraucher wurden zwei Stunden lang einer 0,6 ppm Ozon enthaltenden Umgebung ausgesetzt (GOLDEN et al. 1978). Unmittelbar im Anschluß daran war der Atemwegswiderstand unverändert, aber die Reaktion auf Histamin war signifikant stärker. Am nächsten Tag war bei sechs der acht Personen keine Hyperreagibilität mehr vorhanden.

Nach Inhalation einer 0,1 ppm Stickstoffdioxid enthaltenden Atemluft stellten OREHEK et al. (1976) einen deutlichen Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Carbachol fest. Diese in Smoglagen vorkommende Stickstoffdioxidkonzentration erhöht vermutlich die Häufigkeit und den Schweregrad von Asthmaanfällen.

2.2.2.1.7 Psychische Faktoren

Bei gesunden Personen und Patienten, die an nicht-asthmatischen Lungenerkrankungen litten, konnten LUPARELLO et al. (1968) durch Suggestion keinen Bronchospasmus auslösen. Dagegen stellten sie bei 19 von 40 Asthmatikern nach Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung - den Probanden als Antigenlösung ausgegeben - eine signifikante Erhöhung des Atemwegswiderstandes fest. Die Asthmaanfälle konnten in allen Fällen erfolgreich mit der Inhalation eines Placebos - den Probanden als Bronchodilatator ausgegeben - behandelt werden. Drei Minuten danach hatte der Atemwegswiderstand wieder den Ausgangswert erreicht. Bei anderen Untersuchungen hatten dieselben Autoren durch Suggestion ausgelöste Asthmaanfälle mit Atropin verhindern können. Also vermitteln hierbei efferente cholinerge Nervenbahnen die Bronchokonstriktion ohne vorherige Stimulation afferenter Nerven.

2.2.2.1.8 Genetische Disposition

Die Meinungen über eine genetische Komponente der unspezifischen Hyperreagibilität sind kontrovers.

"So wie ich mein Asthma nicht von meinen Ahnen geerbt habe, genauso ist - ich danke Gott dafür - keiner meiner beiden Söhne davon betroffen, die nun das Alter überschritten haben, in dem mich die Krankheit befallen hatte." Sir John FLOYER (1698) sah in seinem Werk "A treatise of the asthma" keine Anzeichen für eine genetische Beteiligung an der Entstehung dieser Krankheit.

Gegen eine genetische Beteiligung sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von PARKER et al. (1965) und FALLIERS et al. (1971). Sie untersuchten eineiige Zwillingspaare, wobei ein Paar jeweils aus einem Asthmatiker und einem Nicht-Asthmatiker bestand. Obwohl bei jedem Zwillingspaar jeweils gleiche IgE-Spiegel, übereinstimmende Bluteosinophilie und die gleichen Hauttestresultate vorlagen, war die unspezifische Hyperreagibilität des asthmatischen Zwillings gegenüber dem nicht-asthmatischen jeweils deutlich höher.

Bei einer Studie über das Extrinsic Asthma untersuchten BROSTOFF et al. (1976) auch 26 Patienten mit Intrinsic Asthma als Kontrollgruppe. 21 (81 %) dieser Patienten waren homozygot für das Histokompatibilitätsantigen HLA-W6. Zusätzlich hatte die Hälfte der Patienten Komplementdefekte, im besonderen niedrige C2-Spiegel. Neben den durch Familienstudien bekanntgewordenen Zusammenhängen stellen diese Ergebnisse nach Ansicht der Untersucher die ersten Anzeichen für eine starke genetische Komponente beim Intrinsic Asthma dar. Es könnte sich um eine rezessiv vererbbare Erkrankung handeln.

Die Voraussetzung für die Entwicklung einer unspezifischen Hyperreagibilität scheint nach SIMONSSON (1983) eine geneti-

sche Disposition zusammen mit einer auslösenden Komponente zu sein.

2.2.2.2 Pathomechanismus der unspezifischen Hyperreagibilität

Wenn auch die Diagnostik der Atemwegshyperreaktivität längst in Form vielgebrauchter Tests in die klinische Routine übergegangen ist, so sind die Ursachen und Mechanismen der bronchialen Überempfindlichkeit noch immer unzureichend bekannt. Zur Zeit werden vor allem fünf Theorien der Hyperreaktivitäts- bzw. Asthmagenese diskutiert (HERZOG 1982):

1. die Theorie der immunologischen Asthmagenese bzw. des durch chemische Mediatoren ausgelösten Asthmas,
2. die Theorie der cholinergisch-vagalen Reflexentstehung des Asthmas,
3. die Theorie der beta-adrenergischen Blockade,
4. die Theorie der verminderten Funktion des sogenannten nicht-adrenergen inhibitorischen Nervensystems der Atemwege und
5. die Calziumtheorie der Asthmaentstehung.

Man darf annehmen, daß nur in seltenen Fällen lediglich ein einziger dieser Wege beschritten wird. Viel häufiger werden mehrere dieser Mechanismen gleichzeitig an der Entstehung der Hyperreaktivität bzw. des Asthmas beteiligt sein (HERZOG 1982).

Die von NADEL (1973) aufgestellte Theorie der Sensibilitätssteigerung der schnell adaptierenden Rezeptoren beinhaltet die beiden ersten Theorien, die der immunologischen Asthmagenese und die der cholinergisch-vagalen Reflexentstehung des Asthmas.

Im folgenden wird der Pathomechanismus der unspezifischen Hyperreagibilität unter vier Gesichtspunkten beschrieben:

1. Sensibilitätssteigerung der schnell adaptierenden Rezeptoren
2. Beta-adrenerge Theorie
3. Nicht-adrenerge, nicht-cholinerge Innervation
4. Calzium-Theorie

2.2.2.2.1 Sensibilitätssteigerung der schnell adaptierenden Rezeptoren

Die Atemwege weisen eine tonische Konstriktion auf, die durch efferente Vagusaktivität aufrechterhalten wird. Eine Unterbrechung des Nervus vagus bewirkt deshalb beim Tier ebenso wie die Gabe von Atropin bei Mensch und Tier eine Bronchodilatation (McFADDEN 1982).

Exogene Reize treffen auf sensorische Rezeptoren ("irritant receptors") im Bereich des oberen Trachealbaumes. Von dort läuft die Erregung über den afferenten Nervus vagus zu den zentralen Vaguskernen und nach Umschaltung zurück über die efferenten Bahnen bis zur parasymphatischen Endstrecke, um dort Acetylcholin freizusetzen (NOLTE 1974). Das Acetylcholin führt auf zellulärer Ebene zu einer Erniedrigung des cAMP/cGMP-Quotienten und damit zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur (MATTHYS 1982). Diese vagus-induzierte Reflexbronchokonstriktion wurde auch von NADEL (1974) beschrieben.

Diese Reaktion hat a priori einen Sinn (Abwehrreaktion), kann jedoch bei obstruktiv kranker Lunge durch zusätzliche Verkleinerung des Bronchiallumens zu alarmierender Hypoventilation führen (NOLTE 1974).

Die schnell reagierenden Reizrezeptoren ("irritant receptors") sind bei normaler Atmung nicht aktiv, sie reagieren aber auf eine Vielzahl von Reizen: Inhalation gasförmiger Reizstoffe,

mechanische Reizung von Kehlkopf und Atemwegen, histamininduzierte Bronchokonstriktion, anaphylaktische Lungenreaktion, mechanische Reizung durch extreme Inspiration und Exspiration, Pneumothorax, asphyktische oder hyperkapnische Hyperpnoe (auch bei künstlicher Beatmung) und schließlich bei Stauungslunge infolge Obstruktion des linken Vorhofes (MURRAY 1978).

Die Inhalation von Schwefeldioxid (NADEL et al. 1965) und chemisch inaktivem Staub (WIDDICOMBE et al. 1962) sowie die mechanische Reizung der Atemwegsschleimhaut (NADEL u. WIDDICOMBE 1962) führen zur Bronchokonstriktion, die durch Vagusdurchtrennung bei Tieren und durch Atropinsulfat beim Menschen verhindert werden kann. SIMONSSON et al. (1967) stellten bei einigen Patienten mit Asthma oder Bronchitis eine Bronchokonstriktion nach der Inhalation von Zitronensäure, Histamin, Kohlenstaub und kalter Luft sowie nach schnellen Atemmanövern fest. Die Bronchokonstriktion konnte durch Atropinsulfat in allen Fällen verhindert werden, außer nach Inhalation großer Mengen Histamins. Die Autoren interpretieren ihre Resultate dahingehend, daß alle Reize über efferente cholinerge Nervenbahnen wirken und Histamin zusätzlich eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur hat (s. Abschnitt 2.3.1.4).

MURRAY (1978) sieht es als gesichert an, daß durch Stimulierung der Reizrezeptoren reflektorische Bronchokonstriktion, Hyperpnoe, exspiratorische Larynxkonstriktion und Husten ausgelöst werden. Dabei liegt die Reizschwelle zur Auslösung einer Larynx- und Bronchialkonstriktion erheblich niedriger als die Reizschwelle zur Hustenauslösung.

Von den verschiedenen Theorien über den Pathomechanismus der unspezifischen Hyperreagibilität hat heute die von NADEL (1973) geäußerte Ansicht, daß eine Sensibilitätssteigerung der schnell adaptierenden Rezeptoren der Atemwege einen beschleunigten bronchokonstriktorischen Reflex verursacht, am meisten Anerkennung gefunden (LAITINEN 1982).

NADEL (1973, 1977) sieht als Ursache für die unspezifische Hyperreagibilität eine Schädigung des Atemwegepithels an. Diese Schädigung hat die Freilegung von sensorischen Nervenendigungen zur Folge, wodurch die Rezeptoren partiell depolarisiert werden. Diese Depolarisation setzt die Erregungsschwelle der Rezeptoren herab.

Die Schädigung des Atemwegepithels kann nicht nur durch unspezifische Reize, sondern auch durch freigesetzte Mediatoren nach einem Allergenkontakt beim Extrinsic Asthma verursacht werden. Deshalb macht NADEL (1980) auch für die unspezifische Hyperreagibilität infolge des Extrinsic Asthmas eine Epithelzellschädigung verantwortlich.

Unspezifische epithelschädigende Reize sind beispielsweise Schadgase (Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid, Ozon, Ammoniak) und virale Infektionen (SCHMIDT u. PRIMER 1975; KALTREIDER 1976; GREEN et al. 1977; LEE et al. 1977).

Einige Autoren untersuchten die Auswirkungen epithelschädigender Einflüsse auf die unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege (s. Abschnitte 2.2.2.1.4 und 2.2.2.1.6).

Histologisch-anatomisch bestehen folgende Vorstellungen über die Freilegung der Nervenendigungen:

Nervenendigungen, die unmittelbar unter den "tight junctions" der Atemwegepithelzellen liegen, beschreibt WIDDICOMBE (1977 a, b). Er hält diese Nervenendigungen für die schnell adaptierenden Rezeptoren ("irritant receptors").

NADEL (1980) vermutet als subzelluläre Komponente für die erhöhte Sensibilität der "irritant receptors" eine Schädigung der "tight junctions", unter denen die Nervenendigungen lokalisiert sind. Versuche von LEMPERT et al. (1979) deuten darauf hin, daß die "tight junctions" dynamische Strukturen sind,

die sich lösen und wieder zusammenschließen können.

Mehrere andere Autoren sehen, wie NADEL (1973, 1977), die unspezifische Hyperreagibilität als Folge einer erhöhten Schleimhautpermeabilität in Verbindung mit einer Freilegung der "irritant receptors" an (BOUCHER et al. 1980; HOGG u. HULBERT 1980; HOGG 1983).

Für die Bronchokonstriktion infolge bronchialen Wärmeverlustes durch körperliche Belastung und/oder Inhalation kalter Luft macht NADEL (1980) osmotische Effekte auf die "tight junctions" in den oberen Atemwegen verantwortlich.

GAYRARD et al. (1975) erklären, warum maximale Atemmanöver zu einer Bronchokonstriktion führen können: Eine maximale Inspiration stimuliert sowohl die schnell adaptierenden Rezeptoren ("irritant receptors") als auch die langsam adaptierenden Rezeptoren (Dehnungsrezeptoren). Die "irritant receptors" vermitteln eine Bronchokonstriktion und die langsam adaptierenden Rezeptoren eine Bronchodilatation. Bei gesunden Personen überwiegt der letztere Effekt, eine tiefe Inspiration führt also zu einer Bronchodilatation. Bei Asthmatikern ist die Reizschwelle der "irritant receptors" herabgesetzt, und dadurch überwiegt die durch diese Rezeptoren vermittelte Bronchokonstriktion.

Die Abbildung 1 stellt die zur Bronchokonstriktion führenden Abläufe schematisch dar.

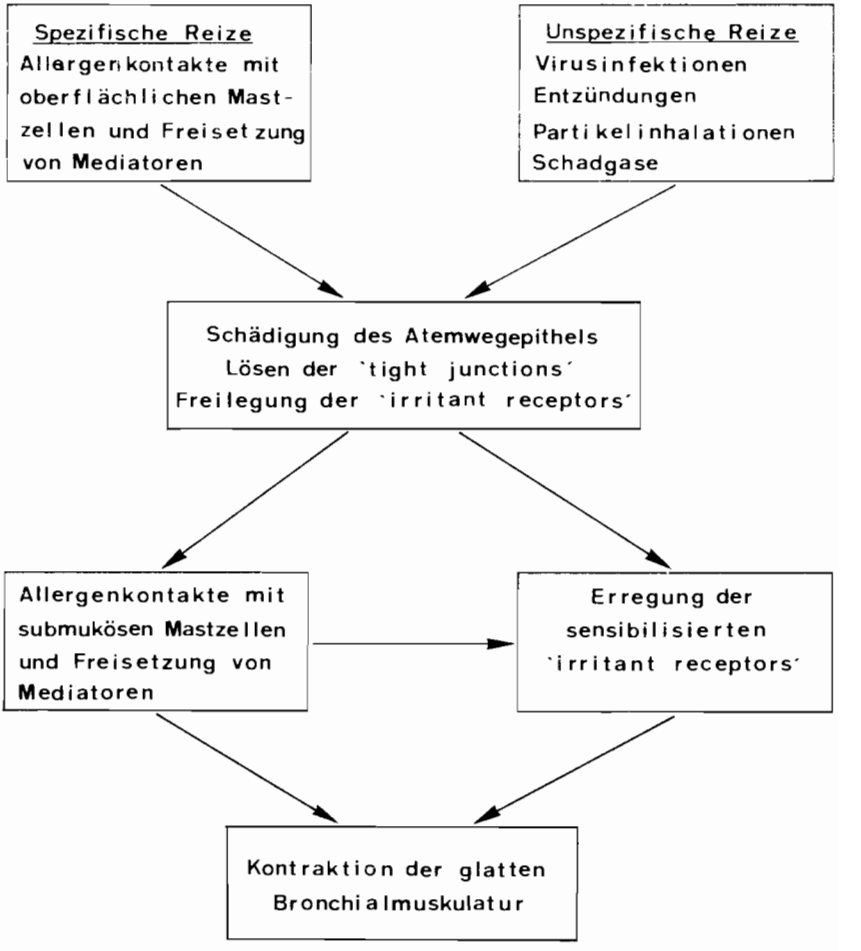


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Abläufe, die zur direkten und reflektorischen Bronchokonstriktion führen (modifiziert nach McFADDEN 1982).

2.2.2.2.2 Beta-adrenerge Theorie

Die Stimulation von Beta-2-Rezeptoren bewirkt eine Bronchodilatation, reduziert die Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Leukozyten, erhöht die mukoziliare Clearance, verhindert Permeabilitätsödeme und erhöht den Chloridionen- und Wasserfluß in das Bronchiallumen (SVEDMYR 1983).

SZENTIVANYI (1968) stellte die Theorie auf, daß die Ursache der bronchialen Hyperreagibilität in einer verminderten Funktion von Beta-Rezeptoren und in einer erhöhten Aktivität von Alpha-Rezeptoren besteht. Nach SZENTIVANYI (1979) kommt die Aktivitätsverschiebung zwischen den Rezeptorentypen durch eine Verminderung der Beta-Rezeptoren oder durch eine Umwandlung von Beta- in Alpha-Rezeptoren zustande. Alpha-Rezeptoren sollen eine Bronchokonstriktion vermitteln.

Die Beta-adrenerge Theorie ist wiederholt unterstützt worden, da bei mehreren Untersuchungen festgestellt wurde, daß Lymphozyten von Asthmatikern, die mit Beta-Agonisten behandelt wurden, weniger Beta-2-Rezeptoren besitzen als die Lymphozyten gesunder Personen. Außerdem sind im Blut und in Leukozyten von Asthmatikern geringere cAMP-Konzentrationen gemessen worden (SVEDMYR 1983).

Daraufhin verglichen GALANT et al. (1980) die Beta-2-Rezeptoren-Anzahl der Leukozyten gesunder Personen mit der von Asthmatikern. Ein Teil der Asthmatiker war mit Beta-Agonisten behandelt worden und der andere Teil nicht. Die Leukozyten der behandelten Asthmatiker hatten 70 % weniger Beta-2-Rezeptoren. Jedoch entsprach die Rezeptorenanzahl der unbehandelten Asthmatiker der der gesunden Personen.

Außerdem stellten GALANT et al. (1978) eine steigende Zahl von Beta-2-Rezeptoren an den Leukozyten von Asthmatikern nach Absetzen eines Beta-Agonisten fest. Nach einer Woche entsprach die Beta-2-Rezeptoren-Anzahl derjenigen vor der Therapie.

Die Abnahme der Rezeptorenanzahl nach Stimulation mit Agonisten hält SVEDMYR (1983) für einen physiologischen Feedbackmechanismus und nicht für einen krankheitsspezifischen Zustand beim Asthma.

Zusätzlich haben Versuche von BENFEY (1980) klar gezeigt, daß Alpha- und Beta-Rezeptoren aus verschiedenen Molekülen bestehen und nicht in den jeweils anderen Typ transformiert werden können. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu der beta-adrenergen Theorie (SVEDMYR 1983). Da SVEDMYR (1983) außerdem den adrenergischen Alpharezeptoren in den Atemwegen eine geringe Bedeutung beimißt, hält er die beta-adrenerge Theorie SZENTIVANYI's (1968, 1979) für widerlegt.

Die beta-adrenerge Theorie findet heute kaum noch Unterstützung.

2.2.2.2.3 Nicht-adrenerge, nicht-cholinerge Innervation

Nach RICHARDSON (1977) bestand bisher die Ansicht, die glatte Muskulatur von Trachea und Bronchien werde von den beiden Komponenten des autonomen Nervensystems kontrolliert, dem parasympathischen System mit der cholinergen erregenden Wirkung und dem sympathischen System mit der adrenergen hemmenden Wirkung. Dasselbe traf für den Gastrointestinaltrakt zu. Dort gelang allerdings zusätzlich der Nachweis eines nicht-adrenergen hemmenden Systems.

Da die glatte Muskulatur, das Epithel, die vagale Innervation und wahrscheinlich auch die Ganglienzellen von Lunge und Gastrointestinaltrakt gleicher embryologischer Herkunft sind, kann ein nicht-adrenerges hemmendes System auch in der Lunge vermutet werden. Aufgrund seiner Versuche kam RICHARDSON (1977) zu dem Schluß, daß in der Lunge cholinergische erregende Fasern und nicht-adrenerge hemmende Fasern die glatte Muskulatur innervieren. Dieser Autor hält Schäden am nicht-adrenergen hemmenden

System für möglich, die zur Dysfunktion der glatten Muskulatur führen und die Hyperreagibilität der Atemwege beim Asthma erklären könnten.

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es nicht möglich, die Transmitter der nicht-adrenergen, nicht-cholinergen Hemmung zu identifizieren, VIP (vasoactive intestinal peptide) und andere Substanzen werden als Transmitter vermutet (ANDERSSON u. GRUNDSTRÖM 1983).

In den Atemwegen gibt es nicht nur ein nicht-adrenerges hemmendes System. ANDERSSON und GRUNDSTRÖM (1983) wiesen in den Atemwegen des Meerschweinchens nicht-adrenerge, nicht-cholinerge erregende Neurone nach. Auch die Transmitter dieser Neurone sind noch nicht bekannt, mehrere Peptide kommen dafür in Frage. Eine Überfunktion des nicht-adrenergen, nicht-cholinergen erregenden Nervensystems könnte an der Pathogenese der Hyperreagibilität der Atemwege beteiligt sein, aber bisher reichen die Erkenntnisse darüber noch nicht aus (ANDERSSON u. GRUNDSTRÖM 1983).

Neben den extrinsischen, sympathischen und parasympathischen Nerven gibt es ein ausgeprägtes System von intrinsischen Nervenfasern, die ihren Ursprung vermutlich in Ganglien haben, welche auf der dorsalen Oberfläche der Trachea liegen (HAKANSON et al. 1983).

In den Atemwegen existieren als mögliche Neurotransmitter die Peptide VIP (vasoactive intestinal peptide), SP (substance P), GRP (gastrin releasing peptide) und NPY (neuropeptide Y). Ein SP-Antagonist hob die konstriktorische Wirkung von SP an einer isolierten Colontaenie vom Meerschweinchen auf, also ist SP wahrscheinlich ein kontraktionsauslösender Neurotransmitter (HAKANSON et al. 1983).

Die Lunge besitzt nach SHEPPARO et al. (1984) ein reichhaltiges

System von Peptiden, welche die Lungenfunktion beeinflussen können. Allerdings sind die Kenntnisse darüber noch unvollständig. Eine Beeinflussung der unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege durch das Peptid-System wird vermutet, bedarf aber noch der Bestätigung.

2.2.2.2.4 Calzium-Theorie

Einige Autoren messen einer erhöhten intrazellulären Calzium-Konzentration in der glatten Bronchialmuskelzelle eine Bedeutung an der Entstehung einer unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege bei.

Besonders ausführlich befaßt sich ANDERSSON (1983) mit dieser Theorie:

Zuerst beschreibt er den physiologischen Mechanismus, der zur Kontraktion der glatten Muskelzelle führt. Entscheidend für den Kontraktionszustand der Bronchialmuskulatur ist die Menge des freien Calziums, die dem kontraktilen Apparat, Aktin und Myosin, zugänglich ist.

Dann nennt ANDERSSON (1983) drei Mechanismen, durch die die intrazelluläre freie Calzium-Konzentration erhöht sein kann und somit möglicherweise Ursache einer unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege ist: Die Calzium-Freisetzung ins Myoplasma kann erhöht sein, entweder durch erhöhten Einstrom aus dem extrazellulären Raum oder durch vermehrte Freisetzung aus den intrazellulären Speichern. Zum zweiten kann das Entfernen des Calziums von den kontraktilen Elementen reduziert sein, einerseits durch einen verminderten Rücktransport in die intrazellulären Speicher und andererseits durch eine reduzierte aktive Ausschleusung aus der Zelle. Zum dritten kann der kontraktile Effekt einer gegebenen intrazellulären Calzium-Menge erhöht sein.

Die Bedeutung der freien Calzium-Konzentration in der glatten Bronchialmuskelzelle für die Entwicklung einer unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege ist bisher nur eine Hypothese, sie bedarf weiterer intensiver Forschung zu ihrer Überprüfung.

2.3 Diagnostik der unspezifischen Hyperreagibilität

Viele Provokationstests werden bei der Untersuchung des Asthmas angewandt, häufiger in der Forschung, aber auch in der klinischen Praxis. Diese Tests können in solche unterteilt werden, mit denen die unspezifische Hyperreagibilität bestimmt wird, und in solche, bei denen die Reaktion auf ein spezifisches Antigen gemessen wird. Am häufigsten werden jene Tests zur Ermittlung der unspezifischen Hyperreagibilität des Bronchialbaumes angewandt. Dabei wird entweder eine pharmakologisch wirksame Substanz, gewöhnlich Histamin oder Methacholin, körperliche Belastung oder deren kürzlich beschriebenes Äquivalent, die isokapnische Hyperventilation mit kalter, trockener Luft, eingesetzt (NELSON 1983).

BENSON (1975) nennt außerdem SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis), Bradykinin, Prostaglandin F_2 , Schwefeldioxid und Staub zum Beurteilen der bronchialen Hyperreaktivität. EMPEY et al. (1976) ließen Zitronensäure zur Feststellung der unspezifischen Hyperreagibilität inhalieren.

O'CAIN et al. (1980) untersuchten die Wirkung des bronchialen Wärmeverlustes. Der Wärmeverlust resultiert aus einer belastungsbedingten Erhöhung des Atemminutenvolumens, der Inhalation kalter Luft oder einer Kombination dieser beiden Faktoren. Der belastungsbedingte Wärmeverlust ist bei Asthmatikern und gesunden Personen gleich, aber nur die Asthmatiker reagieren dabei mit einer Bronchokonstriktion. Atmen gesunde Personen während einer Belastung kalte Luft, so reagiert auch ihr Bronchialsystem.

Demnach reagieren alle Personen auf einen bronchialen Wärmeverlust, aber die Asthmatiker sind viel empfindlicher. BURKI und DIAMOND (1984) beschreiben eine technisch einfache Methode, um die bronchiale Hyperreagibilität mittels körperlicher Belastung und gleichzeitiger Inhalation kalter Luft zu messen.

Die Vorteile unspezifischer bronchialer Provokationstests werden von mehreren Untersuchern hervorgehoben:

Ein Reagibilitätstest wie die Histaminprovokation scheint ein besseres Instrument als irgend ein anderer Spirometrie-Test zu sein, um den Erkrankungsgrad des Asthmas zu beurteilen (GRAFF-LONNEVIG 1983).

Auch die zur Symptombeherrschung des Asthmas erforderliche Medikation kann anhand Histamin- oder Methacholintests exakter ermittelt werden als durch klinische und spirometrische Untersuchungen (JUNIPER et al. 1981).

KREUKNIET und PIJPER (1973) sowie HARGREAVE et al. (1981) stellten eine signifikante Korrelation zwischen den Reaktionen auf eine Histamininhalation und eine Allergeninhalation bei Personen mit einem positiven Hauttest fest und empfehlen deshalb, vor einem Allergeninhalationsprovokationstest einen Histamininhalationsprovokationstest durchzuführen.

Der klinische Wert unspezifischer Provokationstests liegt in der Möglichkeit, bei hyperreagiblen Patienten auch dann Asthma diagnostizieren zu können, wenn am Untersuchungstag keine Atemwegsobstruktion vorhanden ist. Liegt schon eine Obstruktion vor, so ist eine Bronchospasmusprovokation sogar potentiell gefährlich. Unter solchen Umständen ist es sicherer und auch diagnostisch wertvoller, die Antwort auf einen Bronchodilatator zu messen (PARKER et al. 1965; JUNIPER et al. 1981).

Einige Anwendungsgebiete für bronchiale Provokationstests sind

epidemiologische Studien, Untersuchungen über die Pathophysiologie des Asthmas und das Testen von Medikamenten (EMPEY 1980). Vom klinischen Wert einmal abgesehen, gibt es für unspezifische Provokationstests zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten in der Forschung. Ein solcher Test kann als brauchbares Asthma-Modell zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit verschiedener Medikamente verwendet werden (NEWHOUSE u. HARGREAVE 1980).

2.3.1 Der Histamininhalationsprovokationstest beim Menschen

Während der Untersuchung systemischer Effekte von intravenös appliziertem Histamin bemerkten WEISS et al. (1929) bei Patienten mit Bronchitis, Emphysemen und mit Asthma eine größere histaminbedingte Atemnot als bei gesunden Personen.

CURRY führte 1946 die Inhalation von Histamin und Methacholin zur Provokation einer Bronchokonstriktion ein, um damit die Sensibilität des Bronchialbaumes zu beurteilen. Asthmatiker reagierten dabei viel empfindlicher als gesunde Personen.

Besonders im letzten Jahrzehnt sind Histamininhalationsprovokationstests (HIPT) häufig zu Forschungszwecken durchgeführt worden. Seit einigen Jahren werden HIPTs auch schon in der klinischen Praxis angewandt (JUNIPER et al. 1981).

2.3.1.1 Standardisierung des HIPTs

Die verschiedenen Forschergruppen führten bronchiale Provokationstests in der Vergangenheit mit derart voneinander abweichenden Methoden durch, daß ihre Ergebnisse untereinander kaum verglichen werden konnten. Deshalb unternahmen CHAI et al. (1975) den Versuch, bronchiale Provokationstests zu standardisieren. Dazu müssen alle Einflüsse auf die bronchokonstriktorische Wirkung der Provokationssubstanz entweder eliminiert oder

standardisiert werden. Diese Einflüsse werden in technische und nicht-technische Faktoren unterteilt. CHAI et al. (1975) beschrieben eine Inhalationsmethode (technische Faktoren) und schlugen vor, diese generell anzuwenden. Diese Methode wird heute neben der von COCKCROFT et al. (1977 a) beschriebenen Inhalationsmethode am häufigsten durchgeführt (vergleiche Abschnitt 2.3.1.3).

JUNIPER et al. (1978) untersuchten die Reproduzierbarkeit von Inhalationstests; die Reproduzierbarkeit spiegelt den Grad der Standardisierung wider. Dabei beschrieben diese Autoren ausführlich die von ihnen berücksichtigten nicht-technischen Faktoren:

Der Test begann immer zur gleichen Tageszeit, weil DE VRIES et al. (1962), REINBERG und GERVAIS (1972) sowie TAMMELING et al. (1977) Tagesschwankungen der unspezifischen Hyperreagibilität festgestellt hatten. Die forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität mußte mindestens 70 % des Sollwertes betragen und durfte nicht mehr als 5 % vom Vortage abweichen, denn BENSON (1975) ist der Meinung, daß der Grad der bronchialen Hyperreagibilität von der initialen Weite der Atemwege abhängt. Keiner der Probanden war innerhalb der letzten sechs Wochen weder an einer Atemwegsinfektion erkrankt gewesen, noch wurde er dagegen geimpft. EMPEY et al. (1976) hatten nach Atemwegsinfektionen und QUELLETTE und READ (1965) nach Influenza-Impfungen eine erhöhte bronchiale Reagibilität festgestellt. In den letzten sechs Wochen vor dem Test hatte keine Exposition von relevanten Allergenen stattgefunden, denn direkt danach ist die bronchiale Reaktivität erhöht (ALTOUNYAN 1971, COCKCROFT et al. 1977 b).

Weiterhin kontrollierten JUNIPER et al. (1978) die Medikamenteneinnahme. Bei den Testpersonen wurde acht Stunden vor dem Test die Inhalation von Beta-Adrenergika und Cromoglykat, 24 Stunden vorher die Einnahme von Bronchodilatatoren und 48 Stunden vor dem Test die Applikation von Antihistaminika eingestellt. Eine

eventuelle Kortikosteroidmedikation unterbrach man nicht.

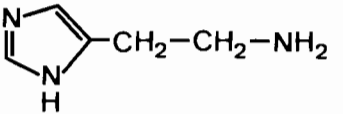
Bei fortgeführter Medikation sollte der Abstand zwischen letzter Applikation und Provokationstest konstant sein (CHAI et al. 1975).

In der Literatur gibt es keine Übereinstimmung darüber, inwieweit die festgestellte unspezifische Hyperreagibilität von dem Ausgangswert der forcierten exspiratorischen Einsekundenkapazität und somit auch von der initialen Weite der Atemwege abhängt. Die gleiche Verringerung des Bronchialumfanges bedingt eine proportional größere Verringerung des Radius bei Patienten mit Bronchialobstruktionen als bei gesunden Personen. Daraus resultiert bei Patienten mit einer geringeren Weite der Atemwege eine größere Verringerung des Luftflusses, weil dieser proportional zur vierten Potenz des Radius ist. Einige Untersucher meinen, von einer stärkeren Histaminantwort nur auf reduzierte Ausgangswerte der forcierten exspiratorischen Einsekundenkapazität schließen zu können, andere Autoren konnten diese Abhängigkeit jedoch nicht feststellen (TEN VELDE u. KREUKNIET 1984).

So konnten HABIB et al. (1979) und GARCIA-HERREROS et al. (1980) keine Abhängigkeit zwischen den Ausgangswerten der Lungenfunktion und der bronchialen Reaktivität feststellen, und somit repräsentieren die unterschiedlichen Reaktivitäten echte interindividuelle Unterschiede der Histaminempfindlichkeit. Diese Auffassung wird heute allgemein anerkannt.

2.3.1.2 Histaminlösungen

Das Histamin (ß-Imidazolyl-äthylamin) hat folgende Strukturformel:



Das Molekulargewicht beträgt 111,15 (RÖMPP 1966, KARLSON 1977).

Histamin wird beim HIPT als Histaminphosphat oder als Histamindihydrochlorid verwendet. Beide Substanzen sind im EUROPÄISCHEN ARZNEIBUCH (1978, S. 109) definiert. Histamindihydrochlorid hat ein Molekulargewicht von 184,1 und Histaminphosphat von 325,2. Beziehen sich Konzentrationsangaben auf diese beiden Verbindungen, so muß das unterschiedliche Molekulargewicht berücksichtigt werden. Mit einem Kristallwassermolekül weniger hat das Histaminphosphat in Großbritannien und in den USA definitionsgemäß ein Molekulargewicht von 307,1. In der BRITISH PHARMACOPEIA (1968) wird es als "Histamine Acid Phosphate" und in der UNITED STATES PHARMACOPEIA (1970) als "Histamine Phosphate" bezeichnet.

Das Histamin wird in der Regel mit isotonischen Lösungsmitteln verdünnt, entweder in physiologischer Kochsalzlösung oder in einer Pufferlösung. Die Untersucher applizieren Histaminlösungen entweder in der gleichen Konzentration und variieren dabei die Anzahl der Inhalationen, oder sie benutzen Verdünnungsreihen, meistens im Verhältnis 1 : 2, und halten die Applikationsmethode konstant. Die Konzentrationen der Histaminlösungen, die beim HIPT inhaliert werden, liegen zwischen 0,03 mg/ml und 128 mg/ml.

2.3.1.3 Inhalationsmethoden

CURRY (1946) vernebelte eine 1 mg/ml Histaminbase enthaltende Lösung und ließ seine Probanden vier Atemzüge davon inhalieren. Seitdem sind viele verschiedene Inhalationsmethoden angewandt worden, von denen einige hier beschrieben werden:

Mit einem "Original Wiesbadener Doppelinhalator", Luftdurchfluß vier Liter pro Minute, applizierten DE VRIES et al. (1962) Histaminphosphatlösungen über eine Dauer von 30 Sekunden. Die Konzentrationen lagen zwischen 0,0625 und 32 mg/ml. Der gleiche Inhalator fand bei KREUKNIET und PIJPER (1973) sowie TEN VELDE

und KREUKNIET (1984) Anwendung.

MATHÉ et al. (1973) setzten einen Ultraschallvernebler ein, der Teilchen von durchschnittlich 2 µm erzeugte. Histamindihydrochlorid war in isotonischer Kochsalzlösung gelöst. Die Testperson inhalierte 0,5 ml der Lösung und nach jeweils 30 Minuten eine die doppelte Menge enthaltende Lösung.

Histamindihydrochlorid, allerdings in Wasser gelöst, vernebelten STANESCU und BRASSEUR (1973) in einer Konzentration von 1 mg/ml mittels "Dautrebande-Vernebler" und ließen das Aerosol eine Minute lang inhalieren.

LAITINEN (1974) verwendete Histaminphosphat in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Von der 1,6-prozentigen Lösung mußten die Testpersonen zuerst einen, dann vier und schließlich 16 Atemzüge inhalieren. Dabei vernebelte ein "De Vilbiss-Vernebler" 0,11 mg Histamin pro Sekunde.

Einen "Vaponefrin-Vernebler" mit einem Luftdurchfluß von sechs Litern in der Minute benutzten SPECTOR und FARR (1975). Sie führten zwei verschiedene Methoden durch. Entweder wurde die Anzahl der Atemzüge bei gleicher Konzentration der Testlösung gesteigert oder es wurden jeweils zehn Atemzüge von Testlösungen mit steigenden Konzentrationen inhaliert. Auch NATHAN et al. (1979) gebrauchten einen "Vaponefrin-Vernebler".

Die hier aufgeführten Beispiele machen die großen methodischen Unterschiede der bronchialen Provokationstests in der Vergangenheit deutlich. In den letzten Jahren setzten sich die Methoden von CHAI et al. (1975) und COCKCROFT et al. (1977 a) durch.

Wie schon erwähnt, bemühten sich CHAI et al. (1975) um eine Standardisierung von bronchialen Provokationstests und beschrieben dabei ein Verfahren zur Vernebelung von Testsubstanzen: An einen "De Vilbiss-Vernebler" ist ein Dosimeter angeschlossen

und gibt eine konstante Lösungsmenge ab. Die Eingangsklappe ist an Preßluft angeschlossen und öffnet sich bei jeder Inspiration für ein regulierbares Zeitintervall. Für Erwachsene soll der Zeitgeber auf 0,6 Sekunden eingestellt sein. Alle Atemzüge sollen vom funktionellen Residualvolumen bis zur inspiratorischen Vitalkapazität ausgeführt werden. Dieses Verfahren ist von EMPEY et al. (1976), BEAUPRÉ und MALO (1979, 1981), SALOME et al. (1980), RYAN et al. (1981), CHATHAM et al. (1982), HENRY et al. (1982), BHAGAT und GRUNSTEIN (1984) und PHILLIPS et al. (1984) angewandt worden.

Bei dem von COCKCROFT et al. (1977 a) beschriebenen Verfahren vernebelt ein "Wright's Nebulizer" die Testlösungen. Bei einem Sauerstofffluß von 7 l/min produziert der Vernebler 0,13 ml Aerosol pro Minute. Die mittlere Teilchengröße beträgt 1,3 µm. Das Aerosol wird jeweils zwei Minuten lang bei physiologischer Atmung inhaliert. Die erste Testlösung ist eine Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, gefolgt von einer 0,03 mg/ml Histaminphosphatlösung. Jeweils im Fünf-Minuten-Abstand folgt eine Lösung mit der doppelten Konzentration des Histaminphosphats. Der Test wird abgebrochen, wenn die forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität um 20 % gesunken ist, spätestens jedoch nach der 8-mg/ml-Lösung. Diese Testmethode ist von zahlreichen Untersuchern angewandt worden (BENSON 1978; JUNIPER et al. 1978; ANDERTON et al. 1979; BEAUPRÉ u. MALO 1979; HARGREAVE et al. 1981; JUNIPER et al. 1981, 1982; RUFFIN et al. 1981; COCKCROFT et al. 1983; DEHAUT et al. 1983; HARIPARSAD et al. 1983; BAHOUS et al. 1984).

Die Durchführung des HIPTs nach der Methode von COCKCROFT et al. (1977 a) wurde von HARGREAVE et al. (1981) modifiziert. Beträgt der Einsekundenkapazitäts-Ausgangswert mindestens 80 % des Sollwertes und fällt die Einsekundenkapazität nach der Lösungsmittelinhalation weniger als 10 %, so kann der Test abgekürzt werden. Die Probanden beginnen mit der 2-mg/ml-Histaminphosphatlösung, wenn sie keine Medikamente einnehmen, um ihre Asthma-Symptome zu beherrschen. Benötigen die Patienten Bronchodilatatoren,

beginnen sie mit der 0,25-mg/ml-Lösung, und sind Kortikosteroide zur Symptombeherrschung nötig, dann inhalieren sie zuerst die 0,125-mg/ml-Lösung. In allen anderen Fällen wird mit der 0,03-mg/ml-Lösung begonnen.

Das Auslassen der Testlösungsinhalationen mit geringem Histamingehalt bedeutet für die klinische Praxis eine große Arbeitsersparnis.

Die beiden wichtigsten Testmethoden, die von CHAI et al. (1975) und die von COCKCROFT et al. (1977 a), sind wiederholt miteinander verglichen worden. Dabei schnitt die Methode von COCKCROFT et al. (1977 a) in der Regel besser ab (HARGREAVE et al. 1981; RYAN et al. 1981).

Ein Vorteil der Methode von COCKCROFT et al. (1977 a) ist die Testlösungsinhalation bei physiologischer Atmung. Somit wird die Lungenmechanik von Asthmatikern nicht durch maximale Atemmanöver beeinflußt, wie es GAYRARD et al. (1975) und FISH et al. (1977) nachgewiesen haben (HARGREAVE et al. 1981).

Andere Vorteile des Verfahrens von COCKCROFT et al. (1977 a) sind die einfachere Durchführung, die geringere Anforderung an die Kooperation mit dem Patienten und die geringeren Kosten des Verfahrens. Die unspezifische Hyperreagibilität kann mit beiden Verfahren mit der gleichen Genauigkeit bestimmt werden (HARGREAVE et al. 1981; RYAN et al. 1981).

Für die bronchiale Reizantwort spielt neben der Provokationssubstanz und deren Menge auch seine Verteilung auf mehr zentrale oder periphere Atemwege eine Rolle; bei überwiegend zentraler Deposition ist die Reizantwort stärker (RUFFIN et al. 1978). Deshalb sollte der Atemtyp bei inhalativen Provokationstests möglichst standardisiert werden (MATTHYS et al. 1982). Infolgedessen sollen die Probanden bei der Testmethode nach COCKCROFT et al. (1977 a) angewiesen werden, in ihrer Atemmittellage normal zu atmen.

Nach MATTHYS et al. (1982) hängt die Depositionsmenge eines Aerosols in den unteren Atemwegen von folgenden Faktoren ab:

a) Partikelgröße (aerodynamischer Durchmesser, Masse, Volumen)

b) Nebeldichte (elektrostatische Ladung)

c) Atemmanöver (Atemtyp, Fluß, Atemanhaltezeit)

d) Atemwegsgeometrie (lokale Verengungen, Verzweigungswinkel, Dimension der Atemwege, Obstruktionen)

2.3.1.4 Wirkungsmechanismus

Die Wirkung von inhaliertem Histamin auf die Atemwege unterteilt sich in eine geringere direkte lokale Wirkung auf die glatte Muskulatur und in einen bedeutenderen Einfluß über eine vagusinduzierte Reflexbronchokonstriktion (DE KOCK et al. 1966; JUNIPER et al. 1981).

Der pathophysiologische Ablauf der vagusinduzierten Reflexbronchokonstriktion ist im Abschnitt 2.2.2.2.1 beschrieben.

Die lokale direkte Wirkung auf die glatte Muskelzelle wird durch Histaminrezeptoren vermittelt; man unterscheidet H_1- und H_2-Rezeptoren (FRIMMER 1977).

H_1-Rezeptoren vermitteln einen Bronchospasmus (SCHACHTER et al. 1982) entweder über einen erhöhten Calziumionen-Einstrom in die sensitive Zelle oder über eine Freisetzung von Calziumionen aus intrazellulären Speichern (FRIMMER 1977).

Die Ansichten über die Wirkung der H_2-Rezeptoren sind unterschiedlich: Während NOGRADY und BEVAN (1981) bei Asthmatikern keinen Einfluß einer H_2-Rezeptoren-Blockade feststellten, kamen im Gegensatz dazu SCHACHTER et al. (1982) sowie STÜCKER und SILL (1984) zu dem Ergebnis, daß H_2-Rezeptoren bei Asthmatikern eine Bronchodilatation vermitteln.

Bei gesunden Personen hat eine H_2-Rezeptor-Blockade keinen Einfluß auf den Tonus der glatten Bronchialmuskulatur (EISER et al. 1980; NOGRADY u. BEVAN 1981; SCHACHTER et al. 1982; STÜCKER u. SILL 1984).

Da nach STÜCKER und SILL (1984) H_2-Rezeptoren bei Asthmatikern eine Bronchodilatation vermitteln und bei gesunden Personen keinen Einfluß auf die Lungenfunktion haben, schließen diese Autoren auf ein unterschiedliches Verteilungsmuster der H_2-Rezeptoren bei diesen beiden Personengruppen.

Die Histaminwirkung über H_2-Rezeptoren führt zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels (CHAND u. EYRE 1975).

Neben der bronchokonstriktorischen Wirkung steigert Histamin die Permeabilität der Blutkapillaren, so daß Plasma vermehrt aus dem Gefäßbett in das Gewebe diffundiert. Morphologisch kann eine Auflockerung der Kittleisten des Endothels beobachtet werden (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN 1964).

PERSSON und SVENSJÖ (1983) stellten nach Oberflächenapplikation von Histamin bei Hamstern eine erhöhte Permeabilität der postkapillären Venuolen fest. Die Extravasation begann nach zwei Minuten, hatte nach zehn Minuten ihren Höhepunkt erreicht und war nach 30 Minuten kaum noch sichtbar.

Für die Meßwertaufnahme ist der Zeitpunkt wichtig, zu dem die vagusinduzierte Reflexbronchokonstriktion einsetzt. Das geschieht unmittelbar nach der Histamininhalation. Als zeitlichen Abstand zwischen Inhalation und Meßwertaufnahme wählte LAITINEN (1974) nach dem Prüfen mehrerer Abstände 90 Sekunden. COCKCROFT et al. (1977 a) maßen die forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität 30 und 90 Sekunden nach jeder Testlösungsinhalation.

In diesem Zeitintervall, 30 bis 90 Sekunden nach jeder Testlösungsinhalation, werden heute von nahezu allen Untersuchern die Meßwerte aufgenommen.

Mehrere Autoren untersuchten die Dauer der histamininduzierten Bronchokonstriktion: Die Vitalkapazität und die Einsekundenkapazität hatten 15 bis 20 Minuten nach der Histamininhalation wieder ihre Ausgangswerte erreicht (DE VRIES et al. 1962). RUFFIN et al. (1981) stellten eine Rückkehr der Einsekundenkapazität zum Ausgangswert innerhalb von 30 Minuten fest, nachdem dieser Wert vorher um mindestens 20 % erniedrigt war. Die spezifische Leitfähigkeit der Lunge verringerte sich nach einer Histamininhalation innerhalb von 1-4 Minuten auf 18,6 % des Ausgangswertes, blieb für 16,8 Minuten auf diesem Niveau und benötigte dann 25,5 Minuten, um auf 80 % des Ausgangswertes zu steigen (CARTIER et al. 1983).

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich für die Dauer einer histaminbedingten Bronchokonstriktion beim Menschen etwa eine halbe Stunde.

2.3.1.5 Meßgrößen

Die für die Praxis zur Verfügung stehenden Testgrößen teilen MATTHYS et al. (1982) so ein:

a) Strömungswiderstandsmessungen, weitgehend mitarbeitsunabhängig

   Raw, sRaw, Gaw, sGaw, Rvd, Ros

b) spirometrische Volumenzeitkurve

   FEV_1, FEV_1/IVC, FEV_1/FVC, MMEF

c) maximale exspiratorische Flußvolumenkurve

   PEF, MEF 25, 50, 75 %

Die Meßgrößen b) und c) sind mitarbeitsabhängig und können bei Patienten mit einem hyperreagiblen Bronchialsystem eine Bronchokonstriktion auslösen. Die Symbole bedeuten:

a) Raw = ganzkörperplethysmographischer Atemwegswiderstand
sRaw = spezifischer Raw
Gaw = Leitfähigkeit der Atemwege (Reziprokwert von Raw)
sGaw = spezifische Gaw (Reziprokwert von sRaw)
Rvd = Strömungswiderstand mit der Verschlußdruck- oder Unterbrechermethode gemessen
Ros = Atemwiderstand mit der Oszillationsmethode gemessen

b) FEV_1 = forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität
IVC = inspiratorische Vitalkapazität
FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität
FEV_1/IVC, FEV_1/FVC = Tiffenau-Index oder relative Sekundenkapazität
MMEF = maximaler mittelexspiratorischer Fluß

c) PEF = exspiratorischer Spitzenfluß (peak exspiratory flow)
MEF 25/50/75 % = maximaler exspiratorischer Fluß nach Ausatmen von 25/50/75 % der forcierten Vitalkapazität

HABIB et al. (1979) beurteilten neben anderen Meßgrößen auch die dynamische Compliance. Dieser Wert nahm bei steigenden Histaminkonzentrationen in den meisten Fällen ab. Die Standardabweichung der dynamischen Compliance war aber deutlich größer als die der anderen Meßgrößen. Deshalb sank die dynamische Compliance in einem Drittel der Fälle nicht mehr als das Doppelte der Standardabweichung unter den Kontrollwert. Somit konnten HABIB et al. (1979) in diesen Fällen nicht die Schwellendosis (s. Abschnitt 2.3.1.6) für die dynamische Compliance ermitteln.

Da maximale Atemmanöver bei Patienten mit einem hyperreagiblen Bronchialsystem eine Bronchokonstriktion erzeugen können (GAYRARD et al. 1975; FISH et al. 1977), kritisieren OREHEK et al. (1981) das Messen der Einsekundenkapazität zur Beurteilung der bronchialen Reaktivität. Sie ermittelten eine signifikante Korrelation zwischen der Empfindlichkeit gegenüber Carbachol und der durch Maximalinspiration induzierten Bronchokonstriktion. Die bronchiale Reaktivität von Asthmatikern könnte bei

der Verwendung der Einsekundenkapazität zur Beurteilung der Bronchokonstriktion überschätzt werden (OREHEK et al. 1975).

Trotz dieser Kritik wird die forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität am häufigsten gemessen, um die Reaktion auf eine bronchiale Provokation zu bestimmen (COCKCROFT et al. 1983). Die Einsekundenkapazität kann schnell und mit geringem Aufwand gemessen werden und unterliegt nur geringen Schwankungen.

2.3.1.6 Auswertung des HIPTs

Die bronchiale Reaktivität kann als Veränderung nach Inhalation einer einzigen definierten Dosis einer Provokationssubstanz ausgedrückt werden oder als Veränderungen, die durch ansteigende Dosierungen bedingt sind. Die zweite Methode ermöglicht es, die Schwelle und die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve zu beurteilen. Aber gewöhnlich wird die bronchiale Reaktivität als Dosis oder Konzentration einer Provokationssubstanz ausgedrückt, welche eine willkürlich festgelegte Veränderung bewirkt, z. B. eine 15%ige Reduzierung der forcierten exspiratorischen Einsekundenkapazität oder ein 35%iger Abfall der spezifischen Leitfähigkeit. Diese Angaben lassen keinen Rückschluß zu, ob eine Veränderung der Schwelle oder der Steigung für die Abweichung von der Norm verantwortlich ist (BOUSHEY et al. 1980).

Werden Histaminlösungen mit steigenden Konzentrationen benutzt, so wird die unspezifische Hyperreagibilität meist als Provokationskonzentration (PC = provocating concentration) bezeichnet, welche eine willkürlich festgesetzte Veränderung bewirkt. Ein Index bezeichnet die Veränderung der dann folgenden Meßgröße in Prozent vom Ausgangswert.

So wird bei der Methode von COCKCROFT et al. (1977 a) die $PC_{20}FEV_1$ durch lineare Interpolation zwischen den beiden letzten Werten errechnet, nachdem die forcierte exspiratorische Einsekun-

denkapazität um mindestens 20 % gesunken ist.

Dagegen ermitteln HABIB et al. (1979) die Schwellendosis für die von ihnen bewerteten Parameter. Dazu werden der Mittelwert und die Standardabweichung aus drei Leerwertmessungen und einer Messung nach Inhalation des Lösungsmittels errechnet. Die Schwellendosis ist als die Histaminphosphatkonzentration definiert, bei der der Meßwert um das Doppelte der Standardabweichung vom Mittelwert abweicht.

COCKCROFT et al. (1983) verglichen die Methoden von COCKCROFT et al. (1977 a) und von HABIB et al. (1979). Anhand der $PC_{20}FEV_1$ konnten sie Asthmatiker von Nicht-Asthmatikern besser unterscheiden. Außerdem war die Reproduzierbarkeit der $PC_{20}FEV_1$ besser als die der Schwellendosis. Diese Autoren favorisieren also ihre eigene Methode.

CHAI et al. (1975) definieren eine Histamininhalationseinheit als eine einmalige Inhalation einer Histaminlösung, welche 1 mg Histaminbase pro ml gepuffertem Lösungsmittel enthält. Zur Bestimmung der $PD_{20}FEV_1$ werden alle Inhalationseinheiten addiert, die für die Reduzierung der Einsekundenkapazität um 20 % nötig sind (PD = provocating dose).

Nur zwischen positivem und negativem Testergebnis unterscheidet LAITINEN (1974). Positiv ist der Test, wenn bei gegebener Lösungskonzentration und festgelegter Anzahl von Inhalationen der exspiratorische Spitzenfluß um mindestens 15 % gesunken ist.

2.3.1.7 Bewertung der Ergebnisse

Die Problematik, Testergebnisse nur nach Anwendung der gleichen Methode exakt vergleichen zu können, ist schon angesprochen worden. Trotzdem sollen einige Beispiele bronchialer Provokationstestergebnisse angeführt werden:

Gesunde Personen zeigen nach Inhalation einer 32-mg/ml-Histaminphosphatlösung keine Veränderung der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität (DE VRIES et al. 1962).

Nach Applikation von 1, 4 und 16 Inhalationen einer Histaminlösung mit konstanter Konzentration kommt LAITINEN (1974) zu folgendem Ergebnis: Keine gesunde Person reagiert nach einer oder vier Inhalationen mit einem Abfall des exspiratorischen Spitzenflusses um mindestens 15 %. Nach 16 Inhalationen reagieren 6,5 % der Gesunden positiv. Asthmatiker reagieren nach einer Inhalation zu 30 %, nach vier zu 70 % und nach 16 Inhalationen zu 95,8 % positiv.

Die einzige Testmethode, von der eine größere Anzahl vergleichbarer Ergebnisse vorliegt, ist die von COCKCROFT et al. (1977 a). Diese Untersucher teilen die Hyperreagibilitätsgrade laut Tabelle 1 ein.

Tabelle 1: Hyperreagibilitätsgrade nach COCKCROFT et al. (1977 a) (alle Angaben in mg/ml Histaminphosphat)

normale Reagibilität:			$PC_{20}FEV_1$	$>$	8
ggr. Hyperreagibilität:	8	$\geq$	$PC_{20}FEV_1$	$>$	1
mgr. Hyperreagibilität:	1	$\geq$	$PC_{20}FEV_1$	$>$	0,125
hgr. Hyperreagibilität:	0,125	$\geq$	$PC_{20}FEV_1$		

Nach den Untersuchungsergebnissen von HARGREAVE et al. (1981) und RYAN et al. (1982) ist die bronchiale Reaktion auf Histamin eng mit dem Vorhandensein und dem Schweregrad des Asthmas verbunden. Je höher der Grad der Reagibilität ist, desto kleiner ist der exspiratorische Spitzenfluß am Morgen, desto deutlicher ist die Verbesserung des exspiratorischen Spitzenflusses nach Applikation eines Bronchodilatators, desto größer ist die Tagesschwankung des exspiratorischen Spitzenflusses und desto inten-

sivere Medikation ist notwendig, um die Asthma-Symptome zu beherrschen.

Die bronchiale Hyperreagibilität ist einerseits eine wichtige Beurteilungsmöglichkeit des Schweregrades der Asthmaerkrankung und des Medikationsbedarfes und andererseits die Folge des Asthmas (JUNIPER et al. 1981).

Allerdings kann man allein anhand der unspezifischen Hyperreagibilität des Bronchialsystems Asthmatiker nicht von Patienten mit chronischer Bronchitis unterscheiden (KLEIN u. SALVAGGIO 1966; LAITINEN 1974; BAHOUS et al. 1984).

BAHOUS et al. (1984) ermittelten $PC_{20}FEV_1$-Werte bei Patienten mit chronischer Bronchitis zwischen 0,76 und 32 mg/ml Histaminphosphat. Diese Werte überschneiden sich im oberen Bereich mit denen gesunder Personen und im unteren Bereich mit denen von Asthmatikern.

BRYANT und BURNS (1976) testeten lungengesunde Personen und Asthmatiker, wobei beide Gruppen aus Atopikern und Nicht-Atopikern bestanden. Diese Untersucher konnten keine Abhängigkeit des IgE-Spiegels oder der Anzahl positiver Hauttests von dem Grad der unspezifischen Hyperreagibilität feststellen.
Auch die Untersuchungen von CADE und PAIN (1971) ergaben keinen signifikanten Unterschied der bronchialen Reagibilität von Asthmatikern mit positiven Hauttests und Asthmatikern mit negativen Hauttests.

Also lassen positive Hauttests keine Rückschlüsse auf die Pathogenese des Asthmas zu (STEVENSON et al. 1975; WETTENGEL 1978).

2.4 Bronchiale Provokationen beim Pferd

2.4.1 Allergeninhalationstests

LOWELL (1964), SCHATZMANN et al. (1972) und McPHERSON et al. (1979) versuchten, asthmatische Anfälle durch Allergeninhalationen auszulösen.

Bei sechs Pferden, die an "Heaves" litten, führte LOWELL (1964) Allergeninhalationstests durch. Mit einem "De Vilbiss-Vernebler" applizierte er Pollenextrakte. Keines der Pferde bekam daraufhin einen asthmatischen Anfall.

Allerdings gelang es LOWELL (1964), bei Stallhaltung asthmatische Anfälle zu diagnostizieren, und zwar in einer Phase der Heufütterung viel häufiger als in der Phase einer heulosen Diät.

LOWELL (1964) führte außerdem Hauttests durch. Seine Ergebnisse sind mit der Hypothese, daß "Heaves" eine allergische Erkrankung der Atemwege ist, die durch Inhalation einer oder mehrerer Komponenten des Heus ausgelöst wird, vereinbar; sie liefern dafür jedoch keinen Beweis.

SCHATZMANN et al. (1972) gelang es, bei einem Pferd nach Sensibilisierung durch intramuskuläre Applikation von $BPO_{20}BGG$ (benzylpenicilloyl bovine gamma-globulin) mittels Inhalation desselben Antigens eine anaphylaktische Reaktion auszulösen. Die Lungenfunktionsveränderung wurde anhand eines Atemfrequenzanstieges und einer Zunahme der auskultatorisch festgestellten Atemgeräusche beurteilt.

McPHERSON et al. (1979) führten Allergeninhalationstests an insgesamt 100 Pferden durch. Dabei wurden Extrakte von Micropolyspora faeni, Aspergillus fumigatus, Graspollen und Staub von muffigem Heu von einem "Wright's Nebulizer" vernebelt. Das

Aerosol gelangte über einen Schlauch in eine Atemmaske, die aus einem Plastikeimer und einem Plastikhandschuh gefertigt war. Die Pferde inhalierten das Aerosol 20 Minuten lang.

Die Beurteilung der Reaktion erfolgte anhand der maximalen interpleuralen Druckdifferenz (ΔPplmax) und des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2). Der interpleurale Druck wurde mit einer Oesophagusballonsonde gemessen. Die Untersucher haben beide Werte vor der Inhalation gemessen und danach 4-5mal in Abständen von einer Stunde.

Der Test galt als positiv, wenn bei Pferden mit einer ΔPplmax kleiner als 6 mmHg eine ΔPplmax größer als 6 mmHg gemessen wurde und bei Pferden mit einer ΔPplmax größer als 6 mmHg die Druckdifferenz um mindestens 15 % gestiegen war.

Lungenkranke Pferde reagierten häufiger positiv als lungengesunde Pferde.

Die Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks erwies sich nach McPHERSON et al. (1979) nicht als geeignet, um die Reaktion auf Allergeninhalationen zu messen. Der PaO_2 nahm nämlich bei laut Druckdifferenzveränderung positiv reagierenden Pferden um 2,5 mmHg zu, während er bei negativ reagierenden Pferden um 0,24 mmHg abnahm.

Der PaO_2 muß um mindestens 5 mmHg fallen, damit man beim Menschen von einem positiven Allergeninhalationstest sprechen kann (SENNEKAMP 1984). Für MATTHYS (1982) ist die Verdoppelung des Atemwegwiderstandes ein positives Kriterium, wenn der initiale Widerstand nicht mehr als das Doppelte des Sollwertes beträgt.

2.4.2 Histamin-induzierter Bronchospasmus

ANDBERG et al. (1941) injizierten bei drei Pferden insgesamt elfmal jeweils 40 mg Histaminbase intravenös.

Die Histaminwirkungen ließen sich in drei Gruppen einteilen:

1. erhöhte Sekretion
2. erschwerte Atmung
3. erhöhte Peristaltik

Die Dyspnoe gehörte zu den auffallendsten Wirkungen des Histamins. Diese Symptome glichen denen von dämpfigen Pferden, denen der Anaphylaxie bei Meerschweinchen und denen eines akuten Asthmaanfalles beim Menschen. Die Untersucher erklärten die respiratorischen Erscheinungen mit einer plötzlichen intensiven Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur.

Die Dyspnoe setzte etwa eine Minute post injectionem ein und blieb für ungefähr 30 Minuten bestehen.

Im Jahre 1948 unternahmen OBEL und SCHMITERLÖW eindrucksvolle Messungen der intrathorakalen Druckdifferenz beim Pferd.

Zur Druckmessung wurde ein Pneumothorax erzeugt. Dazu ließ man 4-6 Liter Luft in die Peluralhöhle strömen und verband die entstandene Luftkammer mit einem Druckmeßgerät.

Gesunde Pferde zeigten wesentlich geringere Druckschwankungen als sogenannte dämpfige Pferde. Bei den gesunden Pferden blieb im Gegensatz zu den dämpfigen Pferden der intrathorakale Druck am Ende der Exspiration noch unterhalb des atmosphärischen Druckes.

Bei dämpfigen Pferden sank die intrathorakale Druckdifferenz nach Applikation von Atropin innerhalb von 1-3 Minuten. Die Wirkung hielt 30-45 Minuten an. Nach intravenöser Injektion

von 1 mg Adrenalin sank die Druckdifferenz schon nach 10-20 Sekunden für die Dauer von 5-10 Minuten.

OBEL und SCHMITERLÖW (1948) untersuchten auch die Wirkung von intravenös appliziertem Histamin auf die intrathorakale Druckdifferenz. Bei gesunden Pferden bewirkte eine Dosis von 0,25 mg Histamindihydrochlorid keine signifikante Veränderung der Atemmechanik. Nach Applikation von 1 mg Histamindihydrochlorid wurde die Druckdifferenz etwas größer, der Effekt verschwand aber schon nach wenigen Minuten.

Dämpfige Pferde reagierten auf 0,05 - 0,1 mg Histamindihydrochlorid mit einer deutlichen Erhöhung der intrathorakalen Druckdifferenz. Nach Gabe von 0,25 mg wuchs die Druckdifferenz beträchtlich, und die Pferde zeigten eine ausgeprägte Dyspnoe.

Auch nach beidseitiger Vagusblockade sowie nach Atropinisierung stellten die beiden Autoren bei dämpfigen Pferden eine Zunahme der Atembeschwerden nach geringen Histamingaben fest. Ein lungenkrankes Pferd blieb vier Monate in der Klinik, war dann symptomfrei und zeigte trotzdem noch eine Überempfindlichkeit gegenüber Histamin.

OBEL und SCHMITERLÖW (1948) folgerten aus ihren Versuchsergebnissen, daß dämpfige Pferde histaminempfindlicher als lungengesunde Pferde sind.

DERKSEN et al. (1982) untersuchten an fünf Ponys ohne respiratorische Symptomatik je dreimal in wöchentlichen Abständen die Wirkung von intravenös appliziertem Histamin auf die Lungenfunktion. Dazu ermittelten sie die dynamische Compliance und die Resistance. Außerdem untersuchten diese Autoren die Auswirkungen von Histaminapplikationen auf die Atemfrequenz, das Atemzugvolumen, das Atemminutenvolumen, die funktionelle Residualkapazität, die arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxid-

partialdrücke, den pH-Wert des arteriellen Blutes und auf den Blutdruck.

Zur Bestimmung der Lungenfunktionsparameter wurde den Ponys ein Dauertracheotubus eingesetzt und jeweils während des Versuchs ein Ballonkatheder in den Oesophagus eingeführt. Zu jedem Versuch wurden die Ponys sediert.

Ein 50- bzw. 75%iger Compliance-Abfall und ein 300- bzw. 600%iger Resistance-Anstieg dienten zur Beurteilung der Histaminwirkung. Die Dosierungen, welche die genannten Veränderungen bewirkten, unterschieden sich interindividuell etwa um den Faktor 6, während diese Dosierungen intraindividuell relativ konstant waren.

Die Histaminapplikation verminderte den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (im Mittel von 84,6 auf 40,5 mmHg) und die funktionelle Residualkapazität. Die Atemfrequenz, das Atemzugvolumen, das Atemminutenvolumen, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck, der pH-Wert des arteriellen Blutes und der Blutdruck veränderten sich nicht signifikant.

Die von OBEL und SCHMITERLÖW (1948) festgestellte höhere Histaminempfindlichkeit von lungenkranken gegenüber lungengesunden Pferden wurde unseres Wissens nach nicht weiter untersucht.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Material und Methodik

3.1.1 Patientengut

In der Zeit vom Februar bis Juli 1984 wurden an 40 Pferden 50 Histamininhalationsprovokationstests (HIPT) durchgeführt.

Die Pferde waren entweder wegen Atemwegserkrankungen oder aus anderen Gründen (Lahmheiten, Verletzungen, Kastrationen) in die Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover eingestellt. Fünf Tiere gehörten der Klinik für Pferde und drei der Klinik für Andrologie und Besamung der Haustiere.

Das Alter der getesteten Pferde lag zwischen zwei und zwanzig Jahren, das Durchschnittsalter betrug 8,2 Jahre. Die Pferde wogen 273 bis 632 kg, im Mittel 513,7 kg. Neun Stuten, sechs Hengste und 25 Wallache wurden getestet.

Es handelte sich um 29 Warmblüter, vier Trakehner, zwei Araber, einen Vollblüter und vier Kleinpferde. Von den Warmblütern gehörten 25 Pferde der hannoverschen, einer der westfälischen, einer der oldenburgischen und zwei der holsteinischen Landeszucht an.

In der Tabelle 11 sind die an der Untersuchung beteiligten Pferde zusammengestellt.

3.1.2 Klassifizierung der Pferde

Für die Gruppeneinteilung der Probanden erfolgte eine klinische und eine tracheobronchoskopische Untersuchung sowie die Analyse der arteriellen Gasdrücke von Sauerstoff (PaO_2) und Kohlendioxid ($PaCO_2$).

3.1.2.1 Klinische Untersuchung

Der Aufnahme des Vorberichtes folgte die klinische Untersuchung des Pferdes.

Die Adspektion umfaßte die Bestimmung der Atemfrequenz und die Beurteilung der Anzeichen einer Ruhedyspnoe, des Atemtyps, des Nasenausflusses und der Konjunktiven. Dann schloß sich die Palpation der Mandibularlymphknoten und das Messen der Körperinnentemperatur an. Die Pferde wurden über dem Lungenfeld und an der Trachea zuerst in Ruhe und dann bei forcierter Atmung infolge intravenöser Injektion eines Atemstimulans (Lobelin^{R}) auskultiert.

Anhand der Perkussion des Lungenfeldes mit der Hammer-Plessimeter-Methode (DEEGEN u. ZICHNER 1970) wurde der Verlauf der kaudoventralen Lungengrenze und die Lungenschallqualität beurteilt. Dabei ist eine Zone überlauten Schalls ein Hinweis auf das Vorliegen eines erhöhten intrathorakalen Gasvolumens (DEEGEN u. MÜLLER 1983).

3.1.2.2 Tracheobronchoskopische Untersuchung

Die Tracheobronchoskopie erfolgte mit einem flexiblen Endoskop (Modell CF-LB 3R, Koloskop; Firma Olympus Optical) und der dazugehörigen Lichtquelle (Modell CLE-4U). Dabei standen die Pferde rückwärts in einem Gabelzwangsstand (ZELLER 1964) und waren mit einem über den Widerrist und die Vorderbrust verlaufenden Gurt fixiert. Eine Oberlippennasenbremse reichte zur Fixierung bei allen Tieren aus. FISCHER (1980) beschrieb die Handhabung dieses Bronchoskopes.

Die Beurteilung bei der tracheobronchoskopischen Untersuchung umfaßte die Farbe der tracheobronchialen Schleimhaut, die Breite des Bifurkationsseptums sowie die Menge und die Viskosität des

Sekrets in Trachea und Hauptbronchien.

3.1.2.3 Blutgasanalyse

Für die Blutgasanalyse stand ein Blutgasanalysator (Gas-Check-AVL Typ 937 C, Firma Graz) zur Verfügung. Zum Gerät passende Blutgaskapillaren wurden nach Punktion der rechten A. carotis im unteren Halsabschnitt gefüllt (REINHARDT u. HURTIENNE 1972). Die Werte jeder Blutgasbestimmung sind aus drei Einzelanalysen gemittelt worden.

3.1.2.4 Gruppeneinteilung des Pferdematerials

In Anlehnung an COCKCROFT et al. (1977 a) durften die Pferde laut Vorbericht seit 48 Stunden nicht mit Beta-Mimetika, Theophyllin, Antihistaminika oder Mastzellstabilisatoren behandelt worden sein. Im Gegensatz zu den humanmedizinischen Untersuchern eliminierten wir auch unter Kortikosteroidwirkung stehende Probanden vom HIPT.

Da laut EMPEY et al. (1976) die unspezifische Reagibilität nach Infektionen der Atemwege erhöht ist, wurden Tiere mit erhöhter Körperinnentemperatur, geschwollenen Mandibularlymphknoten, Veränderungen des weißen Blutbildes oder sonstigen Anzeichen einer akuten Atemwegsinfektion vom Test ausgeschlossen. Innerhalb der letzten zwei Wochen geimpfte Pferde wurden ebenfalls eliminiert, denn QUELLETTE und REED (1965) wiesen beim Menschen eine erhöhte bronchiale Reagibilität infolge einer Influenzaimpfung nach.

Die getesteten Pferde wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: Pferde ohne respiratorische Symptomatik (10 Pferde)

1. negative Auskultations- und Perkussionsbefunde
2. keine Veränderungen bei der Tracheobronchoskopie
3. normale arterielle Blutgaswerte
4. keine Leistungsminderung
5. keine Anzeichen einer Ruhedyspnoe

Gruppe B: Pferde mit geringgradiger COB (20 Pferde)

1. positiver Auskultations- und/oder Perkussionsbefund
2. ggr. Veränderungen bei der Tracheobronchoskopie
3. normale arterielle Blutgaswerte
4. keine oder ggr. Leistungsminderung
5. keine Anzeichen einer Ruhedypnoe

Gruppe C: Pferde mit hochgradiger COB (10 Pferde)

1. positiver Auskultations- und Perkussionsbefund
2. hgr. Veränderungen bei der Tracheobronchoskopie
3. reduzierter PaO_2 und evtl. erhöhter $PaCO_2$
4. deutliche Leistungsminderung
5. Ruhedyspnoe

3.1.3 Gerätebeschreibung

Die Abbildungen 2, 3 und 4 zeigen die für den HIPT benötigten Geräte.

a) Die Atemmaske

Die Atemmaske (Firma Kegel) wurde nach den Beschreibungen von KREIME (1981) und SASSE (1981) umgebaut. Zusätzlich brachten wir einen starken elastischen Gummizug an der Maske an, um das Staudruckrohr und den Adapter für den Vernebler schnell gegeneinander austauschen zu können. Die Pferde tragen die Atemmaske während der gesamten Dauer des Tests (s. Abbildungen 2 u. 3).

b) Der Adapter für den Vernebler

Während der Inhalationsphase befindet sich dieser Adapter in der Öffnung der Atemmaske, in der während der Lungenfunktionsuntersuchungen das Staudruckrohr fixiert ist.

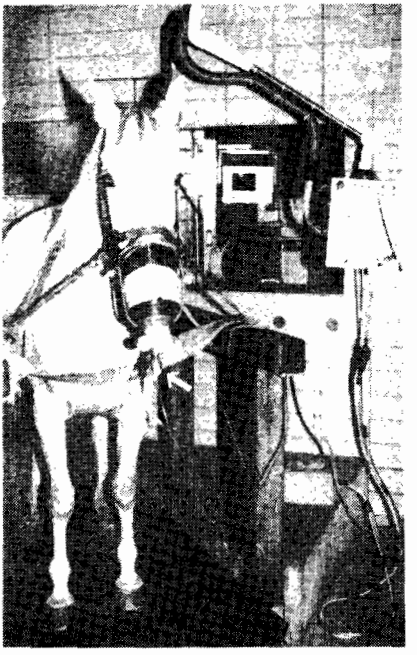
Der Adapter besteht aus einem kurzen Kunststoffrohr, dessen Außendurchmesser dem Innendurchmesser der Atemmaskenöffnung entspricht. Dieses Rohr erweitert sich trichterförmig und wird von einer mit fünf Löchern versehenen Kunststoffplatte abgedichtet. Je zwei Löcher sind mit Ein- bzw. Ausatmungsventilen verschlossen. In das zentralgelegene Loch ist ein Schlauchansatzstück eingeschraubt, auf dem ein kurzer Kunststoffschlauch steckt (s. Abbildung 4).

Der Adapter sitzt gerade so fest in der Atemmaske, daß er einerseits schnell durch eine drehende Bewegung aus der Maske gezogen werden kann, aber andererseits auch bei heftigem Kopfschlagen des Probanden seinen Sitz nicht verändert.

c) Der Vernebler

Zur Vernebelung der Testlösungen dient der Druckluftvernebler "Respineb Nebulizer" (Firma Aerosol Products Ltd., London).

Dieser Vernebler findet auch in der Abteilung für Pneumonologie der Medizinischen Hochschule Hannover für den HIPT beim Menschen Anwendung (SYBRECHT 1984).



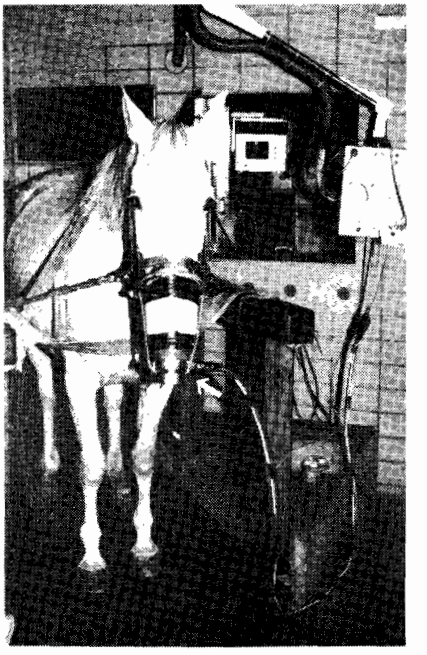


Abbildung 2: (links) Testlösungsinhalation während des HIPTs: Das Pferd steht ausgebunden im Gabelzwangsstand, der Vernebler (Pfeil) sitzt im Adapter und ist an die Druckluftleitung angeschlossen.

Abbildung 3: (rechts) Lungenfunktionsprüfung während des HIPTs: In dieser Phase befindet sich das Staudruckrohr (Pfeil) in der Atemmaskenöffnung und wird vom Gummizug fixiert.

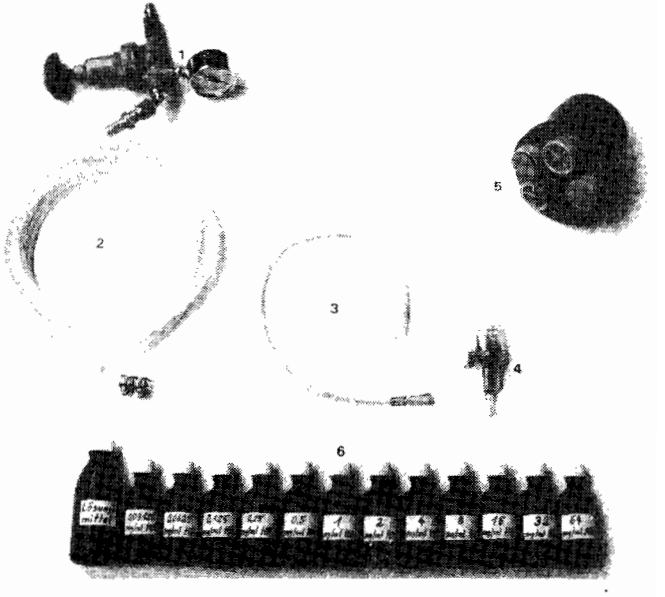


Abbildung 4: Geräte zur Vernebelung der Testlösungen:

1 = Druckminderer
2 = Druckluftanschlußschlauch
3 = "Connecting Tube (Respineb)"
4 = "Respineb Nebulizer"
5 = Adapter für den Vernebler
6 = Testlösungen

Der 90-Grad-Ausgangsbogen des "Respineb Nebulizer" wurde um zwei Zentimeter gekürzt, um eine annähernd senkrechte Lage des Verneblers bei normaler Kopfhaltung des Pferdes zu erreichen. Der Ausgangsbogen kann schnell in das zentralgelegene Schlauchende des Adapters geschoben werden, und der Vernebler besitzt dann ebenso wie der Adapter ausreichend Halt, um bei kräftigem Kopfschlagen des Tieres nicht abzufallen. Der "Respineb Nebulizer" besteht aus Kunststoff (Makrolon), ist elf Zentimeter hoch und wiegt 21 Gramm (s. Abbildung 4).

d) Die Druckluftleitung

An die Steckkupplung einer Druckluftanlage wird ein Druckminderer (Firma Draeger, Lübeck) angeschlossen. Von dort führt ein Druckluftanschlußschlauch bis zum Vorderende des Gabelzwangsstandes. Ein Überleitungsstück verbindet diesen Schlauch mit dem "Connecting Tube (Respineb)" (Firma Aerosol Products Ltd., London). Dieser leichte Verbindungsschlauch wird auf den Vernebler aufgesteckt (s. Abbildung 4).

e) Die Ösophagusballonsonde

Die von MÜLLER et al. (1983) beschriebene Ösophagusballonsonde dient zur Ermittlung der maximalen interpleuralen Druckdifferenz (ΔPplmax). Dazu ist sie über einen Teflonschlauch mit einem Statham-Differenzdruckumformer verbunden.

f) Der Pneumotachograph

Der Pneumotachograph besteht aus einem Staudruckrohr nach FLEISCH (1925) Nr. 5 (Firma Metabo, CH 1066 Espalinges) und einem Statham-Differenzdruckumformer. Diese beiden Elemente sind durch zwei Schläuche miteinander verbunden. Der Umformer wandelt die im Staudruckrohr registrierten Luftdrücke in elektrische Signale um.

g) Die Meß- und Registrieranlage

Die Meß- und Registrieranlage (Firma Hellige) empfängt und verarbeitet elektrische Signale der Statham-Differenzdruckum-

former. Die Anlage zeichnet drei Kurven synchron auf. Das sind die Druckverlaufskurve (Barogramm), die Volumenverlaufskurve (Spirogramm) und die Strömungsverlaufskurve (Pneumotachogramm). Außerdem zeichnet ein Y-X-Schreiber die Druck-Volumen-Kurve (Atemschleife) auf. Für die Registrierung des Druckes werden vier Meßbereiche (10, 20, 40 und 100 Torr) benutzt. Die Kalibrierung des Staudruckrohres und des Ösophagusballons erfolgte wie bei KREIME (1981) beschrieben.

3.1.4 Die Testlösungen

Die Testlösungen enthalten Histamin in Form von Histamindihydrochlorid (HDC). Es ist im EUROPÄISCHEN ARZNEIBUCH (1978, S. 109) definiert. Das HDC (Firma Merck, Darmstadt) hat ein Molekulargewicht von 184,1.

Als Lösungsmittel für das HDC wählten wir die "Phosphat-Pufferlösung ph 7,4, natriumchloridhaltige" aus dem EUROPÄISCHEN ARZNEIBUCH (1978, S. 141).

Mit der Pufferlösung wird zuerst eine 64 mg/ml HDC-Lösung und davon ausgehend eine Verdünnungsreihe im Verhältnis 1 : 2 hergestellt, so daß folgende zwölf HDC-Lösungen für den HIPT zur Verfügung stehen (Angaben in mg/ml HDC):
0,03125; 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 64
(s. Abbildung 4).

Als erste Testlösung wird jeweils die Phosphat-Puffer-Lösung vernebelt.

Die HDC-Lösungen sind drei Monate bei kühler Lagerung haltbar, die Lösungen müssen vor Gebrauch gut geschüttelt werden (JUNIPER et al. 1978)!

3.1.5 Bestimmung der Verneblerleistung

Es lagen keine Angaben über die Leistung des "Respineb Nebullizer" bezüglich der vernebelten Menge und des Luftflusses vor.

Um die vernebelte Menge zu bestimmen, wurde der Vernebler mit 3 ml Lösungsmittel gefüllt, gewogen und in ein Stativ geschraubt. Nach dem Anschließen der Druckluftleitung wurde der Druckminderer für die Dauer von exakt zwei Minuten auf 0,5 bar eingestellt, und danach wurde der Vernebler erneut gewogen. Die Hälfte der Gewichtsdifferenz entsprach der vernebelten Menge pro Minute.

Für sechs verschiedene "Respineb Nebulizer" ermittelten wir die vernebelte Menge je zweimal. Da die Werte für die verschiedenen Vernebler teilweise deutlich voneinander abwichen, kam für alle folgenden Untersuchungen nur noch ein und derselbe Vernebler zur Anwendung.

Bei diesem Gerät bestimmten wir die vernebelte Menge pro Minute weitere acht Mal. Aus den insgesamt zehn Messungen ergab sich für die vernebelte Menge pro Minute:

$$0{,}16 \pm 0{,}01 \text{ ml/min}$$

Mit einem "Airflow-Meter" (Firma BOC, England) wurde der Luftfluß durch den Vernebler gemessen. Dabei stand der Zeiger des Druckminderers genauso wie bei der Bestimmung der vernebelten Menge pro Minute auf 0,5 bar.

Die Berechnung erfolgte aus vier Messungen über je zehn Minuten. Der Luftfluß betrug:

$$3{,}01 \pm 0{,}04 \text{ l/min}$$

Der Hersteller gibt an, daß 89,9 Prozent der erzeugten Teilchen einen Durchmesser von 0,5 bis 5 Mikrometer haben (AEROSOL PRODUCTS LTD 1984).

3.1.6 Der Ablauf des HIPTs

Inter- und intraindividuelle Vergleiche der unspezifischen Hyperreagibilität setzen eine Standardisierung des HIPTs voraus. Im Abschnitt 3.1.2.4 sind nicht-technische Einflüsse auf die unspezifische Reagibilität angegeben, die zur Eliminierung der Pferde vom HIPT führen.

Außerdem berücksichtigen wir zwei weitere nicht-technische Faktoren: Die Tracheobronchoskopie findet am Vortage des Tests statt, weil SALISBURY et al. (1975) eine Beeinflussung der Lungenfunktion durch diese Untersuchung beschrieben. Außerdem beginnt der HIPT immer zwischen 12.00 und 14.00 Uhr, denn beim Menschen bestehen Tagesschwankungen bezüglich der Histaminempfindlichkeit des Bronchialbaumes (DE VRIES et al. 1962; REINBERG u. GERVAIS 1972; TAMMELING et al. 1977), und beim Pferd bestehen Tagesschwankungen der Atemmechanik (STADLER 1983).

Zum HIPT werden die Pferde rückwärts in einen Gabelzwangsstand gestellt (ZELLER 1964). Dabei fixiert ein über den Widerrist und vor der Vorderbrust verlaufender Gurt die Pferde. Mit zwei Stricken sind sie nach beiden Seiten ausgebunden (s. Abbildungen 2 u. 3).

Beim Einführen der Ösophagusballonsonde in den Mediastinalteil der Speiseröhre fixiert eine Hilfsperson das Pferd mit einer Oberlippennasenbremse. Danach erfolgt das Aufsetzen der Atemmaske. Die Ösophagusballonsonde wird dann mit dem Teflonschlauch verbunden, der von der Sonde zu dem Statham-Differenzdruckumformer führt, und der Sondenballon wird über einen Dreiwegehahn mit einer geeichten Luftmenge (2 ml) gefüllt.

Das Staudruckrohr wird in die Atemmaskenöffnung eingesetzt und mit dem Gummizug fixiert.

Nach einer Anpassungszeit des Pferdes an die Ösophagusballonsonde von zehn Minuten beginnt die Aufzeichnung der Druck-, der Volumen- und der Strömungsverlaufskurve. Mit dem X-Y-Schreiber werden dann Atemschleifen aufgezeichnet. Aus diesen vier verschiedenen Kurven werden die Leerwerte der Lungenfunktion ermittelt. Die Beschreibung der Meßwertberechnung folgt in Abschnitt 3.1.8.

Nach der Leerwert-Lungenfunktionsprüfung wird das Staudruckrohr gegen den Adapter ausgetauscht. Der Vernebler wird mit 3 ml der Phosphat-Pufferlösung gefüllt, mit der Druckluftleitung verbunden und in das Schlauchstück des Adapters eingeführt.

Man stellt den Druckminderer auf 0,5 bar ein. Nach genau zwei Minuten wird der Druckminderer zugedreht, der Adapter aus der Atemmaskenöffnung herausgenommen, der Vernebler aus dem Schlauchstück des Adapters gezogen, der "Connecting Tube (Respineb)" vom Vernebler gelöst und der Vernebler entleert.

Mit wieder eingesetztem und fixiertem Staudruckrohr beginnt etwa 60 Sekunden nach dem Ende der Inhalation erneut die Aufzeichnung der oben beschriebenen Kurven. Aus diesen Kurven ergeben sich die Lösungsmittelwerte.

Um eine Verdünnung der folgenden Testlösung zu vermeiden, wird der Vernebler vor jeder neuen Lösung mit einem trockenen Tupfer ausgewischt.

Der Vorgang der Testlösungsinhalation mit sich anschließender Lungenfunktionsprüfung wiederholt sich so wie beschrieben bei den HDC-Lösungen Dabei wird mit den gering konzentrierten Lösungen begonnen. Jeweils im Abstand von 5-6 Minuten folgt die Lösung mit der doppelten Konzentration.

Aus Gründen der Vorsicht inhalierten die ersten zehn Pferde zuerst die 0,03125-mg/ml-HDC-Lösung. Dann entschieden wir uns, in Anlehnung an HARGREAVE et al. (1981) zur Verkürzung des

Tests bei Pferden mit hgr. COB (Gruppe C) mit der 0,125-mg/ml-HDC-Lösung und bei allen anderen Pferden mit der 0,5-mg/ml-HDC-Lösung zu beginnen.

Es folgt jeweils die nächst höher konzentrierte HDC-Lösung, bis das getestete Pferd eine ausgeprägte Dyspnoe zeigt.

Bei sieben der 40 getesteten Pferde war die Inhalation der 64-mg/ml-HDC-Lösung nötig, um eine Dyspnoe zu erzeugen.

Besonders nach Gebrauch der hochkonzentrierten Lösungen wird der Vernebler mit viel Wasser gründlich ausgespült und getrocknet, um das Histamin vor Beginn des nächsten Tests restlos zu entfernen.

3.1.7 Ergänzende Untersuchungen

3.1.7.1 Verhalten der dynamischen Compliance nach Testende

Um zu beurteilen, wie lange der histaminbedingte Bronchospasmus anhält, führten wir bei 14 Pferden zwischen der 5. und 35. Minute nach Inhalation der letzten Testlösung durchschnittlich vier weitere Lungenfunktionsprüfungen durch. Diese 14 Pferde verteilten sich gleichmäßig auf die drei Gruppen.

Beim Menschen dauert der histaminbedingte Bronchospasmus 20-40 Minuten (DE VRIES et al. 1962; RUFFIN et al. 1981; CARTIER et al. 1983).

ANDBERG et al. (1941) sowie OBEL und SCHMITERLÖW (1948) stellten beim Pferd nach intravenöser Applikation von Histamin eine Dyspnoe für die Dauer von 30 Minuten fest.

3.1.7.2 Beeinflussung der arteriellen Blutgaswerte

Bei 22 Pferden bestimmten wir dreimal den arteriellen Sauerstoffpartialdruck sowie den Kohlendioxidpartialdruck.

Die Blutentnahme I erfolgte unmittelbar vor Testbeginn, die Blutentnahme II fünf Minuten und die Blutentnahme III 60 Minuten nach Inhalation der letzten Testlösung.

Die Blutgasanalysen wurden jeweils sofort nach der Blutentnahme durchgeführt, die Technik ist im Abschnitt 3.1.2.3 beschrieben.

3.1.7.3 Tracheobronchiale Schleimhautveränderungen

Eine erneute Tracheobronchoskopie fand bei 14 Pferden etwa 30 Minuten nach Inhalation der letzten Testlösung statt. Die Konzentrationen der letzten HDC-Lösungen lagen zwischen 1 und 64 mg/ml.

3.1.7.4 Reproduzierbarkeit des HIPTs

Die Reproduzierbarkeit spiegelt den Grad der Standardisierung eines Inhalationsprovokationstests wider (COCKCROFT et al. 1983). Die Standardisierung ist für inter- und intraindividuelle Vergleiche Voraussetzung.

Die Konstanz der unspezifischen Hyperreagibilität über eine Woche gilt als anerkannt, obwohl es wenig Übereinstimmung über den Verlauf der Hyperreagibilität über längere Zeiträume gibt (TEN VELDE u. KREUKNIET 1984).

Wir testeten zehn Pferde einen bis vier Tage nach dem ersten HIPT erneut. Die Tageszeit des zweiten Testbeginns wich nicht mehr als 30 Minuten vom ersten Testbeginn ab, da es tageszeitliche Schwankungen der Histaminempfindlichkeit des Bronchialbau-

mes beim Menschen gibt (DE VRIES et al. 1962; REINBERG u. GERVAIS 1972; TAMMELING et al. 1977).

3.1.8 Aufnahme und Berechnung der Meßwerte

Aus den aufgezeichneten Kurven - Barogramm, Pneumotachogramm, Spirogramm und Atemschleife - lassen sich die Lungenfunktionsparameter direkt abmessen oder berechnen. So werden bei jedem HIPT die Resistance der Atemwege, die dynamische Compliance, die Atemarbeit pro Liter Zugvolumen, die maximale interpleurale Druckdifferenz und die Atemfrequenz vor der ersten Inhalation (Leerwerte), nach der Lösungsmittelinhalation (Lösungsmittelwerte) und dann nach jeder Histaminlösungsinhalation (0,03125-mg/ml-HDC-Wert, 0,0625-mg/ml-HDC-Wert, ...) bestimmt.

3.1.8.1 Resistance der Atemwege

Die Resistance der Atemwege (Raw) ist definitionsgemäß der Quotient aus der Änderung des Interpleuraldruckes (ΔPpl) und der Änderung der Strömung ($\Delta \dot{V}$) in den Atemwegen zu Zeitpunkten gleichen Volumens.

$$Raw = \frac{\Delta Ppl}{\Delta \dot{V}} \quad \left[\frac{cmH_2O}{l/min}\right] \qquad \text{(Gleichung 1)}$$

Die Berechnung der Raw erfolgt aus der synchronen Aufzeichnung des Barogramms, des Spirogramms und des Pneumotachogramms, wie sie bei KREIME (1981) und STADLER (1983) nach der Methode von FRANK et al. (1957) dargestellt ist.

Die drei Meßdiagramme wurden, wie bei KREIME (1981) beschrieben, kalibriert. Die Eichwerte sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Eichwerte des Barogramms, des Spirogramms und des Pneumotachogramms

Barogramm:	10 Torr = 38 mm	1 mm = 0,26 Torr = 0,36 cmH_2O
	20 Torr = 38 mm	1 mm = 0,52 Torr = 0,72 cmH_2O
	40 Torr = 38 mm	1 mm = 1,05 Torr = 1,43 cmH_2O
	100 Torr = 38 mm	1 mm = 2,63 Torr = 3,58 cmH_2O
Spirogramm:	400 mV = 20 mm = 5 l	
Pneumo-tachogramm:	400 mV = 18 mm = 60 l/min	1 mm = 3,33 l/min

Aus der Gleichung 1 und der Eichtabelle (Tabelle 2) ergeben sich für die Gleichung

$$Raw = \frac{\Delta Ppl}{\Delta \dot{V}} \left[\frac{mm}{mm}\right] \times \text{Faktor} \left[\frac{cmH_2O}{l/min}\right] \quad \text{(Gleichung 2)}$$

die in der Tabelle 3 wiedergegebenen Faktoren.

Tabelle 3: Faktoren für die Berechnung der Raw

Meßbereich	Faktor
10 Torr/400 mV	0,108
20 Torr/400 mV	0,216
40 Torr/400 mV	0,432
100 Torr/400 mV	1,081

In der Abbildung 5 ist ein Beispiel für die Berechnung der Raw dargestellt.

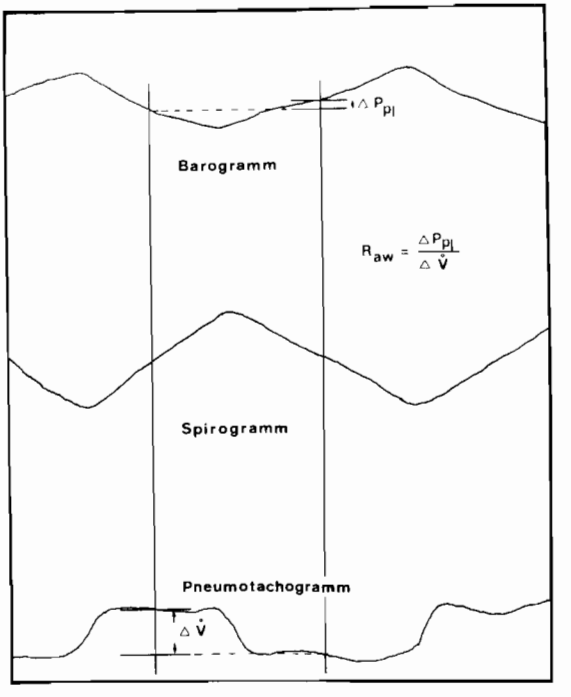


Abbildung 5: Berechnungsbeispiel für die Raw (STADLER 1983)

Drei auf die hier beschriebene Weise errechneten Werte ergeben gemittelt die Resistance der Atemwege (Raw).

3.1.8.2 Dynamische Compliance

Die dynamische Compliance der Atemwege (Cdyn) ist als der Quotient aus der Änderung des geatmeten Luftvolumens (ΔV) und der Änderung des interpleuralen Druckes (ΔPpl) definiert.

$$Cdyn = \frac{\Delta V}{\Delta Ppl} \quad \left[\frac{l}{cmH_2O}\right] \quad . \qquad \text{(Gleichung 3)}$$

Die Cdyn ergibt sich aus der Steigung der Atemschleifendiagonale. Der X-Y-Schreiber trägt während eines Atemzuges die Volumenänderung auf die Abszisse und die Druckänderung auf die Ordinatenachse auf. Die Kalibrierung des X-Y-Schreibers erfolgte wie bei KREIME (1981) beschrieben. Diese Eichwerte sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Eichtabelle für den X-Y-Schreiber

Meßbereich	y-Achse: Ppl
10 Torr	1 cm = 0,61 mmHg = 0,82 cmH_2O
20 Torr	1 cm = 1,21 mmHg = 1,65 cmH_2O
40 Torr	1 cm = 2,42 mmHg = 3,30 cmH_2O
100 Torr	1 cm = 6,06 mmHg = 8,24 cmH_2O
	x-Achse: V
400 mV	1 cm = 1,06 l

Die Umformung der Gleichung 3 ergibt:

$$Cdyn = \frac{\Delta V}{\Delta Ppl} \quad \left[\frac{mm}{mm}\right] \quad \text{x Faktor} \quad \left[\frac{l}{cmH_2O}\right] \qquad \text{(Gleichung 4)}$$

Für die Gleichung 4 ergeben sich unter Berücksichtigung der Eichwerte (Tabelle 4) die in Tabelle 5 wiedergegebenen Faktoren.

Tabelle 5: Faktoren für die Berechnung der Cdyn

Meßbereich	Faktor
10 Torr/400 mV	1,29
20 Torr/400 mV	0,64
40 Torr/400 mV	0,32
100 Torr/400 mV	0,13

Die Diagonale der Atemschleife wird, wie in Abbildung 6 dargestellt, durch die Verbindung der Atemschleifenscheitelpunkte konstruiert.

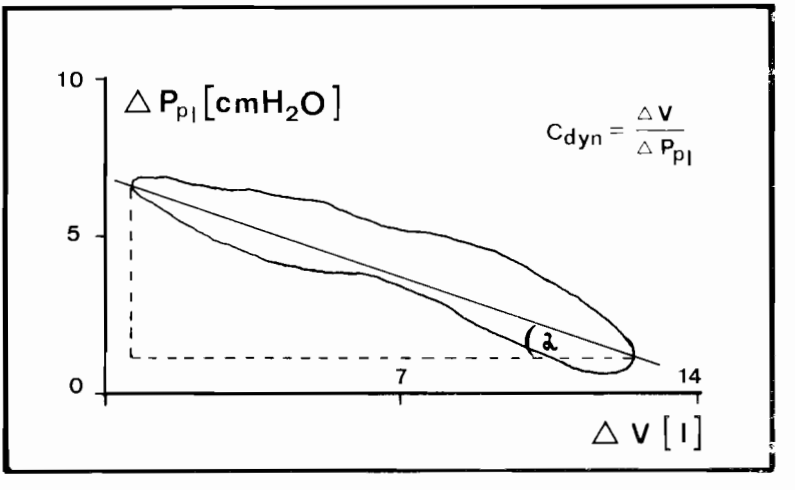


Abbildung 6: Berechnungsbeispiel für die Cdyn (STADLER 1983)

Der Quotient aus der Volumenänderung (mm) und der Druckänderung (mm) ist gleich dem Cotangens des Steigungswinkels α der Atemschleifendiagonale. Somit ist die Steigung der Atemschleifendiagonale ein Maß für die dynamische Compliance.

Um die Cdyn schnell und arbeitssparend bestimmen zu können, erstellten wir für jeden der vier Meßbereiche eine Umrechnungstabelle. Aus diesen Tabellen kann für den Winkel α der zugehörige Cdyn-Wert abgelesen werden. Die Tabellierung erfolgte in 0,5-Grad-Schritten.

Nun braucht also nur die Atemschleifendiagonale konstruiert, der Steigungswinkel α gemessen und der zugehörige Cdyn-Wert abgelesen zu werden.

Bei jeder Messung werden vier Werte gemittelt, das Ergebnis ist die dynamische Compliance der Atemwege (Cdyn).

3.1.8.3 Atemarbeit pro Liter Zugvolumen

Die Atemarbeit (AA) ist definitionsgemäß das Produkt aus Druck und Volumen. Die Atemarbeit pro Atemzug ist proportional zu der von der Atemschleife eingeschlossenen Fläche. Der aus der Planimetrierung dieser Fläche erhaltene Wert (cm^2) kann in die Dimension der Atemarbeit (J/l) umgerechnet werden (PETERMANN 1981).

Aus den Eichwerten für den X-Y-Schreiber (Tabelle 4) lassen sich die in Tabelle 6 wiedergegebenen Umrechnungsfaktoren für die Atemarbeit pro Atemzug errechnen.

Tabelle 6: Umrechnungsfaktoren für die Atemarbeit pro Atemzug

Meßbereich	
10 Torr / 400 mV	1 cm^2 = 0,87 cmH_2O x 1 = 0,085 J
20 Torr / 400 mV	1 cm^2 = 1,75 cmH_2O x 1 = 0,172 J
40 Torr / 400 mV	1 cm^2 = 3,50 cmH_2O x 1 = 0,343 J
100 Torr / 400 mV	1 cm^2 = 8,73 cmH_2O x 1 = 0,855 J

Die errechnete Atemarbeit pro Atemzug, dividiert durch die Volumenänderung dieses Atemzuges, ergibt die Atemarbeit pro Liter Zugvolumen.

Pro Messung werden vier Werte errechnet und ergeben gemittelt den Wert für die Atemarbeit pro Liter Zugvolumen (AA/l).

3.1.8.4 Maximale interpleurale Druckdifferenz

Die maximale Druckdifferenz während eines Atemzuges wird auf dem Barogramm 6-8mal ausgemessen, gemittelt und mit dem entsprechenden Eichfaktor (Tabelle 2) multipliziert. Das Ergebnis ist die maximale interpleurale Druckdifferenz während eines Atemzuges (ΔPplmax).

3.1.8.5 Atemfrequenz

Bei jeder Lungenfunktionsprüfung wird die Atemfrequenz (AF) ermittelt. Dazu werden die Atemzüge (AZ) auf einem gewählten Abschnitt des Spirogramms ausgezählt und unter Berücksichtigung des Papiervorschubes pro Zeiteinheit auf eine Minute umgerechnet.

3.1.9 Die Auswertung des HIPTs

Zunächst stellten wir die Verläufe der Lungenfunktionsparameter graphisch dar. Bei steigender HDC-Konzentration war immer ein Abfall der Cdyn und in der Regel ein Anstieg der Raw, der AA/l und der ΔPplmax zu erkennen. Aber anhand dieser Graphiken konnten wir wegen zu großer Schwankungen der Parameter keinen Maßstab für deren Veränderungen finden.

Deshalb entschlossen wir uns, für die Cdyn, Raw, AA/l und ΔPplmax eine lineare Regression mit allen Wertepaaren des jeweiligen Parameters unter Verwendung des Rechners "TI-66 Programmable" (Firma Texas Instruments) durchzuführen. Dabei besteht ein Wertepaar aus der inhalierten HDC-Konzentration und dem danach ermittelten Lungenfunktionswert. Für die Leerwerte und die Lösungsmittelwerte betragen die HDC-Werte Null.

Da die HDC-Konzentrationen konstant sind, ist der Rechner mit den HDC-Werten programmiert, und so brauchen nur die abhängigen Werte der Cdyn, Raw, AA/l und der ΔPplmax eingegeben zu werden. Der Rechner gibt dann den Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinatenachse (Ausgangswert), den Korrelationskoeffizienten (r) und die HDC-Konzentration an, bei dem die Regressionsgerade einen Wert erreicht, der um einen willkürlich festgelegten Prozentsatz vom Ausgangswert abweicht (s. Abbildung 7).

Die Ermittlung der durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten von 40 HIPTs ergab folgende Werte:

Cdyn	r = -0,8393
ΔPplmax	r = 0,7765
AA/l	r = 0,6127
Raw	r = 0,3292

Da die Korrelation zwischen der HDC-Konzentration und der Cdyn am engsten ist, beurteilen wir die Wirkung des inhalierten Histamins anhand der Cdyn-Reduzierung.

In Anlehnung an HUTCHISON et al. (1982) ermitteln wir diejenige HDC-Konzentration, die nach Aussage der Regressionsgeraden eine Reduzierung der Cdyn um 35 % vom Ausgangswert (Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinatenachse) zur Folge hat. Die so errechnete HDC-Konzentration wird PC_{35}Cdyn genannt. In der Abbildung 7 ist ein Beispiel für die Auswertung des HIPTs anhand der Cdyn dargestellt.

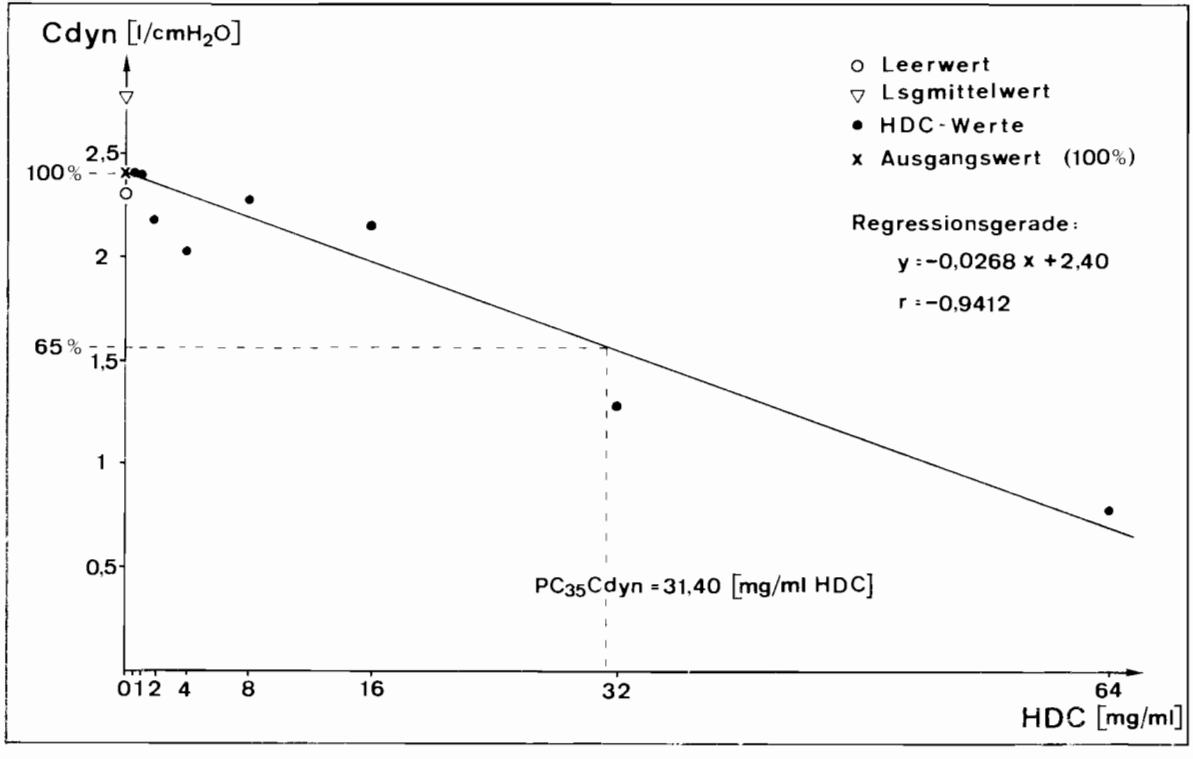


Abbildung 7: Beispiel für die Auswertung eines HIPTs (Pferd A 3) - Ermittlung der $PC_{35}Cdyn$

3.1.10 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Schwankungen der Cdyn, die Atemfrequenz, die PC_{35}Cdyn, der Cdyn-Verlauf nach Testende, die arteriellen Blutgaswerte und die Reproduzierbarkeit des HIPTs wurden statistisch ausgewertet. Die Bewertung statistischer Unterschiede erfolgte nach Tabelle 7.

Tabelle 7: p-Tabellenwerte mit Signifikanzstufen

p-Wert	Signifikanz	Symbol
≤0,001	hoch signifikant	* * *
≤0,01	signifikant	* *
≤0,05	schwach signifikant	*
>0,05	nicht signifikant	n.s.

3.1.10.1 Schwankung der Compliance

STADLER (1983) kam nach interindividuellen Vergleichen zu der Erkenntnis, daß die Cdyn-Schwankung um so größer ist, je größer die Differenz zwischen der Vitalkapazität und dem Ruheatemzugvolumen ist. Da einem lungengesunden Pferd in Ruhe eine viel größere Vitalkapazität der Lunge zur Verfügung steht, schwankt die Cdyn bei einem lungengesunden Pferd wesentlich mehr als bei einem lungenkranken Pferd.

Um diese durch interindividuelle Vergleiche gewonnene Erkenntnis anhand intraindividueller Vergleiche zu überprüfen, wurden die Absolutwerte der Cdyn-Schwankung des Leerwertes und des Wertes der höchsten HDC-Konzentration mittels t-Test für gepaarte Stichproben auf einen statistischen Unterschied geprüft.

3.1.10.2 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz beeinflußt einige der Lungenfunktionsparameter. Deshalb wurde die Änderung der Atemfrequenz (AZ/min) von der Leerwertmessung zu der Messung nach der jeweils letzten HDC-Konzentration mittels t-Test für gepaarte Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft.

Außerdem wurde die Korrelation zwischen der Atemfrequenzänderung (AZ/min) und den Veränderungen der Lungenfunktionsparameter (in Prozent vom Leerwert) vom Leerwert zum Wert der jeweils höchsten HDC-Konzentration berechnet, um daraus Rückschlüsse auf die Atemfrequenzabhängigkeit der einzelnen Parameter zu ziehen.

3.1.10.3 Provokationskonzentration einer 35%igen Cdyn-Reduzierung (PC_{35}Cdyn)

Für die drei Gruppen (A, B u. C) wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen der PC_{35}Cdyn errechnet. Der t-Test für ungepaarte Stichproben diente zur Prüfung statistischer Unterschiede der PC_{35}Cdyn zwischen den Gruppen. Da die Varianz der Gruppe C wesentlich kleiner als die der anderen beiden Gruppen war, wurden bei den Vergleichen mit der Gruppe C die Formel des t-Tests für ungleiche Varianzen angewendet.

3.1.10.4 Verhalten der Cdyn nach Testende

Um die Dauer der histaminbedingten Bronchokonstriktion zu beurteilen, wurde das Verhalten der Cdyn nach Testende untersucht. Dazu führten wir eine lineare Regression durch. Dabei bestand das erste Wertepaar aus der nach der letzten Testlösungsinhalation gemessenen Cdyn und der Zeit Null. Die weiteren Wertepaare setzten sich aus dem Zeitwert (Abstand in Minuten zum Ende der

letzten Inhalation) und dem zu dem jeweiligen Zeitpunkt gemessenen Cdyn-Wert zusammen.

Anhand der Regressionsgeraden wurde der Zeitpunkt errechnet, zu dem die Cdyn wieder 90 % des Ausgangswertes erreicht hatte. Für die 14 diesbezüglich untersuchten Pferde wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung dieser Zeitpunkte errechnet.

3.1.10.5 Beeinflussung der arteriellen Blutgaswerte

Für jeden Blutentnahmezeitpunkt (s. Abschnitt 3.1.7.2) wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen des PaO_2 und des $PaCO_2$ errechnet. Der t-Test für gepaarte Stichproben diente zur Prüfung statistischer Unterschiede zwischen der ersten und zweiten sowie zwischen der zweiten und dritten Blutentnahme.

3.1.10.6 Reproduzierbarkeit des HIPTs

Bei den zehn doppelt getesteten Pferden wurden zuerst die PC_{35}Cdyn-Werte beider Tests und dann die prozentuale Abweichung des zweiten Testergebnisses vom ersten ermittelt. Es folgte die Berechnung der Korrelation beider Ergebnisse.

4 ERGEBNISSE

4.1 Verläufe der Lungenfunktionsparameter beim HIPT

Beispielhafte Testprotokolle je eines Pferdes aus jeder Gruppe werden wiedergegeben (Tabellen 8, 9 u. 10), und die Verläufe der Lungenfunktionsparameter dieser Pferde werden graphisch dargestellt (Abbildungen 8, 9 u. 10).

Tabelle 8: Testprotokoll von Pferd A 3

HISTAMININHALATIONSPROVOKATIONSTEST

Geschlecht: Wallach Rasse: Westfale Datum: 1.05.84
Alter: 11 Jahre Gewicht: 608 kg Zeit: 13.44 Uhr

Vorbericht: Hufabszeß vorne links
Klinische Untersuchung: o. b. B.
Auskultation in Ruhe: vesikuläres Atemgeräusch
" nach Lobelin: verschärft vesikuläres Atemgeräusch
Perkussion: o. b. B.
Tracheobronchoskopie: kein Sekret, Septum scharf
Blutgasanalyse: PaO_2: 102,5 mmHg $PaCO_2$: 44,5 mmHg

Lungenfunktion	Raw ($cmH_2O/l/min$)	Cdyn (l/cmH_2O)	Cdyn Minimum	Cdyn Maximum	AA/l (J/l)	ΔPplmax (cmH_2O)	AF (AZ/min)
Leerwert	0,029	2,32	1,91	3,27	0,282	3,96	21
Lsgmittelwert	0,022	2,75	1,62	3,45	0,262	3,96	26
0,5 mg/ml HDC	0,028	2,38	1,99	2,77	0,307	3,96	23
1 mg/ml HDC	0,027	2,39	1,95	2,70	0,250	5,04	23
2 mg/ml HDC	0,026	2,18	2,02	2,28	0,316	4,32	24
4 mg/ml HDC	0,028	2,03	1,74	2,48	0,352	5,04	24
8 mg/ml HDC	0,040	2,30	1,88	2,64	0,294	5,76	22
16 mg/ml HDC	0,035	2,18	2,11	2,23	0,254	5,40	23
32 mg/ml HDC	0,038	1,29	1,06	1,68	0,303	7,20	21
64 mg/ml HDC	0,057	0,77	0,69	0,89	0,308	7,20	24

Bemerkungen: Das Pferd ist nervös und schwitzt, es hustet nicht und zeigt gegen Ende des Tests eine ggr. Dyspnoe.

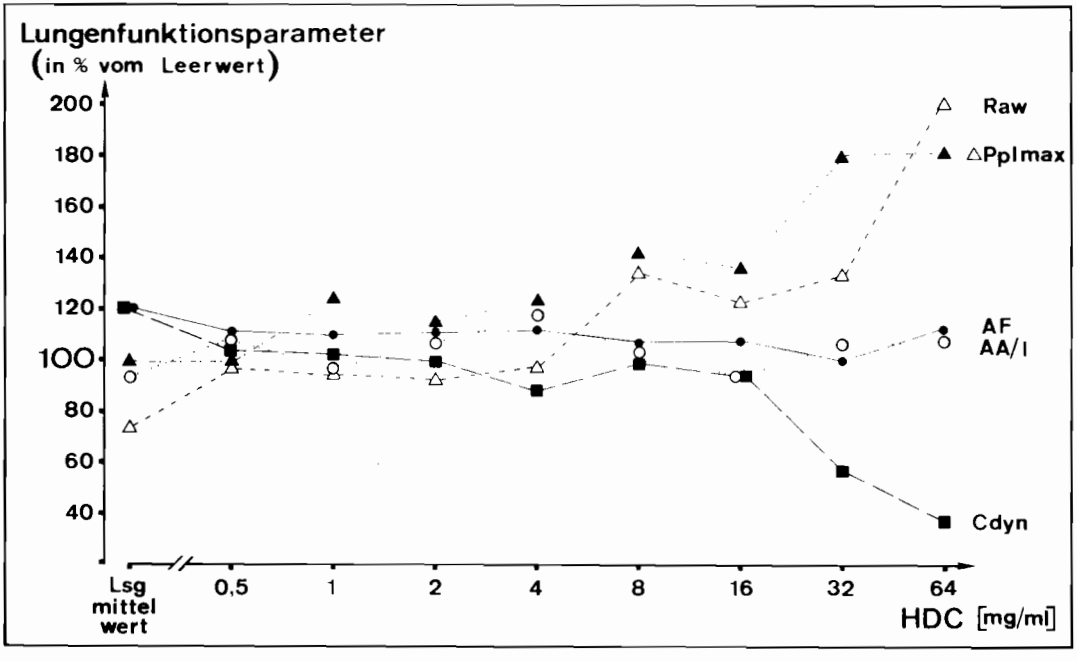


Abbildung 8: Verlauf der Lungenfunktionsparameter von Pferd A 3

X-Achse: HDC-Konzentration in logarithmischer Skaleneinteilung
Y-Achse: Lungenfunktionswerte in Prozent vom Leerwert

Tabelle 9: Testprotokoll von Pferd B 7

HISTAMININHALATIONSPROVOKATIONSTEST

Geschlecht: Stute Rasse: Hannoveraner Datum: 9.03.84
Alter: 15 Jahre Gewicht: 548 kg Zeit: 12.05 Uhr

Vorbericht: Endometritis

Klinische Untersuchung: Allgemeinbefinden ungestört, kein Nasenausfluß, keine Ruhedyspnoe, Mandibularlymphknoten o.b.B.

Auskultation in Ruhe: vesikuläres Atemgeräusch

" nach Lobelin: Rasseln

Perkussion: handbreite Zone überlauten Schalls

Tracheobronchoskopie: Schleimhaut o.b.B., Septum scharf, geringe Schleimmenge mittlerer Viskosität in Trachea und Hauptbronchien

Blutgasanalyse: PaO_2: 102,2 mmHg $PaCO_2$: 40,8 mmHg

Lungenfunktion	Raw	Cdyn			AA/l	ΔPplmax	AF
	(cmH_2O/l/min)	(l/cmH_2O)	Minimum	Maximum	(J/l)	(cmH_2O)	(AZ/min)
Leerwert	0,020	2,00	1,84	2,11	0,226	4,05	22
Lsgmittelwert	0,025	1,79	1,58	1,98	0,244	4,86	20
0,5 mg/ml HDC	0,021	2,00	1,60	2,22	0,252	5,13	27
1 mg/ml HDC	0,019	1,98	1,74	2,14	0,231	4,86	27
2 mg/ml HDC	0,025	1,90	1,58	2,08	0,249	4,86	23
4 mg/ml HDC	0,019	1,79	1,55	2,00	0,232	4,86	24
8 mg/ml HDC	0,023	1,58	1,47	1,60	0,257	4,86	30
16 mg/ml HDC	0,030	0,93	0,83	1,01	0,320	7,12	32
32 mg/ml HDC	0,022	0,59	0,53	0,67	0,315	6,37	47

Bemerkungen: Das Pferd ist ruhig. Es zeigt gegen Ende des Tests eine ggr. Dyspnoe und hustet nach der letzten Inhalation einige Male.

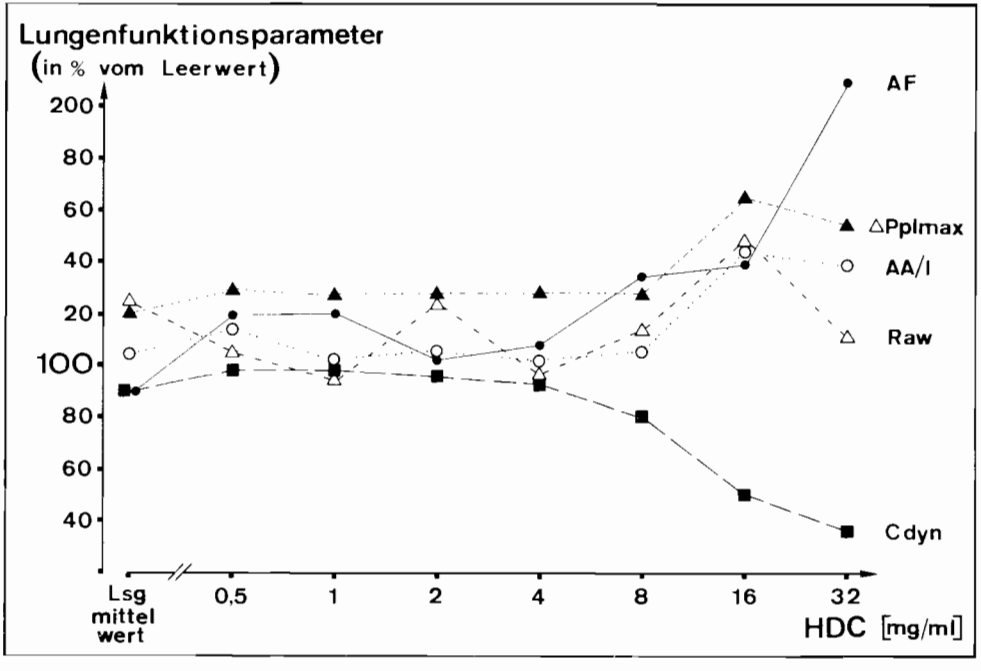


Abbildung 9: Verlauf der Lungenfunktionsparameter von Pferd B 7

X-Achse: HDC-Konzentration in logarithmischer Skaleneinteilung
Y-Achse: Lungenfunktionswerte in Prozent vom Leerwert

Tabelle 10: Testprotokoll von Pferd C 7

HISTAMININHALATIONSPROVOKATIONSTEST

Geschlecht: Wallach Rasse: Hannoveraner Datum: 8.03.84
Alter: 12 Jahre Gewicht: 583 kg Zeit: 13.50 Uhr

Vorbericht: COB seit 2 Jahren
Klinische Untersuchung: Allgemeinbefinden ungestört, spontaner Husten, Ruhedyspnoe
Auskultation in Ruhe: hgr. Rasseln
Perkussion: Lungengrenze handbreit nach kaudoventral verschoben, handbreite Zone überlauten Schalls
Tracheobronchoskopie: in Trachea und Hauptbronchien Sekret mittlerer Menge und Viskosität
Blutgasanalyse: PaO_2: 79,8 mmHg $PaCO_2$: 45,2 mmHg

Lungenfunktion	Raw ($cmH_2O/l/min$)	Cdyn (l/cmH_2O)	Cdyn Minimum	Cdyn Maximum	AA/l (J/l)	ΔPplmax (cmH_2O)	AF (AZ/min)
Leerwert	0,200	0,17	0,14	0,19	2,110	43,20	16
Lsgmittelwert	0,220	0,16	0,11	0,18	1,930	43,20	15
0,125 mg/ml HDC	0,260	0,13	0,10	0,16	2,145	53,28	14
0,25 mg/ml HDC	0,290	0,13	0,12	0,14	2,223	57,60	16
0,5 mg/ml HDC	0,350	0,12	0,11	0,13	2,556	61,20	15
1 mg/ml HDC	0,419	0,10	0,09	0,11	2,877	72,00	17

Bemerkungen: Der Wallach bleibt ruhig, er hustet schon nach Inhalation der ersten HDC-Lösung. Die Atembeschwerden nehmen deutlich zu.

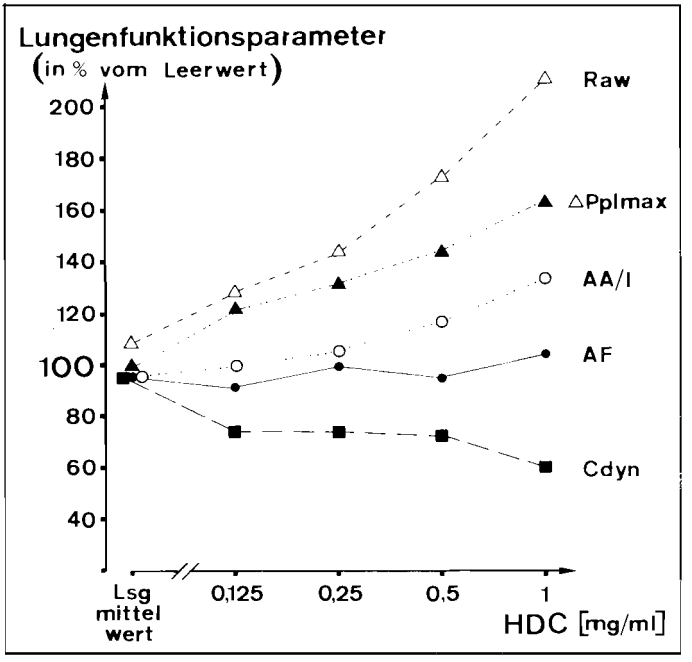


Abbildung 10: Verlauf der Lungenfunktionsparameter von Pferd C 7

X-Achse: HDC-Konzentration in logarithmischer Skaleneinteilung

Y-Achse: Lungenfunktionswert in Prozent vom Leerwert

Aus diesen drei typischen Verläufen der Lungenfunktionsparameter beim HIPT lassen sich die wesentlichen Wirkungen von inhaliertem Histamin beim Pferd erkennen.

Bei individuell unterschiedlichen HDC-Konzentrationen beginnend, reagierte die Cdyn immer mit einem deutlichen Abfall, und zwar auch bei den Pferden, die ihre Atemfrequenz erhöhten.

Etwa bei den gleichen HDC-Konzentrationen, bei denen die Cdyn fiel, stieg die Raw. Allerdings sank die Raw auch bei einigen Probanden, und zwar bei denjenigen, deren Atemfrequenz stark zunahm. Das Pferd B 7 ist dafür ein Beispiel (vergleiche Tabelle 9 u. Abbildung 9). Vom 16- zum 32-mg/ml-HDC-Wert stieg die Atemfrequenz von 32 auf 47 AZ/min, und die Raw fiel ab. Die Pferde A 3 und C 7 atmeten mit einer relativ konstanten Frequenz - bei ihnen nahm die Raw kontinuierlich zu.

Die maximale interpleurale Druckdifferenz diente schon OBEL und SCHMITERLÖW (1948) als Maß für die Wirkung von intravenös appliziertem HDC und McPHERSON et al. (1979) zur Beurteilung von Allergeninhalationstests. Bei den eigenen Untersuchungen stieg die ΔPplmax mit steigenden HDC-Konzentrationen. Nur bei einer drastischen Atemfrequenzerhöhung fiel die ΔPplmax gelegentlich. Das Pferd B 7 ist auch hierfür ein Beispiel (vergleiche Tabelle 9 u. Abbildung 9).

Die AA/l zeigte bei steigenden HDC-Konzentrationen in nahezu allen Fällen zunehmende Tendenz. Bei einigen Pferden war ihr Anstieg allerdings so wie beim Pferd A 3 sehr gering (vergleiche Tabelle 8 u. Abbildung 8).

Die Cdyn-Schwankung nahm vom Leerwert zu dem jeweils letzten Wert des HIPTs (nach der höchsten HDC-Konzentration) bei 38 von 40 Pferden ab. Lediglich bei einem Pferd (A 1) nahm sie zu, und bei einem Pferd (C 5) blieb sie gleich. Die mittlere Cdyn-Schwankung des Leerwertes betrug 0,52 l/cmH_2O. Beim jeweils

letzten Wert schwankte die Cdyn im Mittel nur noch um 0,12 l/cmH_2O. Dieser Abfall der Cdyn-Schwankung war statistisch hoch signifikant.

Die Atemfrequenz stieg hoch signifikant, und zwar im Mittel von 21,8 auf 28,4 AZ/min. Allerdings verhielt sich die Atemfrequenz uneinheitlich. So gab es Unterschiede von einer Verminderung der Frequenz um 14 AZ/min (Pferd B 18) bis zu einer Erhöhung um 32 AZ/min (Pferd A 2).

Die Atemfrequenzveränderung vom Leerwert zum jeweils höchsten HDC-Wert korrelierte nicht signifikant mit den Veränderungen der Cdyn (r = 0,1957) der AA/l (r = -0,1763) und der ΔPplmax (r = 0,0802).

Es bestand jedoch eine hoch signifikante Abhängigkeit der Raw-Veränderung von der Atemfrequenzveränderung (r = -0,5421).

4.2 Provokationskonzentration einer 35%igen Cdyn-Reduzierung (PC_{35}Cdyn)

Die PC_{35}Cdyn-Werte aller getesteten Pferde sind in der Tabelle 11 enthalten und in Abbildung 11 dargestellt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung geben die Tabellen 12 und 13 wieder.

Tabelle 11: Liste der getesteten Pferde mit den PC_{35}Cdyn-Werten

Gruppe	Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	R a s s e	Gewicht (kg)	PC_{35}Cdyn (mg/ml HDC
A	1	Stute	6	Hannoveraner	595	49,54
A	2	Stute	2	Hannoveraner	273	34,94
A	3	Wallach	11	Westfale	608	31,40
A	4	Stute	4	Vollblut	425	26,24
A	5	Hengst	7	Hannoveraner	512	21,68
A	6	Hengst	4	Hannoveraner	575	20,76
A	7	Wallach	7	Holsteiner	520	17,82
A	8	Wallach	9	Oldenburger	537	17,17
A	9	Wallach	11	Trakehner	550	16,66
A	10	Wallach	8	Hannoveraner	556	12,11
B	1	Wallach	4	Trakehner	520	44,21
B	2	Wallach	12	Hannoveraner	550	41,25
B	3	Wallach	3	Hannoveraner	585	26,85
B	4	Wallach	4	Hannoveraner	540	22,87
B	5	Hengst	6	Trakehner	528	18,97
B	6	Wallach	10	Hannoveraner	530	17,92
B	7	Stute	15	Hannoveraner	548	14,72
B	8	Wallach	7	Kleinpferd	398	14,42
B	9	Wallach	3	Hannoveraner	550	14,36
B	10	Hengst	3	Hannoveraner	638	13,90
B	11	Wallach	15	Hannoveraner	558	12,84
B	12	Hengst	8	Hannoveraner	535	12,76
B	13	Stute	20	Araber	432	12,01
B	14	Wallach	11	Trakehner	562	10,27
B	15	Wallach	7	Hannoveraner	632	9,99
B	16	Wallach	2	Kleinpferd	307	7,95
B	17	Stute	2	Kleinpferd	372	7,77
B	18	Wallach	4	Hannoveraner	565	6,44
B	19	Wallach	13	Hannoveraner	608	4,06
B	20	Stute	10	Holsteiner	580	3,11
C	1	Stute	12	Hannoveraner	542	6,17
C	2	Stute	4	Araber	390	4,86
C	3	Wallach	10	Hannoveraner	550	1,87
C	4	Wallach	5	Hannoveraner	523	1,77
C	5	Wallach	10	Hannoveraner	589	1,36
C	6	Wallach	13	Hannoveraner	605	1,29
C	7	Wallach	12	Hannoveraner	583	0,90
C	8	Wallach	8	Kleinpferd	406	0,89
C	9	Hengst	14	Hannoveraner	610	0,66
C	10	Wallach	8	Hannoveraner	555	0,15

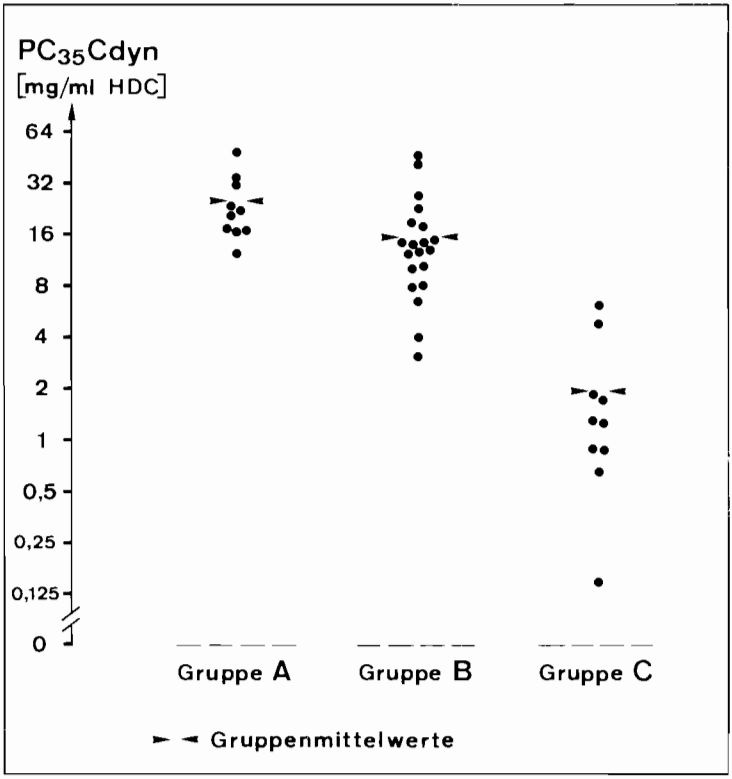


Abbildung 11: Verteilung der $PC_{35}Cdyn$ innerhalb jeder Gruppe bei logarithmischer Einteilung der HDC-Konzentration

Tabelle 12: $PC_{35}Cdyn$-Durchschnittswerte (Angaben in mg/ml HDC)

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung
Gruppe A	24,83	49,54	12,11	11,16
Gruppe B	15,83	44,21	3,11	10,91
Gruppe C	1,99	6,17	0,15	1,95

Tabelle 13: Statistischer Vergleich der PC_{35}Cdyn-Werte

PC_{35}Cdyn (mg/ml HDC)			t-Test		
Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	t-Wert	p-Wert	Signifikanz
24,83	15,83	-	2,1149	<0,05	*
24,83	-	1,99	6,3756	<0,001	* * *
-	15,83	1,99	5,5026	<0,001	* * *

Die HDC-Konzentrationen, die einen 35%igen Abfall der Cdyn bewirkten, nahmen mit dem Schweregrad der COB ab, also nahm die Histaminempfindlichkeit zu.

Die PC_{35}Cdyn der Pferde ohne respiratorische Symptomatik (Gruppe A) betrugen im Mittel 24,83 mg/ml HDC. Die Werte lagen zwischen 49,54 (Pferd A 1) und 12,11 mg/ml HDC (Pferd A 10).

Die PC_{35}Cdyn der Pferde mit ggr. COB (Gruppe B) lagen zwischen 44,21 (Pferd B 1) und 3,11 mg/ml HDC (Pferd B 20) und betrugen im Durchschnitt 15,83 mg/ml HDC. Der Unterschied zur Gruppe A war schwach signifikant.

Die Werte der Gruppe B wiesen eine große Streuung auf. Während die Histaminempfindlichkeit der Pferde B 1-15 im Bereich der Pferde ohne respiratorische Symptomatik oder nur wenig darunter lagen, hatten fünf Pferde (B 16-20) mit ggr. COB deutlich niedrigere PC_{35}Cdyn.

Die mittlere PC_{35}Cdyn der Pferde mit hgr. COB (Gruppe C) betrug 1,99 mg/ml HDC. Die Werte lagen zwischen 6,17 (Pferd C 1) und 0,15 mg/ml HDC (Pferd C 10). Der statistische Unterschied zu beiden anderen Gruppen war hoch signifikant.

Auch der höchste Wert der Gruppe C lag weit unterhalb des niedrigsten Wertes der Gruppe A, alle Pferde mit hgr. COB

reagierten also viel empfindlicher auf eine Histamininhalation als Pferde ohne respiratorische Symptomatik.

4.3 Verhalten der Cdyn nach Testende

Bei den 14 Pferden, deren Lungenfunktion auch nach Testende noch durchschnittlich vier weitere Male gemessen wurde, erreichte die Cdyn im Mittel nach 35,4 Minuten wieder 90 % des Ausgangswertes. Die Standardabweichung betrug 14,3 Minuten.

Am schnellsten verbesserte sich die Cdyn bei Pferd A 4 (14,8 Minuten) und am langsamsten bei Pferd B 10 (57,9 Minuten).

Wir konnten keine Abhängigkeit des Cdyn-Anstieges von der HDC-Konzentration der letzten Testlösung, von der Gruppenzugehörigkeit der Pferde oder von der Differenz zwischen der PC_{35}Cdyn und der HDC-Konzentration der letzten Testlösung erkennen.

4.4 Beeinflussung der arteriellen Blutgaswerte

Die Veränderungen der Blutgaswerte waren nicht gruppenspezifisch, deshalb enthält Tabelle 14 die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutgaswerte aller 22 diesbezüglich untersuchten Pferde.

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen (s) der arteriellen Blutgaswerte (Angaben in mmHg)

	PaO_2	s	$PaCO_2$	s
Blutentnahme 1 (unmittelbar vor HIPT)	101,5	5,7	41,7	2,5
Blutentnahme 2 (5 Minuten nach HIPT)	72,4	12,0	41,2	2,8
Blutentnahme 3 (60 Minuten nach HIPT)	94,2	8,1	40,9	2,2

Sowohl der Abfall des PaO_2 von der ersten zur zweiten Blutentnahme als auch der Anstieg des PaO_2 von der zweiten zur dritten Blutentnahme waren hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der PaO_2 fiel mit 7,5 mmHg am geringsten bei Pferd C 1 und am deutlichsten bei Pferd B 1 mit 52,9 mmHg.

Die Veränderungen des $PaCO_2$ waren in beiden Zeitintervallen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Bei allen Pferden mit hgr. COB (Gruppe C) lag bei Testbeginn eine respiratorische Partialinsuffizienz und bei keinem dieser Pferde eine respiratorische Globalinsuffizienz vor (DEEGEN 1984).

Die Pferde ohne und mit ggr. COB (Gruppen A u. B) wiesen bei Testbeginn normale arterielle Blutgaswerte auf. Alle Pferde der Gruppen A und B gerieten durch den HIPT in den Zustand einer respiratorischen Partialinsuffizienz.

Keines der getesteten Pferde (Gruppen A, B u. C) geriet durch den HIPT in den Zustand einer respiratorischen Globalinsuffizienz.

4.5 Tracheobronchiale Schleimhautveränderungen

Bei der Tracheobronchoskopie 30 Minuten nach dem HIPT war bei keinem der 14 untersuchten Pferde ein gegenüber dem Vortage geschwollenes Bifurkationsseptum festzustellen.

Die Farbe der tracheobronchialen Schleimhaut hatte sich bei fünf Pferden nicht geändert. Aber bei der Mehrzahl der Pferde (9 von 14) war die Schleimhaut 30 Minuten nach dem Test stärker gerötet als am Vortage.

4.6 Reproduzierbarkeit des HIPTs

Der HIPT wurde bei zehn Pferden wiederholt. Die Tabelle 15 gibt die PC_{35}Cdyn beider Tests, die zeitlichen Abstände und die Differenzen der PC_{35}Cdyn in Prozent vom ersten Testergebnis wieder.

Tabelle 15: Ergebnisse der wiederholt getesteten Pferde

	PC_{35}Cdyn (mg/ml HDC)		Abstand	Differenz
Pferd	1. Test	2. Test	(Tage)	(%)
A 7	17,82	13,66	1	-23,3
A 8	17,17	14,18	3	-17,4
A 9	16,66	15,02	1	- 9,8
B 1	44,21	38,33	1	-13,3
B 7	14,72	17,10	2	16,2
B 8	12,42	18,85	1	51,8
B 19	4,06	4,70	1	15,8
B 20	3,11	3,57	2	14,8
C 7	0,90	1,28	4	42,2
C 8	0,89	1,00	2	12,4

Im Durchschnitt wich das Ergebnis des zweiten Tests um 21,7 % vom ersten Testergebnis ab.

Die Korrelation zwischen den beiden Testergebnissen war hoch signifikant, der Korrelationskoeffizient betrug 0,9678.

In der Abbildung 12 sind die Ergebnisse beider Tests zueinander dargestellt.

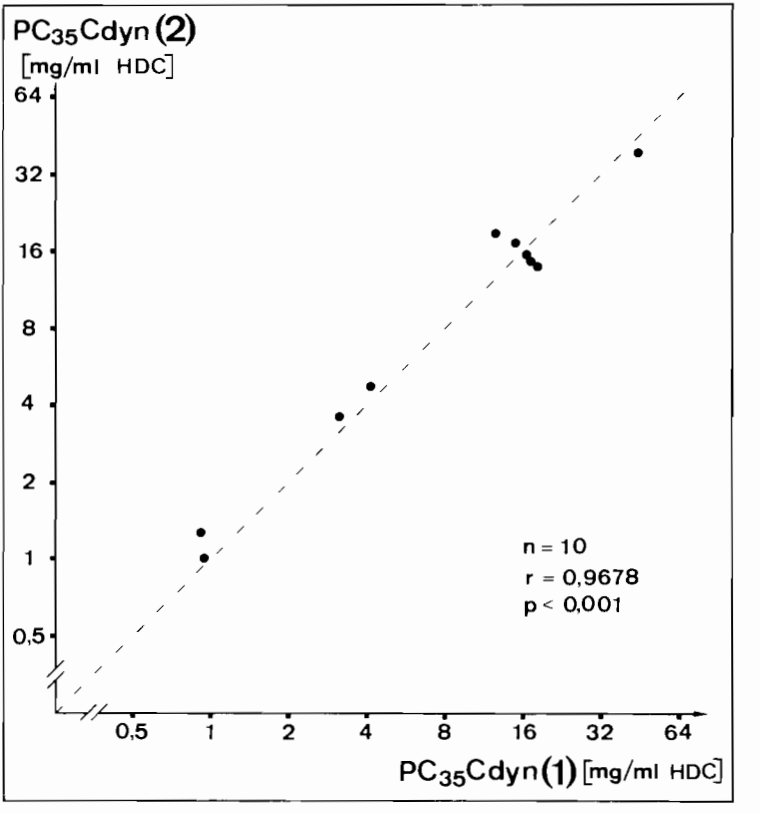


Abbildung 12: Testergebnisse der doppelt gemessenen Pferde; das erste Testergebnis ($PC_{35}Cdyn(1)$) ist auf der Abszisse, und das zweite Testergebnis ($PC_{35}Cdyn(2)$) ist auf der Ordinatenachse in doppelt logarithmischer Skaleneinteilung aufgetragen. Die gestrichelte Linie ist die Linie der Identität.

5 DISKUSSION

5.1 Methodik und Ergebnisse des HIPTs

Der HIPT kann beim Pferd in ähnlicher Form wie beim Menschen durchgeführt werden. Alle Pferde, die unsediert tracheobronchoskopiert werden konnten, duldeten auch den HIPT.

Die bei den eigenen Untersuchungen angewandte Methode der Lungenfunktionsprüfung hatte sich schon mehrfach bewährt (KREIME 1981; PETERMANN 1981; SASSE 1981; MÜLLER et al. 1983; STADLER 1983).

McPHERSON et al. (1979) benutzten zur Verneblung ihrer Antigen-Lösungen beim Pferd den "Wright's Nebulizer", der auch von COCKCROFT et al. (1977 a) für den HIPT beim Menschen verwendet wird. Nach SYBRECHT (1984) ist dieser Verneblertyp nicht mehr lieferbar, deshalb verwendet er den "Respineb Nebulizer".

Der "Respineb Nebulizer" (Firma Aerosol Products, London) eignet sich wegen seines geringen Gewichts und seiner geringen Zerbrechlichkeit hervorragend für die Verneblung der Testlösungen. Das gleichmäßige Rauschen dieses Verneblers beunruhigte nur wenige Pferde.

Beim Menschen können sowohl die Testlösungsinhalation als auch die Meßwertaufnahme entweder bei physiologischer Atmung oder während maximaler Atemmanöver stattfinden.

Maximale Atemmanöver haben den Nachteil, die Lungenfunktion zu beeinflussen (GAYRARD et al. 1975; FISH et al. 1977). Die Inhalation der Testlösungen bei Normalatmung, wie sie bei der häufig angewandten Methode von COCKCROFT et al. (1977 a) durchgeführt wird, ist vorzuziehen (RYAN et al. 1981): Zum einen wird die Lungenfunktion nicht beeinflußt, und zum anderen ist

diese Methode weniger geräteaufwendig und mitarbeitsunabhängiger.

Bei der Meßwertaufnahme während maximaler Exspiration überwiegt der Vorteil geringerer Meßwertschwankungen gegenüber dem Nachteil der Lungenfunktionsbeeinflussung, denn HABIB et al. (1979) konnten beim Menschen nachweisen, daß die Schwankungen der dynamischen Compliance und des Lungenwiderstandes bedeutend größer sind als die Schwankungen der forcierten exspiratorischen Einsekundenkapazität und der maximal möglichen exspiratorischen Flüsse.

Beim Pferd ist man wegen fehlender Kooperation sowohl bei der Testlösungsinhalation als auch bei der Meßwertaufnahme auf die physiologische Atmung angewiesen.

Entsprechend der Methode von COCKCROFT et al. (1977 a) inhalierten die Pferde jede Testlösung zwei Minuten lang bei physiologischer Atmung. Wie oben erörtert war es kein Nachteil, dabei auf die Normalatmung angewiesen zu sein. Allerdings war die Atemmechanik der Probanden während der Inhalationsphase recht unterschiedlich. Beim Menschen konnten RUFFIN et al. (1981) einen Einfluß der Atemmechanik auf die Verteilung der Provokationssubstanz und dadurch auch auf die bronchokonstriktorische Antwort nachweisen. Es ist ein unvermeidbarer Nachteil, die Atemmechanik während der Testlösungsinhalation nicht standardisieren zu können, wie es MATTHYS et al. (1982) beim Menschen fordern.

Die Meßwertaufnahme bei physiologischer Atmung hat, wie schon beschrieben, den Nachteil großer Schwankungen der Parameter. Die Schwankungen sind um so größer, je größer die Differenz zwischen der Vitalkapazität und dem Ruheatemzugsvolumen ist (STADLER 1983). Dieser Zusammenhang wird durch die hoch signifikante Abnahme der durchschnittlichen Compliance-Schwankung von 0,52 auf 0,12 l/cmH_2O während des HIPTs bestätigt, denn die Kontraktion der Bronchialmuskulatur bewirkt eine Abnahme der Vitalkapazität und somit eine Annäherung der Vitalkapazität

an das Ruheatemzugvolumen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sowohl die Testlösungsapplikation als auch die Lungenfunktionsprüfung beim HIPT keine Schwierigkeiten bereiten. Da man aber beim Pferd die Meßwerte während physiologischer Atmung aufnehmen muß, schwanken die Werte beträchtlich, was bei der Auswertung des Tests zu bedenken ist.

Die Inhalationen der Testlösungen mit steigenden HDC-Konzentrationen beeinflußten die Lungenfunktionsparameter folgendermaßen:

Bei allen getesteten Pferden nahm die dynamische Compliance (Cdyn) deutlich ab, die Applikation der 64-mg/ml-HDC-Lösung war dazu bei sieben der 40 Probanden notwendig. Der Atemwegswiderstand (Raw), die Atemarbeit pro Liter Zugvolumen (AA/l) und die maximale interpleurale Druckdifferenz (ΔPplmax) nahmen zu, wobei es aber besonders bezüglich des Atemwegswiderstandes Ausnahmen gab. Die Ursachen dafür werden später im Zusammenhang mit der Atemfrequenzveränderung diskutiert.

Die Abhängigkeit der Compliance-Reduzierung von der HDC-Konzentration war mit r = -0,8393 hoch signifikant. Allerdings war diese Korrelation nicht so eng wie die beim Menschen zwischen der applizierten Histaminmenge und der Abnahme der forcierten exspiratorischen Einsekundenkapazität. Vermutlich waren die Compliance-Schwankungen - besonders vor dem Einsetzen der Bronchokonstriktion - eine Ursache dafür. Ein weiterer Grund dafür könnten die in individuell unterschiedlichen Testphasen aufgetretenen Verbesserungen der Lungenfunktion für eine Dauer von ein oder zwei Meßwertaufnahmen gewesen sein. Diese Unregelmäßigkeiten im Verlauf der Lungenfunktionsparameter traten bei den meisten Pferden auf, und zwar in der Regel kurz nach Unruheerscheinungen der Tiere. Wahrscheinlich handelte es sich dabei um die Wirkung von Adrenalinfreisetzungen, denn OBEL und SCHMITERLÖW (1948) wiesen Lungenfunktionsverbes-

serungen nach Adrenalininjektionen für eine Dauer von 5-10 Minuten nach.

Der Anstieg der AA/l innerhalb des HIPTs korrelierte mit der steigenden HDC-Konzentration hoch signifikant (r = 0,6127) aber deutlich schwächer als der Cdyn-Abfall mit der steigenden HDC-Konzentration (r = -0,8393). Bei fünf Pferden nahm die AA/l ab, während sie bei allen anderen stieg.

Schon OBEL und SCHMITERLÖW (1948) beurteilten die Lungenfunktion anhand des intrathorakalen Druckes und kamen damit zu eindrucksvollen Ergebnissen (s. Abschnitt 2.4.2). Innerhalb des HIPTs korrelierte der Anstieg der ΔPplmax mit der HDC-Konzentration hoch signifikant (r = 0,7765) und damit annähernd so gut wie der Cdyn-Abfall (r = -0,8393).

Die Atemfrequenz stieg von der ersten bis zur letzten Meßwertaufnahme innerhalb eines Tests um durchschnittlich 6,6 AZ/min. Die individuellen Unterschiede waren beträchtlich; bei einigen Pferden fiel die Frequenz (bis zu 12 AZ/min), während sie in den meisten Fällen stieg (bis zu 32 AZ/min).

Auch die von DERKSEN et al. (1982) untersuchten Ponys erhöhten ihre Atemfrequenz nach Histaminapplikation geringgradig, aber die Atemfrequenzen verhielten sich viel einheitlicher. Vermutlich war die Sedierung der Ponys dafür verantwortlich.

Die Erhöhung und der unterschiedliche Verlauf der Atemfrequenz beim HIPT kann nicht eindeutig erklärt werden. STADLER (1983) vermutet beim Pferd einen Atemfrequenzanstieg infolge Hypoxie. Somit könnte die beim HIPT durch Blutgasanalyse nachgewiesene Hypoxie eine Ursache für die Atemfrequenzerhöhung sein. Möglicherweise spielen aber auch noch andere Faktoren eine Rolle. So konnten SELLICK und WIDDICOMBE (1971) zeigen, daß die Stimulation der "irritant receptors" neben einer Bronchokonstriktion auch eine Hyperpnoe bewirkt. Außerdem reagierten anaesthesierte Rhesus-Affen bei Experimenten von MICHOUD et al. (1978)

auf Antigen- und Histamininhalationen, nicht dagegen auf Methacholininhalationen mit einem Atemfrequenzanstieg. Es wäre interessant zu prüfen, ob auch Pferde bei einer Provokation mit Methacholin ihre Atemfrequenz weniger verändern als beim HIPT.

Der individuell unterschiedliche Verlauf der Atemfrequenz wirkte sich auf die einzelnen Parameter verschieden aus:

Die Abhängigkeit des Cdyn-Abfalles von der Atemfrequenzänderung war mit r = 0,1957 nicht signifikant. Infolgedessen war die Cdyn nicht atemfrequenzabhängig; zu der gleichen Erkenntnis kam STADLER (1983).

Vermutlich war diese Unabhängigkeit der Cdyn von der Atemfrequenz der wichtigste Grund dafür, daß der Cdyn-Abfall enger mit der steigenden HDC-Konzentration korrelierte als die Veränderungen der übrigen Parameter. Auch HUTCHISON et al. (1982) konnten bei HIPTs an Schafen regelmäßiger einen Compliance-Abfall als einen Resistance-Anstieg feststellen. Die Atemfrequenz der Schafe wurde allerdings dabei nicht registriert.

STADLER (1983) konnte bei 50 % der von ihm untersuchten Pferde eine Frequenzabhängigkeit der Resistance nachweisen; bei abnehmender Frequenz stiegen die Strömungswiderstände und umgekehrt. Die Atemfrequenzabhängigkeit der Resistance wird durch die eigenen Untersuchungen bestätigt, denn zwischen den Veränderungen der Atemfrequenz und denen der Resistance bestand beim HIPT mit r = -0,5421 eine hoch signifikante Korrelation (vergleiche Abschnitt 4.1).

Diese Atemfrequenzabhängigkeit bedingte vermutlich die nur schwach signifikante Korrelation zwischen der Raw-Veränderung und der inhalierten HDC-Konzentration (r = 0,3292). Der Korrelationskoeffizient hatte bei elf von 40 Pferden sogar ein negatives Vorzeichen. Dabei handelte es sich um die Tiere, die ihre Atmung besonders stark forcierten. Die Abhängigkeit der

Raw von der Atemfrequenz kommt beim Pferd B 7 (Abbildung 9) deutlich zum Ausdruck: Vom 16-mg/ml-HDC-Wert zum 32-mg/ml-HDC-Wert steigt die Atemfrequenz von 32 auf 47 AZ/min. Dabei fällt die Cdyn von 0,93 auf 0,53 l/cmH_2O. Statt mit zunehmendem Bronchospasmus zu steigen, fällt die Raw von 0,030 auf 0,022 cmH_2O/min/l.

Die Korrelationen zwischen der HDC-Konzentration und der AA/l (r = 0,6127) bzw. der ΔPplmax (r = 0,7765) waren beide hoch signifikant. Der Grund dafür, daß die Korrelationen dieser beiden Parameter nicht ganz so eng waren wie die der Cdyn mit der HDC-Konzentration, könnte eine geringe Atemfrequenzabhängigkeit dieser beiden Parameter gewesen sein.

Für die rechnerische Auswertung des HIPTs ist die Wahl des Bezugspunktes zur Berechnung der Parameterveränderungen von besonderer Bedeutung und Schwierigkeit, denn unter Ruhebedingungen schwanken die Lungenfunktionsparameter beträchtlich. Die hier durchgeführte lineare Regression unter Verwendung aller gemessenen Werte hat folgenden Vorteil: Die HDC-Werte, nach denen noch keine Bronchokonstriktion auftritt, können als Ruhewerte angesehen werden. Somit liegt eine größere Zahl an Ruhewerten vor, und die Regressionsrechnung vermindert den Einfluß von Schwankungen einzelner Werte und führt deshalb zu einem geeigneteren Ausgangswert. Denn wegen der linearen Einteilung der Abszisse liegen diese Werte im Vergleich zu den bronchokonstriktorisch wirkenden Histaminwerten relativ nah an der Ordinatenachse, so daß sie den Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinatenachse (Ausgangswert) stärker beeinflussen als die Steigung der Regressionsgeraden (s. Abbildung 7).

Der auf diese Weise ermittelte Ausgangswert hängt also weniger von momentanen Schwankungen ab als der Leerwert oder der Lösungsmittelwert. Deshalb wählten wir den Ausgangswert als Bezugspunkt (100 %) zur Berechnung der Parameterveränderungen um einen willkürlich festgelegten Prozentsatz.

Wie beschrieben vermindert die lineare Regression unter Verwendung jeweils aller gemessenen Werte den Einfluß von Schwankungen, besonders der adrenalinbedingten. Problematisch ist der Einfluß der Schwankungen bei histaminempfindlichen Pferden, denn die geringe Anzahl von Wertepaaren für die lineare Regression erhöht bei diesen Probanden die Bedeutung jedes einzelnen Wertes. In solchen Fällen kann es zu Fehlinterpretationen kommen; wird ein solcher Sachverhalt vermutet, sollte der Test wiederholt werden.

Einige Autoren vertreten die Meinung, die Dosis-Wirkungskurve eines Histamintests entspräche einer logarithmischen Form. OREHEK et al. (1977) sowie COCKCROFT und BERSCHEID (1983) konnten nachweisen, daß die Dosis-Wirkungskurve einer linearen Form näherkommt als einer logarithmischen.

In Anbetracht der unvermeidbaren Schwankungen der dynamischen Compliance war die Korrelation zwischen dem Cdyn-Abfall und der HDC-Konzentration beim linearen Modell mit r = -0,8393 relativ eng, diese Tatsache spricht für eine lineare Form der Dosis-Wirkungskurve beim HIPT des Pferdes. Daraus resultiert der Vorteil, im Gegensatz zum logarithmischen Modell, einen Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinatenachse und somit einen geeigneten Bezugspunkt zur Berechnung der Compliance-Reduzierung zu erhalten. Außerdem könnten Leerwert und Lösungsmittelwert beim logarithmischen Modell nicht mit in die Regressionsrechnung einbezogen werden, und der Stichprobenumfang wäre somit geringer gewesen.

Für die Beurteilung der bronchopulmonalen Antwort auf inhalierte Histaminlösungen eignet sich nach den eigenen Untersuchungen der Compliance-Abfall am besten.

Einige Autoren halten es für notwendig, neben einer Provokationskonzentration auch die Steigung der Dosis-Wirkungskurve anzugeben. Jedoch gibt die Steigung nach COCKCROFT und BERSCHEID (1983) wenig zusätzliche Informationen. So benutzen

die meisten Untersucher - wie in der eigenen Arbeit - als Maß für die Reagibilität des Bronchialbaumes eine definierte Provokationskonzentration, bei der eine willkürlich festgelegte Veränderung eines Lungenfunktionsparameters eintritt (s. Abschnitt 2.3.1.6).

In Anlehnung an HUTCHINSON et al. (1982) errechneten wir die HDC-Konzentration, bei der die Regressionsgerade der Cdyn um 35 % vom Ausgangswert gefallen war, und nannten diese Konzentration PC_{35}Cdyn (mg/ml HDC).

Die Zunahme der AA/l eignete sich nicht so gut zur Beurteilung der histaminbedingten Bronchokonstriktion wie der Cdyn-Abfall: Einerseits war die Abhängigkeit der AA/l-Zunahme geringer als die des Cdyn-Abfalls von der inhalierten HDC-Konzentration, und zum anderen ist die Bestimmung der AA/l mittels Planimetrierung der Atemschleifenfläche aufwendiger.

Anhand der Zunahme der maximalen interpleuralen Druckdifferenz könnte ein histaminbedingter Bronchospasmus auch beurteilt werden. Die Korrelation zwischen der ΔPplmax und der HDC-Konzentration war mit 0,7765 hoch signifikant und nicht wesentlich schlechter als die der Cdyn (r = -0,8393). Eine Ösophagusballonsonde und ein Pneumograph für die Aufzeichnung der interpleuralen Druckdifferenz sind derzeit in Vorbereitung (Firma Bouke, Tübingen). Somit könnte der HIPT auch dort durchgeführt werden, wo die notwendigen Geräte für eine vollständige Lungenfunktionsprüfung nicht zur Verfügung stehen.

Die Dauer der histaminbedingten Bronchokonstriktion wurde bei 14 Pferden anhand der Cdyn untersucht, da sich dieser Parameter bei den eigenen Untersuchungen am besten für die Beurteilung der Lungenfunktion eignete.

Bei den 14 Pferden erreichte die Cdyn im Mittel nach 35 Minuten wieder 90 % des Ausgangswertes. Der bei 22 Pferden im Durchschnitt von 101,5 auf 72,4 mmHg gefallene arterielle

Sauerstoffpartialdruck hatte nach 60 Minuten wieder 94,2 mmgHg erreicht.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß beim Pferd die Bronchokonstriktion von ähnlicher Dauer wie beim Menschen ist. Außerdem stimmen die Erholungswerte der Cdyn etwa mit der von ANDBERG et al. (1941) festgestellten Dauer der Bronchokonstriktion nach intravenöser Injektion von Histamin beim Pferd überein. Diese Autoren beobachteten eine Rückkehr zu normaler Atmung nach 30 Minuten.

Die relativ kurze Dauer der histaminbedingten Bronchokonstriktion ermöglicht es, den HIPT auch amublant durchzuführen.

Bei der Tracheobronchoskopie eine halbe Stunde nach Testende war von besonderem Interesse, ob die Histamininhalation zu einem Ödem der Bronchialschleimhaut und somit eventuell zu einer bedrohlichen Einengung des Bronchiallumens führt. Deshalb untersuchten wir die 14 ersten Probanden diesbezüglich. Bei keinem dieser Pferde hatte die Breite des Bifurkationsseptums im Vergleich zum Vortage zugenommen, also hatte sich kein sichtbares Ödem der Bronchialschleimhaut ausgebildet.

30 Minuten nach Testende war die tracheobronchiale Schleimhaut bei fünf von 14 Pferden nicht gerötet, bei einigen Pferden war sie geringgradig und bei einigen deutlich im Vergleich zum Vortage gerötet.

PERSSON und SVENSJÖ (1983) untersuchten die Extravasation nach Oberflächenapplikation von Histamin an Schleimhäuten von Hamstern: Die Extravasation begann nach zwei Minuten, war nach zehn Minuten am stärksten ausgebildet und nach 30 Minuten kaum noch sichtbar.

Die eigenen Untersuchungen lassen offen, ob die Rötung der tracheobronchialen Schleimhaut bei den 14 Pferden zehn Minuten

nach Testende stärker ausgeprägt war. Das erste Pferd untersuchten wir zehn Minuten nach Testende; die Schleimhaut dieses Tieres war hochgradig gerötet. Das Pferd zeigte aber bei der Tracheobronchoskopie so starke schmerzbedingte Abwehrreaktionen, daß die folgenden Pferde erst 30 Minuten nach Testende untersucht wurden.

Die Reproduzierbarkeit eines Provokationstests ist Voraussetzung für intra- und interindividuelle Vergleiche.

JUNIPER et al. (1978) gehen davon aus, daß die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse den Grad der Standardisierung widerspiegelt. Diese Untersucher wiederholten einen HIPT innerhalb einer Woche und wiesen eine hervorragende Reproduzierbarkeit nach (r = 0,994). PHILLIPS et al. (1984) fanden bei Wiederholungen von Histamintests in wöchentlichen Intervallen eine Variabilität der Reaktionen von 17,5 %.

Wir wiederholten den HIPT bei 10 Pferden nach ein bis vier Tagen. Die Ergebnisse beider Tests korrelierten mit r = 0,9678 hoch signifikant (s. Abbildung 12); das Ergebnis des zweiten Tests wich im Mittel um 21,7 % vom ersten Testergebnis ab. Infolgedessen ist der HIPT beim Pferd annähernd so gut reproduzierbar wie beim Menschen.

Eine gute Reproduzierbarkeit von Lungenfunktionsveränderungen nach intravenöser Histaminapplikation bei Ponys wiesen DERKSEN et al. (1982) nach (s. Abschnitt 2.4.2).

Die höchste von uns ermittelte PC_{35}Cdyn lag mit 49,54 mg/ml HDC um den Faktor 330 höher als die niedrigste mit 0,15 mg/ml HDC (s. Abschnitt 4.2).

Die PC_{35}Cdyn-Werte der Pferde ohne respiratorische Symptomatik (Gruppe A) lagen zwischen 12,11 und 49,54 mg/ml HDC bei einem Mittelwert von 24,83 mg/ml HDC. Damit unterschieden sich die

Provokationskonzentrationen dieser Pferde um den Faktor 4. Bei lungengesunden Ponys erhielten DERKSEN et al. (1982) ähnliche Variationen der Reaktion auf intravenös appliziertes Histamin; die Provokationsdosierungen unterschieden sich dabei um den Faktor 6.

Die PC_{35}Cdyn-Werte der Gruppe B (ggr. COB) waren schwach signifikant kleiner als die der Gruppe A. Die Werte der Gruppe C (hgr. COB) waren hoch signifikant kleiner als die der anderen beiden Gruppen.

COCKCROFT et al. (1977 a) ließen bei ihren umfangreichen Untersuchungen im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen Histaminphosphat statt Histamindihydrochlorid (HDC) inhalieren und maßen die Reaktion des Bronchialbaumes anhand der FEV_1 (forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität) statt der Cdyn. Trotz dieser methodischen Unterschiede erhielten diese Untersucher Werte für lungengesunde Personen, die sich sehr gut mit den eigenen Werten für Pferde ohne respiratorische Symptomatik deckten. Demzufolge bietet es sich an, die Wertung der Hyperreagibilitätsgrade von COCKCROFT et al. (1977 a) zu übernehmen (Tabelle 1). Danach ergeben sich für den HIPT beim Pferd die in Tabelle 16 wiedergegebenen Hyperreagibilitätsgrade.

Tabelle 16: Hyperreagibilitätsgrade beim Pferd (alle Angaben in mg/ml HDC)

normale Reagibilität:			PC_{35}Cdyn	>	8
ggr. Hyperreagibilität:	8	≥	PC_{35}Cdyn	>	1
mgr. Hyperreagibilität:	1	≥	PC_{35}Cdyn	>	0,125
hgr. Hyperreagibilität:	0,125	≥	PC_{35}Cdyn		

Die Tabelle 17 enthält die aus dieser Bewertung resultierenden Diagnosen aller 40 getesteten Pferde.

Tabelle 17: Bewertung der unspezifischen Hyperreagibilität des Bronchialbaumes aller getesteten Pferde

Gruppe	A lungengesund	B ggr. COB	C hgr. COB	B+C COB
Anzahl	10	20	10	30
ggr. Hyperreagibilität	–	5 (25%)	6 (60%)	11 (37%)
mgr. Hyperreagibilität	–	–	4 (40%)	4 (13%)
hgr. Hyperreagibilität	–	–	–	–
Hyperreagibilität	–	5 (25%)	10 (100%)	15 (50%)
normale Reagibilität	10 (100%)	15 (75%)	–	15 (50%)

Somit lag bei 25 % der Pferde mit ggr. COB (Gruppe B) und bei 100 % der Pferde mit hgr. COB (Gruppe C) nach der hier gewählten Bewertung eine unspezifische Hyperreagibilität des Bronchialbaumes vor.

Eine Vergleichsmöglichkeit der eigenen Ergebnisse mit anderen Untersuchungsergebnissen vom Pferd bieten die Experimente von OBEL und SCHMITERLÖW (1948). Diese Autoren nannten 0,25 mg Histamindihydrochlorid, intravenös appliziert, als die Dosis, bei der hochgradig lungenkranke Pferde mit einer deutlichen Zunahme ihrer Atembeschwerden und lungengesunde Pferde nicht mit einer Veränderung ihrer Lungenfunktion reagierten. Unter Berücksichtigung der Einatmungsdauer (1 Minute), der Verneblerleistung (0,16 ml/min) und der Annahme, daß die Hälfte

des vernebelten Histamins Regionen des Atemtraktes erreichte, in denen es bronchokonstriktorisch wirkte, entsprechen die intravenös applizierten 0,25 mg HDC ungefähr einer Konzentration von 3,1 mg/ml HDC beim HIPT. Dieser Wert kommt der oberen Grenze der Gruppe C (hgr. COB) relativ nahe, denn der Mittelwert (1,99) plus die Standardabweichung (1,95) ergeben 3,94 mg/ml HDC.

Trotz dieser relativ guten Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit denen von OBEL und SCHMITERLÖW (1948) sei auf die Problematik verwiesen, die Wirkungen von inhaliertem mit denen von intravenös appliziertem Histamin zu vergleichen.

Eine Vergleichsmöglichkeit mit humanmedizinischen Werten bieten die Ergebnisse von COCKCROFT et al. (1977 a). Diese Arbeitsgruppe stellte bei 47 % der Patienten mit chronischem Husten eine unspezifische Hyperreagibilität fest - ein Ergebnis, das sehr gut mit den eigenen übereinstimmt.

Mehrere andere Untersucher stellten bei Patienten mit chronischer Bronchitis eine unspezifische Hyperreagibilität fest (s. Abschnitt 2.2.2.1.5). Für die unterschiedlichen Prozentangaben der überempfindlichen Patienten mit chronischer Bronchitis sind neben anderen Faktoren vermutlich die differierenden Kriterien für die Zuordnung der Probanden in die entsprechenden Gruppen verantwortlich.

BAHOUS et al. (1984) bestimmten die unspezifische Reagibilität von Patienten mit chronischer Bronchitis nach der Methode von COCKCROFT et al. (1977 a). Die Werte reichten von 0,76 bis über 32 mg/ml - in einem ähnlichen Bereich lagen die Werte der an COB erkrankten Pferde. BAHOUS et al. (1984) konnten zeigen, daß bei der chronischen Bronchitis des Menschen die unspezifische Hyperreagibilität mit dem Obstruktionsgrad zunimmt.

Die von BAHOUS et al. (1984) gefundenen Werte für Patienten mit chronischer Bronchitis überschneiden sich im oberen Bereich mit denen gesunder Personen und im unteren Bereich mit denen von Asthmatikern. Deshalb ist es nicht möglich, allein anhand der unspezifischen Hyperreagibilität Asthmatiker von chronischen Bronchitikern zu differenzieren.

Erstaunlicherweise zeigte keines der getesteten Pferde eine hochgradige und nur vier Pferde eine mittelgradige unspezifische Hyperreagibilität des Bronchialbaumes. Zahlreiche humanmedizinische Untersucher wiesen besonders bei Asthmatikern mittlere und hohe Grade unspezifischer Hyperreagibilität nach. Demnach dürfte bei der Mehrzahl der getesteten lungenkranken Pferde eine COB und kein Asthma bronchiale vorgelegen haben.

5.2 Die Beteiligung der unspezifischen Hyperreagibilität an der Pathogenese der COB

Die Meinungen über die Pathogenese der COB gehen weit auseinander, zwei Hauptrichtungen sind allerdings feststellbar (HERMANN 1984):

SASSE und HAJER (1980) formulierten die "Uetrechter COPD-Idee". Danach entsteht die COB als Folge einer viralen Infektion mit bakterieller Komplikation. Die Persistenz der Erkrankung soll nach HAJER (1980) im keimfreien Stadium durch die zäheren und vermehrten Sekrete gesichert werden, die reizend auf die mukösen Drüsen wirken sollen. Zusätzlich ist die mukoziliare Clearance beeinträchtigt (HAJER 1980; SASSE u. HAJER 1980).

Die zweite Hauptrichtung, von GERBER (1980) dargestellt, geht von einer Sensibilisierung infolge einer Allergeninhalation aus. Bei den dann sensibilisierten Pferden wird eine Lungenerkrankung durch akute Infektionen und staubreiche Haltung ausgelöst. Vermutlich erkranken aber nur genetisch praedisponierte Tiere. Durch eine fortwährende Antigenexposition soll nach dieser Theorie eine chronische aseptische Bronchitis bzw. Bronchiolitis entstehen.

Übereinstimmend messen beide Theorien Infektionen des Atemtraktes eine besondere Bedeutung an der Entstehung der COB bei. Hiermit stimmen auch zahlreiche andere Autoren überein.

In mehreren Untersuchungen konnte beim Menschen eine erhöhte unspezifische Reagibilität der Atemwege nach Infektionen des Atemtraktes nachgewiesen werden (s. Abschnitt 2.2.2.1.4). Besonders wirkungsvoll scheinen diesbezüglich Influenza-Infektionen zu sein. Die Dauer der Reagibilitätserhöhung nach Infektionen des Atemtraktes beträgt beim Menschen etwa sechs Wochen.

Der Nachweis einer Reagibilitätserhöhung der Atemwege beim Pferd infolge einer Atemwegsinfektion wäre von großer Bedeutung. Könnte dieser Sachverhalt nachgewiesen werden, dann müßte die unspezifische Hyperreagibilität als einer der wichtigsten pathogenetischen Faktoren bei der Entstehung einer COB angesehen werden. Die Hyperreagibilität hätte dann nach Stimulation durch im Stall so zahlreich vorhandene unspezifische Reize die Auslösung einer Bronchokonstriktion zur Folge. Die resultierende Bronchiallumenverengung würde ein großes Hindernis bei der Eliminierung des vermehrt gebildeten Sekretes darstellen.

"Wie Sie wissen, ist man heutzutage davon überzeugt, daß die meisten Asthmaanfälle mit einer Infektion anfangen" sagen SASSE und HAJER (1980) und fragen: "Warum werden manche Pferde von einer COPD befallen, und warum werden andere Pferde allem Anschein nach wieder gesund?"

Beim Pferd kann man diese Frage heute noch nicht beantworten, beim Menschen hängt die Ausbildung einer unspezifischen Hyperreagibilität von einer genetischen Disposition und auslösenden Faktoren ab (SIMONSSON 1983).

Falls bei zukünftigen Untersuchungen im Anschluß an Atemwegsinfektionen eine unspezifische Hyperreagiblität des Bronchialbaumes beim Pferd nachgewiesen wird, so würde nach unserer Ansicht die Bedeutung der Allergie an der Entstehung und Aufrechterhaltung der COB dadurch gemindert.

Bisherige Untersuchungen haben noch nicht eindeutig bewiesen, ob die Allergie für die Entstehung der COB eine große Bedeutung hat:

Einige Untersucher führten eine große Anzahl Hauttests beim Pferd durch. Im Gegensatz zu GERBER (1980) fanden HALLIWELL et al. (1979) und McPHERSON et al. (1979) einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit positiver Hauttests zwischen

lungengesunden und lungenkranken Pferden. Aber auch viele gesunde Pferde reagierten bei den zuletzt genannten Autoren beim Hauttest positiv.

Nach GERBER (1980) sind Hauttests als klinisch-diagnostisches Hilfsmittel beim einzelnen Pferd praktisch nutzlos; das klinisch gesunde Pferd kann im Hauttest auf ebensoviele potentielle Allergene positiv reagieren wie das manifest erkrankte.

Diese Ansicht stimmt mit den humanmedizinischen Erkenntnissen überein: Beim Menschen zeigt der positive Hauttest lediglich, daß vermehrt spezifische Antikörper vom IgE-Typ vorhanden sind. Damit ist eine für das Krankheitsbild verantwortliche Sensibilisierung der Atemwege nicht bewiesen (WETTENGEL 1978).

Nach LAITINEN (1982) können Personen mit positivem Hauttest und ohne unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege andere Atopiker als Asthmatiker sein.

Eine Hautreaktion kann gegebenenfalls entweder nur eine latente Sensibilisierung - Vorläufer einer später sich manifestierenden Allergie - oder nur eine anamnestische, nicht mehr relevante Überempfindlichkeitsreaktion bedeuten. Es ist deshalb unzulässig, allein aus einem positiven Hauttest ein allergisches Asthma zu diagnostizieren. Wenn nicht ein eindeutiger anamnestischer Bezug besteht, muß die klinische Bedeutsamkeit eines Allergens durch inhalative Provokationstests nachgewiesen werden (WETTENGEL 1978).

Allergeninhalationsprovokationstests beim Pferd führten LOWELL (1964), SCHATZMANN et al. (1972) und McPHERSON et al. (1979) durch.

LOWELL (1964) war es nicht gelungen, bei sechs dämpfigen Pferden durch Inhalation eines Pollenextraktes einen Bronchospasmus auszulösen, obwohl während der Versuche ein an Heu-

schnupfen leidender Assistent positiv reagierte. Einen Bronchospasmus beurteilte LOWELL (1964) nur adspektorisch und auskultatorisch - aber auf diese Weise konnte dieser Autor einen Bronchospasmus nach Heustaubinhalation sicher diagnostizieren.

Lediglich bei einem Pferd gelang es SCHATZMANN et al. (1972) durch Allergeninhalation nach vorheriger Sensibilisierung, eine anaphylaktische Reaktion auszulösen.

McPHERSON et al. (1979) stellten eine Empfindlichkeit von lungenkranken Pferden gegenüber Micropolyspora faeni und Aspergillus fumigatus häufig und gegenüber Pollen und Actinomyceten gelegentlich fest. Allerdings war die Erhöhung der maximalen interpleuralen Druckdifferenz, die für einen positiven Testausfall gefordert wurde, mit 15 % bzw. einen Anstieg über die 6-mmHg-Marke sehr gering. Außerdem erfolgten diese Messungen über einen Zeitraum von vier bis fünf Stunden. In einem Zeitintervall von sechs Stunden konnten STADLER et al. (1984) cicadiane Schwankungen der ΔPplmax von durchschnittlich 37,8 % bei vier chronisch lungenkranken Pferden feststellen.

Die Beurteilung des PaO_2 erwies sich nach McPHERSON et al. (1979) als nicht geeignet, um die Reaktion auf Antigene zu beurteilen. Der PaO_2 veränderte sich um +2,5 bzw. -0,24 mmHg.

Dagegen nennt SENNEKAMP (1984) als eines von fünf Kriterien, um einen Allergeninhalationsprovokationstest beim Menschen positiv zu beurteilen, einen Abfall des PaO_2 um mindestens 5 mmHg. Bei den eigenen Untersuchungen fiel innerhalb des HIPTs der PaO_2 bei 22 Pferden im Mittel von 101,5 auf 72,4 mmHg, der geringste Abfall des PaO_2 betrug 7,5 mmHg.

Nach unserer Ansicht hätten die von PcPHERSON et al. (1979) untersuchten Pferde im Falle einer vorhandenen, für den Atemtrakt relevanten Allergie mit einem ausgeprägteren Broncho-

spasmus reagieren müssen. Dabei sollte man einen größeren Anstieg der maximalen interpleuralen Druckdifferenz fordern. Außerdem hätte der PaO_2 deutlich fallen müssen!

Zusammenfassend sei festgestellt, daß sowohl Hauttests als auch die bisher durchgeführten Allergeninhalationsprovokationstests die Beteiligung einer Allergie an der Pathogenese der COB beim Pferd nicht überzeugend beweisen konnten.

Der Vergleich mit der Humanmedizin erbringt noch andere Argumente, die mehr für eine nicht-allergische Pathogenese der COB beim Pferd sprechen:

1. Das Extrinsic Asthma ist eine typische Erkrankung von Kindern, es wird auch Kinder-Asthma genannt. Dagegen tritt das Intrinsic Asthma gewöhnlich in späteren Lebensjahren auf und entwickelt sich langsam. Ähnlich wie beim Intrinsic Asthma des Menschen wächst beim Pferd mit fortschreitendem Lebensalter die Wahrscheinlichkeit, an einer COB zu erkranken (McPHERSON et al. 1979).

2. Über das Verhältnis von Extrinsic- zum Intrinsic Asthma sagt MATTHYS (1982), daß das Intrinsic Asthma beim Menschen 5-10mal häufiger vorkommt als das Extrinsic Asthma. Danach ist bei 10 bis 20 % der Asthmatiker eine Allergie die Ursache der Erkrankung. Ähnliche prozentuale Beteiligung einer Allergie an der COB beim Pferd hatten RAIDT (1980) mit 27,5 % und DEEGEN et al. (1982) mit 17 % festgestellt.

3. Für SASSE und HAJER (1980) steht die Tatsache im Widerspruch zu der humanmedizinischen Definition des Asthmas, daß sie bei an COPD erkrankten Pferden immer abweichende Lungenfunktionsparameter feststellten. Die für das menschliche Asthma typischen symptomfreien Intervalle fehlen also beim Pferd. Auch wenn nach STRAUB et al. (1972) das Bild des allergischen Asthmas beim Pferd durch den Ein-

fluß von Komplikationen und Folgekrankheiten oft unklar wird, sollte es nach unserer Ansicht wenigstens gelegentlich bei einem allergischen Asthma gelingen, symptomfreie Intervalle mit normalen Lungenfunktionswerten nachzuweisen.

Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, den tatsächlichen Rang der Allergie an der Pathogenese der COB des Pferdes zu klären.

Übereinstimmung herrscht bei allen Autoren über die große Bedeutung der Atemwegsinfektionen, besonders der Influenza-Infektionen, an der Entstehung der COB beim Pferd. Neben diesen Infektionen kommen vermutlich als auslösende Faktoren einer COB auch andere Einflüsse infrage, die das Epithel der Atemwege schädigen und somit eine unspezifische Hyperreagibilität bewirken:

GERBER (1982) vermutet in einzelnen Fällen einen Zusammenhang zwischen allergiebedingtem Asthma bronchiale und einer Schutzimpfung gegen Pferdegrippe. Wir halten es für möglich, daß eine Influenza-Impfung auch beim Pferd, wie von QUELETTE und REED (1965) beim Menschen nachgewiesen, zur Ausbildung einer unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege führt. In diesem Fall wäre die unspezifische Hyperreagibilität und nicht, wie von GERBER (1982) vermutet, eine Allergie für Atemwegserkrankungen infolge Influenza-Impfungen verantwortlich.

Weiterhin stellt die ununterbrochene Aufstallung der Reitpferde eine Belastung für das Atemwegepithel dar. Hohe Ammoniak- und Staub-Gehalte der Stalluft schädigen die Atemwege und erhöhen dadurch vermutlich die unspezifische Reagibilität. Außerdem werden die Reitpferde heute überwiegend in Hallen gearbeitet, in denen die Staubbelastung groß ist.

Zahlreiche Autoren beobachteten einen Zusammenhang zwischen der Fütterung von Heu und Stroh, besonders wenn es verschimmelt ist, und dem Auftreten von dyspnoischen Zuständen (COOK

u. ROSSDALE 1963). Die Mehrzahl der Untersucher macht den Allergengehalt in Heu und Stroh für das Auslösen von Atembeschwerden verantwortlich. Aber auch allein der hohe Gehalt an chemisch inertem Staub in diesen Futtermitteln kann nach unserer Ansicht bei Pferden mit einem unspezifisch hyperreagiblen Bronchialbaum eine Bronchokonstriktion auslösen und möglicherweise bei langdauernder und intensiver Staubbelastung zur Ausbildung einer unspezifischen Hyperreagibilität führen.

Zukünftige Untersuchungen über die Beeinflussung der unspezifischen Reagibilität des Bronchialbaumes beim Pferd durch Atemwegsinfektionen, Impfungen, Staubbelastungen und Schadgasgehalte (Ammoniak) sowie Allergeninhalationsprovokationstests werden uns genauere Kenntnisse über die Beteiligung dieser Faktoren an der Pathogenese der COB vermitteln.

5.3 Anwendungsmöglichkeiten des HIPTs

Beim Menschen werden bronchiale Provokationstests für die Diagnose des Asthmas, epidemiologische Studien, pathophysiologische Untersuchungen und das Testen von Medikamenten angewandt (EMPEY 1980). Da eine signifikante Korrelation zwischen der spezifischen Hyperreagibilität bei atopischen Personen und deren unspezifischer Hyperreagibilität besteht, wird außerdem empfohlen, vor einem Allergeninhalationsprovokationstest einen HIPT durchzuführen (KREUKNIET u. PIJPER 1973; HARGREAVE et al. 1981).

Beim Pferd halten wir den HIPT für folgende Zwecke geeignet:

1. Ermittlung der unspezifischen Reagibilität

   Der Test kann als diagnostisches Hilfsmittel dienen, den Schweregrad einer Lungenerkrankung zu beurteilen. Bei relativer Symptomarmut zum Zeitpunkt der Untersuchung wäre dieses von besonderer Bedeutung.

2. Verlaufsuntersuchungen der unspezifischen Reagibilität

   Der Verlauf der unspezifischen Reagibilität sollte nach solchen Bedingungen untersucht werden, die Einfluß auf die Empfindlichkeit des Bronchialbaumes haben könnten. Besonders interessant wären derartige Untersuchungen nach Atemwegsinfektionen, nach Impfungen, nach Allergenexpositionen, nach Schadgasbelastungen und nach Exposition von chemisch inertem Staub.

3. Wirksamkeitsprüfungen von bronchodilatatorischen und reagibilitätssenkenden Medikamenten.

4. Pathophysiologische Untersuchungen über den Ablauf der Bronchokonstriktion beim Pferd - der HIPT als Asthma-Modell.

5. Demonstration einer bronchokonstriktorisch bedingten Dyspnoe für didaktische Zwecke.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei zehn Pferden ohne respiratorische Symptomatik und bei 30 an chronisch obstruktiver Bronchitis (COB) erkrankten Pferden wurde ein Histamininhalationsprovokationstest (HIPT) durchgeführt.

Der HIPT dient beim Menschen zur Bestimmung der unspezifischen Reagibilität der Atemwege. Mehrere Atemwegserkrankungen des Menschen - insbesondere das Asthma bronchiale - gehen mit einer unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege einher. Somit ist der HIPT unter anderem ein Hilfsmittel zur Diagnostik des Asthma bronchiale.

Im Literaturteil dieser Arbeit werden zuerst die Unterschiede zwischen der chronischen Bronchitis und dem Asthma bronchiale des Menschen beschrieben. Es folgt eine Übersicht der bisherigen Versuche, beim Pferd zwischen der COB und dem Asthma bronchiale zu differenzieren.

Dann werden die verschiedenen Ursachen und die Pathogenese der unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege dargestellt. Als eine von mehreren Möglichkeiten zur Diagnose der unspezifischen Reagibilität der Atemwege wird der HIPT beim Menschen vorgestellt.

Durch die eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sich der HIPT beim Pferd in ähnlicher Weise durchführen läßt wie beim Menschen. Die dynamische Compliance erwies sich als der geeignetste Lungenfunktionsparameter, um die bronchokonstriktorische Antwort auf das inhalierte Histamindihydrochlorid (HDC) zu messen. Mittels linearer Regression wurde diejenige HDC-Konzentration errechnet, die zu einer 35%igen Reduzierung der dynamischen Compliance führte, und diese HDC-Konzentration wurde $PC_{35}Cdyn$ genannt.

Die PC_{35}Cdyn der 40 getesteten Pferde lag zwischen 0,15 und 49,54 mg/ml HDC. Die Werte nahmen mit dem Schweregrad der COB ab - also waren die COB-Patienten histaminempfindlicher als die Pferde ohne respiratorische Symptomatik.

Wir konnten bei keinem der Pferde ohne respiratorische Symptomatik eine unspezifische Hyperreagibilität nachweisen. Dagegen lag bei fünf der geringgradig an COB erkrankten Pferde (25 %) und bei zehn der hochgradig an COB erkrankten Pferde (100 %) eine unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege vor.

Zusätzlich wurden die Auswirkungen des HIPTs auf die arteriellen Gasdrücke (PaO_2, $PaCO_2$) und auf die tracheobronchiale Schleimhaut untersucht. Die Dauer der histaminbedingten Bronchokonstriktion wurde anhand des Compliance-Anstieges nach Testende bestimmt. Bei zehn Pferden fand eine Wiederholung des Tests statt, um die Reproduzierbarkeit des HIPTs zu beurteilen.

Abschließend werden die Methodik und die Ergebnisse des HIPTs sowie die pathogenetische Bedeutung der unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege für die Entstehung und Aufrechterhaltung der COB des Pferdes diskutiert und die Anwendungsmöglichkeiten des HIPTs aufgezählt.

7 SUMMARY

A histamine inhalation provocation test (HIPT) was carried out in ten horses without respiratory symptoms and in 30 horses suffering from chronic obstructive bronchitis (COB).

The HIPT is used in humans as a method for the determination of non-specific airway reactivity. Some human airway diseases - especially bronchial asthma - are accompanied by non-specific airway hyperreactivity. Therefore, the HIPT is a method used for diagnosing bronchial asthma.

In the first part of this thesis differences between chronic bronchitis and bronchial asthma are described from the current point of view in human medicine. It is followed by a survey of modern attempts to differentiate between COB and bronchial asthma in horses.

Different causes and the pathogenesis of non-specific airway hyperreactivity are described. The HIPT in humans is presented as one of several possibilities to identify non-specific airway reactivity.

Our investigations were able to show that the HIPT can be carried out in horses using similar methods to those applied in humans. The dynamic compliance proved to be the best parameter of lung function for measuring the bronchial constrictor response to inhaled histamine dihydrochloride (HDC). HDC-concentrations which resulted in a 35 percent reduction in the dynamic compliance were calculated with the use of a linear regression; these HDC-concentrations were defined as $PC_{35}Cdyn$.

In 40 horses tested $PC_{35}Cdyn$-results were between 0.15 and 49.54 (mg/ml HDC). The values decreased with the severity of the COB - thus horses affected by COB were

more sensitive to histamine than horses without respiratory symptoms.

In none of the horses without respiratory symptoms could non-specific airway hyperreactivity be demonstrated. For example, five horses affected by a low-grade COB (25 percent) and ten horses affected by a high-grade COB (100 percent) have shown non-specific airway hyperreactivity.

Moreover, the HIPT effects on the arterial gas pressures (PaO_2, $PaCO_2$) and on the tracheobronchial mucosa were investigated. The duration of the bronchial constriction following histamine inhalation was assessed by the compliance increase after the end of the test. Ten horses were tested twice to evaluate the reproducibility of the HIPT.

Finally the method and the results of the HIPT as well as the pathogenetic importance of non-specific airway hyperreactivity for the genesis and maintenance of the horse's COB are discussed and the possible application of the HIPT outlined.

8 LITERATURVERZEICHNIS

AEROSOL PRODUCTS LTD (1984):
The Aerosol Respineb Inhaler. (Firmenprospekt)

ALTOUNYAN, R. E. L. (1971):
In discussion
in: R. PORTER u. J. BIRCH (Hrsg.): Identification of asthma. (CIBA Foundation Study Group, No. 38)
Churchill Livingston, Edinburgh, London, S. 160

AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962):
Definition and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema.
Am. Rev. Respir. Dis. 85, 762-768

ANDBERG, W. G., W. L. BOYD u. C. F. CODE (1941):
Syndrome of temporary alveolar pulmonary emphysema (heaves) in the horse following intravenous injection of histamine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 98, 285-287

ANDERSSON, K. E. (1983):
Airway hyperreactivity. Smoth muscle and calcium.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 49-70

ANDERSSON, R. G., u. N. GRUNDSTRÖM (1983):
The excitatory non-cholinergic, non-adrenergic nervous system of the guinea-pig airways.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 141-157

ANDERTON, R. C., M. T. CUFF, P. A. FRITH, D. W. COCKCROFT, J. L. C. MORSE, N. L. JONES u. F. E. HARGREAVE (1979):
Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise.
J. Allergy Clin. Immunol. 63, 315-320

BAHOUS, J., A. CARTIER, G. OVIMET, L. PINEAU u. J. L. MALO (1984):

Nonallergic bronchial hyperexcitability in chronic bronchitis.

Am. Rev. Respir. Dis. 129, 216-220

BEAUPRÉ, A., u. J. L. MALO (1979):

Comparison of histamine bronchial challenges with the "Wright nebulizer" and the dosimeter.

Clin. Allergy. 9, 575-583

BEAUPRÉ, A., u. J. L. MALO (1981):

Histamine dose-response curves in asthma: relevance of the distinction between PC_{20} and reactivity in characterising clinical state.

Thorax. 36, 731-736

BENFEY, B. G. (1980):

The evidence against interconversion of alpha- and beta-receptors.

Trends Phar. 1, 193-194

BENSON, M. K. (1975):

Bronchial hyperreactivity.

Br. J. Dis. Chest. 69, 227-239

BENSON, M. K. (1978):

Bronchial responsiveness to inhaled histamine and isoprenaline in patients with airway obstruction.

Thorax. 33, 211-213

BHAGAT, R. G., u. M. M. GRUNSTEIN (1984):

Comparison of responsiveness to methacholine, histamine, and exercise in subgroups of asthmatic children.

Am. Rev. Respir. Dis. 129, 221-224

BOUCHER, R. C., J. JOHNSON, S. INOUE, W. HULBERT u. J. C. HOOG (1980):

Effect of cigarette smoke on the permeability of guinea pig airways.

Lab. Invest. 43, 94-100

BOUSHEY, H. A., M. K. HORTZMAN, J. R. SHELLER u. J. A. NADEL (1980):

Bronchial hyperreactivity.

Am. Rev. Respir. Dis. 121, 389-413

BRITISH PHARMACOPEIA (1968):

British Pharmacopeia.

The Pharmaceutical Press, London. S. 458-459

BROSTOFF, J., J. F. MOWBRAY, A. KAPOOR, S. J. HOLLOWELL, M. RUDOLF u. K. B. SAUNDERS (1976):

Eighty percent of patients with intrinsic asthma are homozygous for HLA W6.

Lancet. 1976, 872-873

BRYANT, D. H., u. M. M. BURNS (1976):

The relationship between bronchial histamine reactivity and the atopic status.

Clin. Allergy. 6, 373-381

BURKI, N. K., u. L. DIAMOND (1984):

A simple technique for cold air and exercise challenge to assess bronchial reactivity: The effects of acute Coryzal rhinitis on airway reactivity.

Ann. Allergy. 52, 272-275

CADE, J. F., u. M. C. F. PAIN (1971):

Role of bronchial reactivity in aetiology of asthma.

Lancet. 1971, 186-188

CARTIER, A., P. BEGIN, M. SESTIER, J. L. MALO u. R. R. MARTIN (1983):

Time course of the bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine in asthmatic subjects.

J. Appl. Physiol. 54, 821-826

CHAI, H., R. S. FARR, L. A. FROEHLICH, D. A. MATHISON, J. A. McLEAN, R. R. ROSENTHAL, A. L. SHEFFER, S. L. SPECTOR u. R. G. TOWNLEY (1975):

Standardization of bronchial inhalation challenge procedures.

J. Allergy Clin. Immunol. 56, 323-327

CHAND, N., u. P. EYRE (1975):

Classification and biological distribution of histamine receptor subtypes.

Agents Actions. 5, 277-295

CHATHAM, M., E. R. BLEECKER, P. L. SMITH, R. R. ROSENTHAL, P. MASON u. P. S. NORMANN (1982):

A comparison of histamine, methacholine, and exercise airways reactivity in normal and asthmatic subjects.

Am. Rev. Respir. Dis. 126, 235-240

CIBA GUEST SYMPOSIUM (1959):

Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions.

Thorax. 14, 286-299

COCKCROFT, D. W., u. B. A. BERSCHEID (1983):

Slope of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial response to inhaled histamine.

Thorax. 38, 55-61

COCKCROFT, D. W., B. A. BERSCHEID u. K. Y. MURDOCK (1983):

Measurement of responsiveness to inhaled histamine using FEV_1: comparison of PC_{20} and threshold.

Thorax. 38, 523-526

COCKCROFT, D. W., D. N. KILLIAN, J. J. A. MELLON u. F. E. HARGREAVE (1977 a):

Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey.

Clin. Allergy. 7, 235-243

COCKCROFT, D. W., R. E. RUFFIN, J. DOLOVICH u. F. E. HARGREAVE (1977 b):

Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity.

Clin. Allergy. 7, 503-513

COOK, W. R. (1976):

Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse.

Vet. Rec. 99, 448-451

COOK, W. R., u. P. D. ROSSDALE (1963):

The syndrome of "broken wind" in the horse.

Proc. Roy. Soc. Med. 56, 972-977

CURRY, J. J. (1946):

The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects.

J. Clin. Invest. 25, 785-791

DAMMANN-TAMKE, U. (1982):

Die chronisch obstruktive Bronchitis des Pferdes - Eine Literaturstudie.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

DEEGEN, E. (1984):

Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes bei Pferden mit respiratorischen und metabolischen Störungen.

Prakt. Tierarzt. 65, Sondernr., S. 128-132

DEEGEN, E., u. P. MÜLLER (1983):

Die Bedeutung von "air trapping" bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.

Tierärztl. Prax. 11, 77-84

DEEGEN, R., P. MÜLLER u. K. PETZOLDT (1982):

Bronchoscopy and cytological examination of bronchial secretions of horses with chronic obstruktive pulmonary disease (COPD).

Poumon-Coeur. 38, 311-316

DEEGEN, E., u. M. ZICHNER (1970):

Zur klinischen Diagnostik chronischer Lungenerkrankungen des Pferdes.

Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 77, 616-621

DEHAUT, P., A. RACHIELE, R. R. MARTIN u. J. L. MALO (1983):

Histamine dose-response curves in asthmatic subjects: reproducibility and sensitivity of different indices to assess the response.

Thorax. 38, 516-522

DERKSEN, F. J., R. F. SLOCOMBE u. N. E. ROBINSON (1982):

Pulmonary effects of intravenous histamine in the conscious pony: Dose-response relationships and reproducibility.

Am. J. Vet. Res. 43, 2134-2137

EISER, M. N., J. MILLS, K. D. McRAE, P. D. SNASHALL u. A. GUZ (1980):

Histamine receptors in normal human bronchi.

Clin. Science. 58, 537-544

EMPEY, D. W. (1980):

Provocation of asthma.

Prog. Resp. Res. 14, 63-69

EMPEY, D. W., L. A. LAITINEN, L. JACOBS, W. M. GOLD u. J. A. NADEL (1976):

Mechanism of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory infection.

Am. Rev. Respir. Dis. 113, 131-139

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH (1978):

Europäisches Arzneibuch, Bd. III.

Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S. 109, 141

FALLIERS, C. J., R. R. de ACARDOSO, H. N. BANE, R. G. COFFEY u. E. MIDDLETON (1971):

Discordant allergic manifestations in monozygotic twins: genetic identy vs. clinical, physiology, and biochemical differences.

J. Allergy. 47, 207-219

FINDEISEN, D. G. R. (1980):

Asthma bronchiale: Pathogenese-Klinik-Prophylaxe-Therapie, 3. Aufl.

Verlag Fischer, Jena

FISCHER, J. (1980):

Bronchoskopische Untersuchungen als Beitrag zur klinischen und ätiologischen Diagnostik bei Pferden mit Atemwegserkrankungen.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

FISH, J. E., V. I. PETERMANN u. D. W. CUGELL (1977):

Effect of deep inspiration on airway conductance in subjects with allergic rhinitis and allergic asthma.

J. Allergy Clin. Immunol. 60, 41-46

FISH, J. E., R. R. ROSENTHAL, G. BATRA, H. MENKENS, W. SUMMER, S. PERMUTT u. P. NORMANN (1976):

Airway response to methacholine in allergic and non-allergic subjects.

Am. Rev. Respir. Dis. 113, 579-586

FLEISCH, A. (1925):
Der Pneumotachograph, ein Apparat zur Geschwindigkeitsmessung der Atemluft.
Pflügers Arch. Gesamte Physiol. 209, 713-722

FLOYER, J. (1698):
A treatise of the asthma.
zit. nach A. Sakula (1984): Sir John FLOYER's A Treatise of the Asthma (1698).
Thorax. 39, 248-254

FRANK, N. R., J. MEAD u. B. G. FERRIS (1957):
The mechanical behaviour of the lungs in healthy elderly persons.
J. Clin. Invest. 36, 1680-1687

FREEDMANN, P. M., u. B. AULT (1981):
Bronchial hyperreactivity to methacholine in farmer's lung disease.
J. Allergy Clin. Immunol. 67, 59-63

FRIMMER, M. (1977):
Pharmakologie und Toxikologie.
Verlag Schattauer, Stuttgart, New York

GALANT, S. P., L. DURISETI, S. UNDERWOOD u. P. A. INSEL (1980):
Beta-adrenergic receptors of polymorph nuclear particulates in bronchial asthma.
J. Clin. Invest. 65, 577-585

GALANT, S. P., S. UNDERWOOD, L. DURISETI u. P. A. INSEL (1978):
Characterization of high affinity $beta_2$-adrenergic receptor binding of (-)-(^{3}H) dihydroalprenolol to human polymorphonuclear cell particulates.
J. Lab. Clin. Med. 92, 613-618

GARCIA-HERREROS, P., M. AZAMA, J. VAN STEENBERGHE, M. BRACAMONTE, R. SERGYSELS, A. DE COSTER u. J. C. YERNAULT (1980):

Bronchial hyperreactivity to histamine in allergic and non-allergic asthma, allergic rhinitis and chronic bronchitis.

Prog. Resp. Res. 14, 78-86

GAYRARD, P., J. OREHEK, C. GRIMAUD u. J. CHARPIN (1975):

Bronchoconstrictor effects of deep inspiration in patients with asthma.

Am. Rev. Respir. Dis. 111, 433-439

GELL, P. G. H., u. R. R. A. COOMBS (1974):

The classification of allergic reactions
in: P. G. H. GELL u. R. R. A. COOMBS: Clinical aspects of immunology.

Blackwell Scientific Publications, Oxford. 3rd ed., S. 317-337

GERBER, H. (1973):

Chronic pulmonary disease in the horse.

Equine vet. J. 5, 26-33

GERBER, H. (1980):

Zur Pathogenese der chronischen Bronchitis des Pferdes.

7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd.-Krh., DVG, Hamburg 1980, S. 1-16

GERBER, H. (1982):

Krankheiten des Atmungsapparates
in: H.-J. WINTZER (Hrsg.): Krankheiten des Pferdes.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg, S. 2-58

GERRARD, J. W., D. W. COCKCROFT, J. T. MINK, D. J. COTTON, R. POONAWALA u. J. A. DOSMAN (1980):

Increased nonspecific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function.

Am. Rev. Respir. Dis. 122, 577-581

GOLDEN, J. A., J. A. NADEL u. H. A. BOUSHEY (1978):
Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone.
Am. Rev. Respir. Dis. 118, 287-294

GRAFF-LONNEVIG, V. (1983):
Hyperreactivity in children.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 303-311

GREEN, G. M., G. J. JAKOP, R. B. LOW u. G. S. DAVIS (1977):
Defense mechanisms of the respiratory membrane.
Am. Rev. Respir. Dis. 115, 479-514

HABIB, M. P., P. D. PARÉ u. L. A. ENGEL (1979):
Variability of airway responses to inhaled histamine in normal subjects.
J. Appl. Physiol. 47, 51-58

HAJER, R. (1980):
Zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie der COPD.
7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd.-Krh., DVG, Hamburg 1980, S. 30-35

HAKANSON, R., F. SUNDLER, E. MOGHIMZADEH u. S. LEANDER (1983):
Peptidergic nerve fibres in the airways.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 115-140

HALLIWELL, R. E. W., J. B. FLEISCHMANN, M. MACKEY-SMITH, J. BEECH u. D. E. GUNSON (1979):
The role of allergy in chronic pulmonary disease of horses.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 174, 277-281

HANNA, C. J., P. EYRE, P. WIWELLS u. D. G. McBEATH (1982):

Equine immunology 2: Immunopharmacology-biochemical basis of hypersensivity.

Equine vet. J. 14, 16-24

HARGREAVE, F. E., P. A. FRITH, M. DOLOVICH, A. CARTIER, G. RYAN, E. F. JUNIPER, J. DOLOVICH u. M. T. NEWHOUSE (1980):

Allergen induced airway responses and relationships with non-specific reactivity
in: F. E. HARGREAVE (Hrsg.): Airway reactivity.

Astra Pharmaceuticals, Mississauga, S. 145-150

HARGREAVE, F. E., G. RYAN, N. C. THOMSON, P. M. O'BYRNE, K. LATIMER, E. F. JUNIPER u. J. DOLOVICH (1981):

Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance.

J. Allergy Clin. Immunol. 68, 347-355

HARIPARSAD, D., N. WILSON, C. DIXON u. M. SILVERMAN (1983):

Reproducibility of histamine challenge tests in asthmatic children.

Thorax. 38, 258-260

HENRY, R. L., C. M. MELLIS, R. T. SOUTH u. S. J. SIMPSON (1982):

Comparison of peak expiratory flow rate and forced expiratory volume in one second in histamine challenge studies in children.

Br. J. Dis. Chest. 76, 167-170

HERMANN, R. (1984):

Lysozym- und Immunglobulinbestimmungen im Tracheobronchialsekret von Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HERZOG, H. (1982):
Die Übererregbarkeit der Atemwege als Grundlage des Asthma bronchiale
in: E. FUCHS u. D. PALM (Hrsg.): Asthma bronchiale, bronchiale Übererregbarkeit, Asthmaprophylaxe: Nürnberger Symposium 11. u. 12. März 1982
Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 47-60

HOGG, J. C. (1983):
Bronchial mucosal permeability in airways hyperreactivity.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 171-181

HOGG, J. C., u. W. HULBERT (1980):
Anatomic aspects of bronchial mucosal permeability
in: F. E. HARGREAVE (Hrsg.): Airway Reactivity.
Astra Pharmaceuticals, Mississauga, S. 35-39

HOGG, J. C., P. D. PARÉ u. R. C. BOUCHER (1979):
Bronchial mucosal permeability.
Fed. Proc. 38, 197-201

HUTCHISON, A. A., K. L. BRIGHAM u. J. R. SNAPPER (1982):
Effect of histamine on lung mechanics in sheep.
Am. Rev. Respir. Dis. 126, 1025-1029

ISLAM, M. S., B. RASCHE, E. VASTAG u. W. T. ULMER (1972):
Über den Wirkungsmechanismus von Histamin in den Atemwegen.
Respiration. 29, 538-548

JUNIPER, E. F., P. A. FRITH, C. DUNNETT, D. W. COCKCROFT u. F. E. HARGREAVE (1978):
Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine.
Thorax. 33, 705-710

JUNIPER, E. F., P. A. FRITH u. F. E. HARGREAVE (1981):
Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma.
Thorax. 36, 575-579

JUNIPER, E. F., P. A. FRITH u. F. E. HARGREAVE (1982):
Long-term stability of bronchial responsiveness to histamine.
Thorax. 37, 288-291

KALTREIDER, H. B. (1976):
Expression of immune mechanisms in the lung.
Am. Rev. Respir. Dis. 113, 347-379

KARLSON, P. (1977):
Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Verlag Thieme, Stuttgart, New York

KLEIN, R. C., u. J. E. SALVAGGIO (1966):
Nonspecificity of the bronchoconstricting effect of histamine, acetyl-beta-methylcholine in patients with obstructive airway disease.
J. Allergy. 37, 158-168

KOCK, M. A. DE, J. A. NADEL, S. ZWI, H. J. H. COLEBATCH u. C. R. OLSEN (1966):
New method for perfusing bronchial arteries: histamine bronchoconstriction and apnea.
J. Appl. Physiol. 21, 185-194

KÖNIG, W., A. BOHN, K. D. BREMM, J. BROM, K. THEOBALD, B. SPUR u. A. CREA (1983):
Die Rolle der Mastzelle bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen.
Prax. Klin. Pneumol. 37, 127-138

KREIME, U. (1981):
Intraindividueller Wirksamkeitsvergleich von Atrovent[R] und Ventipulmin[R] bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

KREUKNIET, J., u. M. M. PIJPER (1973):
Response to inhaled histamine and to inhaled allergens in atopic patients.
Respiration. 30, 345-359

KUSCHINSKY, G., u. H. LÜLLMANN (1964):
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Aufl.
Verlag Thieme, Stuttgart, New York

LAITINEN, L. A. (1974):
Histamine and methacholine challenge in the testing of bronchial reactivity.
Scand. J. Resp. Dis. (Suppl.) 86, 1-48

LAITINEN, L. A. (1982):
Erhöhte Kontraktionsempfindlichkeit der Atemwege und Allergie.
Prax. Klin. Pneumol. 36, 1-2

LAITINEN, L. A., R. B. ELKIN, D. W. EMPEY, L. JACOBS, J. MILLS, W. M. GOLD u. J. A. NADEL (1976):
Changes in bronchial reactivity after administration of live attenuated influenza virus.
Am. Rev. Respir. Dis. 113, 194

LEE, L.-Y., E. BLEECKER u. J. A. NADEL (1977):
Effect of ozone on bronchomotor response to inhaled histamine aerosol in dogs.
J. Appl. Physiol. 43, 626-631

LEMPERT, T., R. CHINN, D. FRIEND, J. A. NADEL u. B. DAVIS (1979):
Effects of Ca^{++} on epithelial permeability and tight junctions in cat trachea in vitro.
Fed. Proc. 38, 922

LITTLE, J. W., J. W. HALL, R. G. DOUGLAS, G. S. MUDHOKAR, D. M. SPEERS u. K. PATEL (1978):
Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection.
Am. Rev. Respir. Dis. 118, 295-303

LÖWHAGEN, O. (1983):
Some procedures used to assess clinical airway hyperreactivity.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 215-239

LOWELL, F. (1964):
Observation on "heaves". A asthma-like syndrome in the horse.
J. Allergy. 35, 322-330

LUPARELLO, T., H. A. LYONS, E. B. BLEECKER u. E. R. McFADDEN (1968):
Influenzes of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects.
Psychosom. Med. 30, 819-825

MALO, J. L., S. FILIATRAULT u. R. R. MARTIN (1982):
Bronchial responsiveness to inhaled methacholine in young asymptomatic smokers.
J. Appl. Physiol. 52, 1464-1470

MATHÉ, A. A., P. HEDQVIST, A. HOLMGREN u. N. SVANBERG (1973):
Bronchial hyper-reactivity to prostaglandin F_2 and histamine in patients with asthma.
Br. Med. J. 1973, 193-196

MATSUMURA, Y., K. MIZUNO, T. MYAMOTO, T. SUZUKI u. Y. OSHIMA (1972):

The effects of ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide on experimentally induced allergic respiratory disorders in guinea-pigs IV: Effects on respiratory sensitivity to inhaled acetylcholine.

Am. Rev. Respir. Dis. 105, 262-267

MATTHYS, H. (1982):

Pneumologie.

Verlag Springer, Berlin, Heidelberg

MATTHYS, H., G. KLEIN u. D. KÖHLER (1982):

Validität von Lungenfunktionsmessungen und Provokationstesten. Eigene Erfahrungen mit Carbachol
in: E. FUCHS u. D. PALM (Hrsg.): Asthma bronchiale, bronchiale Übererregbarkeit, Asthmaprophylaxe: Nürnberger Symposium 11. u. 12. März 1982

Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 61-71

McFADDEN, E. R. (1982):

Reagibilität der Atemwege und Pathogenese des Asthmas
in: R. W. MÜLLER u. R. FERLINZ (Hrsg.): Bücherei des Pneumonologen, Bd. 9.

Verlag Thieme, Stuttgart, New York, S. 7-22

McLAUGHLIN, R. F., W. S. TYLER u. R. O. CANADA (1961):

A study of the subgross pulmonary anatomy in various animals.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 175, 694-697

McPHERSON, E. A., G. H. K. LAWSON, J. R. MURPHY, J. M. NICHOLSON, R. G. BREEZE u. H. M. PIRIE (1979):

COPD in horses. Ätiological studies: responses to intradermal and inhalation antigenic challenge.

Equine Vet. J. 11, 159-166

McPHERSON, E. A., u. J. R. THOMSON (1983):

Chronic obstructive pulmonary disease in the horse 1: Nature of the disease.

Equine Vet. J. 15, 203-206

MEDICAL RESEARCH COUNCIL (1965):

Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes.

Lancet. 1965, 775-779

MICHOUD, M.-C., P. D. PARÉ, R. BOUCHER u. J. C. HOGG (1978):

Airway responses to histamine and methacholine in Ascaris suum-allergic rhesus monkeys.

J. Appl. Physiol. 45, 846-851

MINTY, B. D., C. JORDAN u. J. G. JONES (1981):

Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes.

Br. Med. J. 282, 1183-1186

MÖNKÄRE, S., T. HAAHTELA, M. IKONEN u. L. A. LAITINEN (1981):

Bronchial hyperreactivity to inhaled histamine in patients with farmer's lung.

Lung. 159, 145-151

MORGENROTH, K., u. D. NOLTE (1981):

Atlas der Pneumologie.

Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, München

MÜLLER, P., E. DEEGEN u. D. FISTER (1983):

Über den Einfluß der Belastung auf die Atemmechanik bei lungengesunden und lungenkranken Pferden.

Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 96, 1-4

MURRAY, J. F. (1978):
Die normale Lunge.
Verlag Schattauer, Stuttgart, New York

NADEL, J. A. (1973):
Neurophysiologic aspects of asthma
in: K. F. AUSTEN (Hrsg.): Asthma: physiology, immunopathology and treatment.
Academic Press, New York. S. 29-37

NADEL, J. A. (1974):
Parasympathetic nervous control of airway smooth muscle.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 221, 99-102

NADEL, J. A. (1977):
Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions.
Am. Rev. Respir. Dis. 115, 117-126

NADEL, J. A. (1980):
Pathophysiology of asthma: Neural effects on airway smooth muscle, submucosal glands, breathing, and cough.
Prog. Resp. Res. 14, 1-8

NADEL, J. A., H. SALEM, B. TAMPLIN u. Y. TOKIWA (1965):
Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide.
J. Appl. Physiol. 20, 164-167

NADEL, J. A., J. G. WIDDICOMBE (1962):
Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure.
J. Appl. Physiol. 17, 861-865

NATHAN, R. A., R. A. KINSMAN, S. L. SPECTOR u. P. J. HORTON (1979):

Relationship between airways response to allergens and non-specific bronchial reactivity.

J. Allergy Clin. Immunol. 64, 491-499

NELSON, H. S. (1983):

Diagnostic procedures in allergy II.
Bronchial provocation testing.

Ann. Allergy. 51, 488-492

NEWHOUSE, M., u. F. E. HARGREAVE (1980):

Asthma Provokationstests.

Atemwegs. Lungenkr. 6, 308-312

NOGRADY, S. G., u. C. BEVAN (1981):

H_2 receptor blockade and bronchial hyperreactivity to histamine in asthma.

Thorax. 36, 268-271

NOLTE, D. (1974):

Physiologische und therapeutische Aspekte der Reflexbronchokonstriktion.

Wien. med. Wochenschr. 124, 22-26

OBEL, N. J., u. C. G. SCHMITERLÖW (1948):

The action of histamine and other drugs on the bronchial tone in horses suffering from alveolar emphysema (heaves).

Acta pharmacol. toxicol. 4, 71-80

O'CAIN, C. F., N. B. DOWLING, A. S. SLUTSKY, M. J. HENSLEY, K. P. STROHL, E. R. McFADDEN u. R. H. INGRAM (1980):

Airway effects of respiratory heat loss in normal subjects

J. Appl. Physiol. 49, 875-880

OPPENHEIMER, E. A., M. RIGATTO u. C. M. FLETCHER (1968):
Airway obstruction before and after isoprenaline, histamine, and prednisolone in patients with chronic obstructive bronchitis.
Lancet. 1968, 552-557

OREHEK, J., P. GAYRARD, C. GRIMAUD u. J. CHARPIN (1975):
Effect of maximal respiratory manoevres on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people.
Br. Med. J. 1975, 123-125

OREHEK, J., P. GAYRARD, A. P. SMITH, C. GRIMMAUD u. J. CHARPIN (1977):
Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects.
Am. Rev. Respir. Dis. 115, 937-943

OREHEK, J., J. P. MASSARI, P. GAYRARD, C. GRIMAUD u. J. CHARPIN (1976):
Effect of short-term, low level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients.
J. Clin. Invest. 57, 301-307

OREHEK, J., M. M. NICOLI, S. DELPIERRE u. A. BEAUPRÉ (1981):
Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 123, 269-272

PARKER, D. D., R. E. BILBO u. C. E. REED (1965):
Methacholine aerosol as test for bronchial asthma.
Arch. Intern. Med. 115, 452-458

PERSSON, C. G. A., u. E. SVENSJÖ (1983):
Airway hyperreactivity and microvascular permeability to large molekules.
Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 183-214

PETERMANN, U. (1981):

Untersuchungen zur Wirksamkeit von Theophyllin bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

PHILLIPS, M. J., S. OLLIER, C. GOULD u. R. J. DAVIES (1984):

Effect of antihistamines and antiallergic drugs on responses to allergen and histamine provocation tests in asthma.

Thorax. 39, 345-351

QUELLETTE, J. J., u. C. E. REED (1965):

Increased response of asthmatic subjects to methacholine after influenza vaccine.

J. Allergy. 36, 558-563

RAIDT, J. (1980):

Ein verbesserter Nachweis von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen im Bronchialsekret von Pferden als Beitrag zur allergologischen Diagnostik bei Atemwegserkrankungen.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

RAMSDELL, J. W., F. J. NACHTWEY u. K. M. MOSER (1982):

Bronchial hyperreactivity in chronic bronchitis.

Am. Rev. Respir. Dis. 126, 829-832

REINBERG, A., u. P. GERVAIS (1972):

Circadian rhythms in respiratory functions, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology.

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 8, 663-675

REINHARD, H. J., u. H. HURTIENNE (1972):

Biometrische Auswertung von arteriellen und venösen PO_2-, PCO_2- und ph-Werten von gesunden und chronisch lungenemphysemkranken Pferden.

Zentralbl. Veterinärmed. A. 19, 546-554

RICHARDSON, J. B. (1977):

The neural control of human tracheobronchial smooth muscle in: L. M. LICHTENSTEIN u. K. F. AUSTEN (Hrsg.): Asthma: physiology, immuno-pharmacology, and treatment.

Academic Press, New York, S. 237-245

ROBINSON, N. E., u. P. R. SORENSON (1978):

Pathophysiology of airway obstruction in horses: A review.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 172, 299-303

RÖMPP, H. (1966):

Chemie-Lexikon.

Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart, S. 2722

RUFFIN, R. E., J. H. ALPERS, A. J. CROCKETT u. R. HAMILTON (1981):

Repeated histamine inhalation tests in asthmatic patients.

J. Allergy Clin. Immunol. 67, 285-289

RUFFIN, R. E., M. B. DOLOVICH, R. K. WOLFF u. M. T. NEWHOUSE (1978):

The effects of preferential deposition of histamine in the human airway.

Am. Rev. Respir. Dis. 117, 485-492

RYAN, G., M. B. DOLOVICH, R. S. ROBERTS, P. A. FRITH, E. F. JUNIPER, F. E. HARGREAVE u. M. T. NEWHOUSE (1981):

Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared.

Am. Rev. Respir. Dis. 123, 195-199

RYAN, G., K. M. LATIMER, J. DOLOVICH u. F. E. HARGREAVE (1982):

Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway caliber.

Thorax. 37, 423-429

SALISBURY, B. G., L. F. METZGER, M. D. ALTOSE, N. N. STANLEY u. N. S. CHERNIAK (1975):

Effect of fiberoptic bronchoscopy on respiratory performance in patients with chronic obstruction.

Thorax. 30, 441-445

SALOME, C. M., R. E. SCHOEFFEL u. A. J. WOOLCOCK (1980):

Comparison of bronchial reactivity to histamine and methacholine in asthmatics.

Clin. Allergy. 10, 541-546

SASSE, H. H. L., u. R. HAJER (1980):

Uetrechter COPD-Gedanke.

Uetrecht, Rijksuniversität

SASSE, W. (1981):

Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen Sekretolytikums Na 1523 bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

SCHACHTER, E. N., S. BROWN, E. LACH u. B. GERSTENHABER (1982):

Histamine blocking agents in healthy and asthmatic subjects.

Chest. 82, 143-147

SCHÄPER, W. (1939):

Untersuchungen über die Erblichkeit und das Wesen des Lungenemphysems beim Pferd.

Tierärztl. Rdsch. 31, 595-601

SCHARKOFF, H., W. P. SCHNEIDER u. E. REBOHLE (1978):

Zur Reproduzierbarkeit von Testergebnissen bronchialer Reaktivitätsprüfungen bei Bronchitispatienten.

Z. Erkr. Atmungsorgane. 151, 215-221

SCHATZMANN, U. (1970):

Untersuchungen zur Ätiologie chronischer Lungenkrankheiten des Pferdes.

Bern, Diss.

SCHATZMANN, U., H. GERBER, R. STRAUB, S. LAZARY u. A. L. DE WECK (1972):

Applied immunology in chronic pulmonary conditions in: J. T. BRYANS u. H. GERBER (Hrsg.): Equine infectious diseases III.

Verlag Karger, Basel, München, S. 448-457

SCHMIDT, O. P., u. G. PRIMER (1975):

Chronische Bronchitis: Ätiologie und Pathogenese.

Therapiewoche. 3, 180-190

SELLICK, H., u. J. G. WIDDICOMBE (1971):

Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust, and histamine aerosol.

J. Appl. Physiol. 31, 15-19

SENNEKAMP, H. J. (1984):

Exogen allergische Alveolitis und allergische bronchopulmonale Mykosen.

Verlag Thieme, Stuttgart, New York

SHEPPARD, M. N., J. M. POLAK, J. M. ALLEN u. S. R. BLOOM (1984):

Neuropeptide tyrosine (NPY): a newly discovered peptide is present in the mammalian respiratory tract.

Thorax. 39, 326-330

SIMONSSON, B. G. (1983):

Airway hyperreactivity: Definition and short review.

Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 9-25

SIMONSSON, B. G., F. M. JACOBS u. J. A. NADEL (1967):

Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease.

J. Clin. Invest. 48, 1812-1818

SPECTOR, S. L., u. R. S. FARR (1975):

A comparison of methacholine and histamine inhalation in asthmatics.

J. Allergy Clin. Immunol. 56, 308-316

STADLER, P. (1983):

Tagesschwankungen der Atemmechanik beim gesunden und chronisch lungenkranken Pferd.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

STADLER, P., H. J. REINHARD u. E. DEEGEN (1984):

Zirkadiane Rhytmik von Lungenfunktionsparametern bei Pferden mit chronischen Lungenerkrankungen.

Dtsch. tierärztl. Wochenschr. (im Druck)

STANESCU, D. C., u. L. A. BRASSEUR (1973):

Maximal expiratory flow rates and airway resistance following histamine aerosols in asthmatics.

Scand. J. Resp. Dis. 54, 333-340

STANESCU, D. C., u. A. FRANS (1980):

Bronchial asthma without airway hyperresponsiveness.

Prog. Resp. Res. 14, 87-88

STEVENSON, D. D., D. A. MATHISON, E. M. TAN u. J. H. VAUGHAN (1975):

Provoking factors in bronchial asthma.

Arch. Intern. Med. 135, 777-783

STÖMMER, O. (1888):

Über das chronisch vesikuläre Emphysem namentlich der Pferdelunge.

Dtsch. Z. Tiermed. 13, 93-118

STRAUB, R., H. GERBER u. U. SCHATZMANN (1972):

Dexamethason-Behandlung bei chronischen Lungenerkrankungen des Pferdes.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 114, 529-539

STÜCKER, U., u. V. SILL (1984):

Der Einfluß eines H_2-Rezeptorenantagonisten auf die bronchiale Reagibilität beim Histamin-Provokationstest.

Prax. Klin. Pneumol. 38, 132-135

SVEDMYR, N. (1983):

Airway hyperreactivity. Cholinergic and adrenergic receptors.

Eur. J. Respir. Dis. (Suppl.) 131, 71-98

SYBRECHT, G. W. (1984):

Persönliche Mitteilung vom 19. Januar.

SZENTIVANYI, A. (1968):

The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.

J. Allergy. 42, 203-232

SZENTIVANYI, A. (1979):

The conformational flexibility of adrenoreceptors and the constitutional basis of atopy.

Triangle. 18, 109-115

TAMMELING, G. J., K. DE VRIES u. E. W. KRUYT (1977):

The circadian pattern of the bronchial reactivity to histamine in healthy subjects and in patients with obstructive lung disease
in: M. SMOLENSKY (Hrsg.): Chronobiology in allergy and immunology.

Verlag American Lecture Series, S. 139-149

TEN VELDE, G. P. M., u. J. KREUKNIET (1984):

The histamine inhalation provocation test and its reproducibility.

Respiration. 45, 131-138

THEIN, P. (1980):

Virusinfektionen und chronische Bronchitis des Pferdes.

7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd.-Krh., DVG, Hamburg 1980, S. 83-91

TOWNLEY, R. G., M. DENNIS u. I. H. ITKIN (1965):

Comparative action of acetyl-beta-methyl-choline, histamine, and pollen antigens in subjects with hay fever and patients with bronchial asthma.

J. Allergy. 36, 121-137

TYLER, W. S., J. G. GILLESPIE u. J. A. NOWELL (1971):

Symposium on pulmonary and cardiac function: I. Modern functional morphology of the equine lung.

Equine vet. J. 3, 84-94

ULMER, W. T., M. S. ISLAM u. I. ZIMMERMANN (1977):

Das überempfindliche Bronchialsystem.

Med. Klin. 72, 1049-1062

UNITED STATES PHARMACOPEIA (1970):

The United States Pharmacopeia, 18. Aufl.

Mack Printing Company, Easton, S. 298-299

VRIES, K. DE, H. BOOY-NOORD, R. VANDERLENDE, G. J. TAMMELING, H. J. SLUITER u. N. G. M. ORIE (1971):

Reactivity of the airways to exogenous stimuli.

Progr. Resp. Res. 6, 66-77

VRIES, K. DE, J. T. GOEI, H. BOOY-NOORD u. N. G. M. ORIE (1962):

Changes during 24 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitic patients.

Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 20, 93-101

WEISS, S., G. P. ROBB u. H. L. BLUMGART (1929):

The velocity of blood flow in health and disease as measured by the effect of histamine on the minute vessels.

Am. Heart. J. 4, 664-691

WETTENGEL, R. (1978):

Indikation, Durchführung und Bewertung inhalativer Allergenprovokationstests beim Asthma bronchiale
in: R. FERLINZ (Hrsg.): Praktische Lungenfunktionsprüfung.

Verlag Thieme, Stuttgart, New York, S. 110-116

WIDDICOMBE, J. G. (1977 a):

Reflex control of tracheobronchial smooth muscle in experimental and human asthma
in: L. M. LICHTENSTEIN u. K. F. AUSTEN (Hrsg.): Asthma: physiology, immuno-pharmacology, and treatment.

Academic Press, New York, S. 225-235

WIDDICOMBE, J. G. (1977 b):

Some experimental models of acute asthma.

J. R. Coll. Physicians Lond. 11, 141-155

WIDDICOMBE, J. G., D. C. KENT u. J. A. NADEL (1962):

Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of dust.

J. Appl. Physiol. 17, 613-616

WORLD HEALTH ORGANISATION (1975):
Epidemiology of chronic non-specific respiratory diseases.
Bull. WHO. 52, 251-259

ZELLER, R. (1964):
Ein neues Photolaryngoskop mit endokorporalem Elektronenblitz für Großtiere.
Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 77, 242-244

Herrn Prof. Dr. E. Deegen möchte ich meinen herzlichsten Dank für die Überlassung dieses Themas aussprechen.
Ich werde mich gerne an die harmonische Zusammenarbeit mit ihm erinnern.

Herrn Prof. Dr. G. W. Sybrecht und seinen Mitarbeitern von der Medizinischen Hochschule Hannover danke ich für die Einweisung in die Methodik des Histamininhalationsprovokationstests.

Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Pferde - insbesondere bei Frau G. Schilling -, die mir bei dem praktischen Teil meiner Arbeit hilfreich zur Seite standen.

Für die Anfertigung der druckreifen Vorlage bedanke ich mich bei Frau R. Lapp.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Stadler für die Einweisung in die Technik der Lungenfunktionsprüfung und für unsere zahlreichen Fachgespräche.