

G. Schultze-Werninghaus M. Debelic (Hrsg.)

Asthma

Grundlagen - Diagnostik - Therapie

Unter Mitarbeit von

F. E. Baumer X. Baur H. Behrendt D. Berdel
B. M. Czarnetzki M. Debelic P. Dorow E. Fuchs
H.L. Hahn W.König N. Konietzko G.Kunkel
H. Lindemann H.J. Maasch H. Magnussen
J. Meier-Sydow R. Meister K. Morgenroth W. Petro
D. Reinhardt R. Richter G. Schultze-Werninghaus
Cl. Thiel U.Wahn R. Wettengel H. Worth

Mit 146, zum Teil farbigen Abbildungen
und 78 Tabellen

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen	.1
2	Epidemiologie	3
2.1	<i>Prävalenz des Asthmas</i> (G. Schultze-Werninghaus)	3
2.1.1	Probleme der Datenerfassung	3
2.1.2	Asthma-Prävalenz - regionale Unterschiede	4
2.1.2.1	Großbritannien	4
2.1.2.2	Skandinavien	4
2.1.2.3	Mitteleuropa	5
2.1.2.4	Frankreich / Südeuropa	5
2.1.2.5	Vereinigte Staaten von Amerika	5
2.1.2.6	Australien, Neuseeland	6
2.1.2.7	Dritte Welt	6
2.1.3	Zusammenfassung der epidemiologischen Daten	7
2.1.4	Ursachen der Zunahme des Asthmas	7
2.1.5	Schlußfolgerungen	9
3	Morphologie	.10
3.1	<i>Morphologische Veränderungen bei Asthma</i> (K. Morgenroth)	.10
3.1.1	Grundzüge der morphologischen Veränderungen	10
3.1.2	Zellverbindungen im Oberflächenepithel	10
3.1.3	Struktur der feineren Innervation der Atemwegsschleimhaut	13
3.1.4	Anordnung der Mastzellen in der menschlichen Atemwegsschleimhaut	16
3.1.5	Morphologische Veränderungen im Asthmaanfall	18
3.1.6	Schlußfolgerungen	24
3.2	<i>Mastzellen: Lokalisation, Funktion und Interaktion mit zellulären und nervösen Strukturen</i> (H. Behrendt)	26
3.2.1	Definition und Vorkommen der Mastzellen	26
3.2.2	Lokalisation und Verteilung der Mastzellen in den Atemorganen	27
3.2.3	Struktur und Funktion bronchialer Mastzellen	28

3.2.4	Interaktion von Mastzellen mit zellulären und nervösen Strukturen	32
3.2.5	Schlußfolgerungen	36
4	Immunpharmakologie	37
4.1	<i>Induktion und Modulation der allergischen Reaktion</i> (G. Schultze-Werninghaus)	37
4.1.1	Grundlagen der Immunreaktion	37
4.1.2	Immunglobulin E (IgE)	39
4.1.3	Klinische Bedeutung des Serum-IgE	40
4.1.4	Genetische Kontrolle des IgE	41
4.1.5	IgE-Bestimmungsverfahren	41
4.1.6	Biologische Funktion des IgE	42
4.1.7	Zelluläre und membranbiochemische Vorgänge bei IgE-abhängiger Antigen-Antikörperreaktion	42
4.1.8	Regulation der IgE-Synthese	43
	<i>Anhang Immunologie-Glossar</i>	45
4.2	<i>IgE-Synthese</i> (W. König)	47
4.2.1	Grundzüge der IgE-Antikörper-Synthese	47
4.2.2	Regulation der IgE-Synthese beim Menschen	48
4.2.2.1	Die Wirkung des Pokeweed-Mitogens auf periphere Leukozyten	48
4.2.2.2	Die Wirkung von Interleukin (IL)-2 auf die IgE-Synthese beim Menschen	49
4.2.2.3	Der Bindefaktor für humanes IgE	50
4.2.2.4	Biologische Funktion der IgE-Bindefaktoren	51
4.2.3	Schlußfolgerungen: Zukünftige Entwicklung	52
4.3	<i>Asthma als Entzündungsreaktion</i> (B.M. Czarnetzki)	52
4.3.1	Grundlegende Aspekte	52
4.3.2	Nachweis von Entzündungszellen und Mediatoren bei Asthma	53
4.3.3	Herkunft der Entzündungsmediatoren in der Lunge	55
4.3.4	Schlußfolgerungen	57
4.4	<i>Lipidmediatoren</i> (W. König)	57
4.4.1	Immunbiologische Grundlagen der Entzündungsreaktion	57
4.4.2	Synthese von Lipidmediatoren durch Zellmembranaktivierung	60
4.4.3	Die Rolle von Enzymen bei Leukotrien-Induktion und -Metabolisierung	62
4.4.4	Biosynthese von PAF-Acether	64
4.4.4.1	Herkunft von PAF-Acether	66
4.4.5	Biologische Wirkung von Lipidmediatoren	67

4.4.6	Nachweissysteme für Leukotriene	69
4.4.6.1	Leukotriene in Plasma und bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit	69
4.4.6.2	Aus peripheren Zellen freigesetzte Leukotriene	70
4.4.6.3	Biologische Funktion und Interaktion der Lipidmediatoren	71
4.4.7	Klinische Daten	72
4.4.8	Schlußfolgerungen	73
4.5	<i>Chemotaktische Eigenschaften der Mediatoren</i> (B.M. Czarnetzki)	74
4.5.1	Histamin	74
4.5.2	Leukotaktische Peptide	74
4.5.3	Leukotriene und mono-HETEs	75
4.5.4	Prostaglandine	76
4.5.5	Der Thrombozyten-aktivierende Faktor (PAF-Acether)	76
4.5.6	Anaphylatoxine	76
4.5.7	Zytokine und andere chemotaktische Faktoren	77
4.5.8	Allgemeines und Gemeinsames zur Funktion chemotaktischer Faktoren	77
4.5.8.1	Wirkung auf die Einzelzelle	77
4.5.8.2	Wirkung auf das Gewebe	77
4.5.8.3	Synergismus	78
4.5.8.4	Immunabwehr	78
4.5.8.5	Chemotaxis und Zellentwicklung im Knochenmark	78
4.5.9	Regulation der chemotaktischen Faktoren	79
4.5.9.1	Inhibition und Inaktivierung der Mediatoren	79
4.5.9.2	Sonderrolle der eosinophilen Granulozyten	79
4.5.10	Relative Wertung der chemotaktischen Faktoren bei Asthma	79
4.6	<i>Kinine</i> (F.E. Baumer)	80
4.6.1	Proteolytische Enzymkaskaden	80
4.6.2	Hageman-Faktor	81
4.6.3	Kinine	81
4.6.3.1	Biochemie	81
4.6.3.2	Physiologische Effekte des Kinins am Respirationstrakt	83
4.6.4	Kinine bei Asthma	84
4.6.5	Schlußfolgerungen	84
4.7	<i>Zusammenfassung und Übersicht: Zellen und Mediatoren in der Pathogenese des Asthmas</i> (G. Kunkel)	85

5	Nervöse und neurohumorale Regulation88
5.1	<i>Adrenerge Rezeptoren: Funktion und Lokalisation</i>	
	(D. Reinhardt).	88
5.1.1	Rezeptorfunktion.	88
5.1.2	Klassifikation adrenerger Rezeptoren.	88
5.1.3	Molekulare Mechanismen der Signalaktivierung	90
5.1.4	Verteilung von adrenergen Rezeptoren.	93
5.1.5	Adrenozeptordichte und physiologische Wirkung	94
5.2	<i>Rolle nervöser und neurohumoraler Mechanismen bei</i>	
	<i>Atemwegsentzündung und Hyperreagibilität (H.L. Hahn)</i>	96
5.2.1	Bedeutung des autonomen Nervensystems bei	
	Asthma	96
5.2.2	Aufbau des autonomen Nervensystems von Lunge	
	und Atemwegen.	96
5.2.2.1	Überträgersubstanzen des autonomen	
	Nervensystems.	98
5.2.2.2	Autonome pharmakologische Rezeptoren.	99
5.2.2.2.1	Adrenerge pharmakologische Rezeptoren.	99
5.2.2.2.2	Cholinerge pharmakologische Rezeptoren.	100
5.2.3	Der „klassische“ Reflex	104
5.2.4	Interaktionen zwischen efferenten cholinergen	
	Nerven und Mediatoren.	108
5.2.5	Die integrative Funktion der Ganglien: Wirkung	
	afferenter Impulse auf die ganglionäre	
	Reizschwelle.	115
5.2.6	Neuropeptide in afferenten Nerven: „neurogene	
	Entzündung“ - nicht-cholinerges exzitatorisches	
	System.	117
5.2.7	Neuropeptide in efferenten Nerven: das	
	nicht-adrenerge inhibitorische Nervensystem	
	(NAIS).	122
5.2.8	Schlußfolgerungen.	126
6	Hyperreagibilität127
6.1	<i>Hyperreagibilität der Atemwege bei Asthma - Grundlage</i>	
	<i>oder Folge? (N. Konietzko).</i>	127
6.1.1	Kriterien für die Diagnose: Asthma	127
6.1.2	Begriffsbestimmung der Hyperreagibilität der	
	Atemwege.	129
6.1.3	Pathomechanismus.	129
6.1.3.1	Nervöse Regulation des Atemwegstonus.	129
6.1.3.2	Autonome Imbalance.	130
6.1.3.3	Atemwegsentzündung	131

6.1.3.4	Multifaktorielle Hypothese.132
6.1.4	Hyperreagibilität der Atemwege als Grundlage des Asthmas.132
6.1.5	Angeborene oder induzierte Hyperreagibilität der Atemwege?.135
6.1.6	Schlußfolgerungen.137
6.2	<i>Die Überempfindlichkeit der Atemwege gegen pharmakologische, allergene, physikalische und osmotische Reize</i> (H. Magnussen).138
6.2.1	Einleitung und Definition.138
6.2.2	Pharmakologische Reize.138
6.2.2.1	Histamin und m-Cholinozeptor-Agonisten (Cholinergika).138
6.2.2.2	β -Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker)141
6.2.2.3	Allergene.141
6.2.2.4	Körperliche Belastung.141
6.2.2.4.1	Konzept des respiratorischen H [^] ärmeaustausches . .	.143
6.2.2.4.2	Konzept des respiratorischen \wedge ameraustausches .	.143
6.2.2.4.3	Variabilität der anstrengungsinduzierbaren Atemwegsobstruktion.144
6.2.2.5	Beziehung zwischen Anstrengungsasthma und Hyperreagibilität der Atemwege.145
6.2.2.6	Beziehung zwischen Überempfindlichkeit gegen SO ₂ und Histamin.147
6.2.2.7	Schlußfolgerungen.147
6.3	<i>Zirkadiane Rhythmen bei Asthma</i> (G.Kunkel).147
6.3.1	Nächtliche Dyspnoe.147
6.3.2	Bronchomotorischer Tonus.147
6.3.3	Biologische Rhythmen.148
6.3.3.1	Hormone.148
6.3.3.2	Mediatoren.148
6.3.3.2.1	Präformierte Mediatoren.148
6.3.3.2.2	Neugenerierte Mediatoren.148
6.3.3.3	Neurale Faktoren.149
6.3.3.4	Zelluläre Faktoren.149
6.3.3.5	Humorale Faktoren.149
6.3.3.6	Schlußfolgerungen.150
7	Ätiologie und Pathogenese151
7.1	<i>Allergene als Asthmaursache</i> (E. Fuchs und G. Schultze-Werninghaus).151
7.2	<i>Allergene: Struktur und individuelle Sensibilisierungsmuster</i> (X. Baur).156

7.2.1	Reindarstellung und Charakterisierung von Allergenen.	156
7.2.2	Beispiele bereits charakterisierter Allergene.	156
7.2.3	Antigen-Substruktur und Angriffspunkte der Antikörper.	159
7.2.4	Welche Substanzen sind im Einzelfall Antigen-wirksam?.	161
7.2.5	Darstellung der individuellen Sensibilisierungsmuster.	163
7.2.5.1	Untersuchungsverfahren.	163
7.2.5.2	Ergebnisse.	163
7.2.6	Schlußfolgerungen.	165
7.3	<i>Asthma durch Nahrungsmittel und Zusatzstoffe</i> (Cl. Thiel)	166
7.3.1	Immunologische und nicht-immunologische Reaktionen	166
7.3.2	Nahrungsmittelallergie, klinische Formen	167
7.3.3	Häufigkeit	167
7.3.4	Nahrungsmittel als Antigene.	167
7.3.5	Nicht-allergene Hilfsstoffe in Lebensmitteln und Medikamenten (Additiva).	169
7.3.6	Genußmittel - Alkoholika - als Asthma-Auslöser	169
7.3.7	Diagnostik	170
7.3.7.1	Nahrungsmittel-Allergien.	170
7.3.7.2	Nahrungsmittel-Intoleranzen	170
7.3.7.3	Provokationstests	170
7.3.8	Schlußfolgerungen.	173
7.4	<i>Asthma durch Medikamente</i> (G. Schultze-Werninghaus und E. Fuchs).	174
7.4.1	Nicht-steroidale Antiphlogistika	174
7.4.2	Färb- und Konservierungsstoffe	175
7.4.3	β -Adrenozeptor-Antagonisten.	175
7.4.4	Weitere Medikamente.	175
7.5	<i>Asthma und Infektion</i> (G. Schultze-Werninghaus und E. Fuchs).	176
7.6	<i>Luftschadstoffe als Auslöser oder Ursache von Hyperreagibilität und Asthma?</i> (R. Meister).	177
7.6.1	Relevante Luftschadstoffe.	177
7.6.1.1	Schwefeldioxid (SO ₂).	177
7.6.1.2	Stickstoffdioxid (NO ₂).	177
7.6.1.3	Ozon(O ₃).	178
7.6.2	Epidemiologische Untersuchungen.	179
7.6.3	Expositionstests unter kontrollierten Bedingungen	182

7.6.4	Grundlagenforschung zur Pathogenese der Hyperreagibilität	184
7.6.4.1	Entzündung der Atemwegsmukosa.	184
7.6.4.2	Hyperpermeabilität der Schleimhautbarriere	187
7.6.4.3	Reflexbronchokonstriktion.	188
7.6.4.4	Interaktionen zwischen Wirkungen der Luftschadstoffe und Viren (Bakterien).	188
7.6.5	Schlußfolgerungen.	189
7.7	<i>Auslösung und Unterhaltung des Asthmas durch psychologische Faktoren</i> (R. Richter).	190
7.7.1	Definition.	190
7.7.2	Auslösung des Asthmas.	190
7.7.2.1	Persönlichkeit des Kranken.	190
1.1.2.2	Konditionierung und Suggestion.	191
7.7.2.3	Psychophysiologie.	191
7.7.2.4	Auslösung durch psychische Faktoren.	192
7.7.3	Aufrechterhaltung der Symptomatik.	193
7.7.3.1	Die Asthma-Symptom-Liste.	193
7.7.3.2	Psychologische Aufrechterhaltung.	194
7.7.3.3	Interozeption.	196
7.7.4	Neue therapeutische Ansätze.	197
7.7.4.1	Biofeedback des oszillatorischen Atemwiderstandes	197
7.7.4.2	Psychosomatisches Behandlungskonzept	197
7.8	<i>Zusammenfassung und Übersicht: Ätiologie des Asthmas</i> (E. Fuchs).	198
8	Diagnostik	202
8.1	<i>Allergiediagnostik: in-vivo- und in-vitro- Verfahren</i> (M. Debelic).	202
8.1.1	Indikationen zur Allergiediagnostik bei Asthma	202
8.1.2	Diagnostisches Vorgehen.	203
8.1.2.1	Allergieanamnese.	204
8.1.2.2	Karenz, Expositions- und Reexpositionstests	205
8.1.2.3	Hauttestung.	205
8.1.2.4	In-vitro-Diagnostik.	208
8.1.2.4.1	Eosinophile Granulozyten.	208
8.1.2.4.2	Bestimmung des Gesamt-IgE und ähnliche Screeningverfahren.	209
8.1.2.4.3	Allergenspezifisches Immunglobulin E.	210
8.1.2.4.4	Andere immunologische Verfahren.	212
8.1.2.5	Provokationstests mit Allergenen.	212
8.1.2.5.1	Intranasaler Provokationstest, Konjunktivaltest.	213
8.1.2.5.2	Inhalative Provokationstests der unteren Atemwege	213
8.1.3	Schlußfolgerungen.	216

8.2	<i>In-vitro-Diagnostik: Methoden der Allergenanalyse</i> (HJ. Maasch)	217
8.2.1	Ziele der Allergenanalyse	217
8.2.2	Traditionelle Meßeinheiten für Allergenextrakte	218
8.2.2.1	NOON-Unit	218
8.2.2.2	Gewicht-pro-Volumen-Einheit (W/V = weight/volume)	218
8.2.2.3	Protein-Stickstoff-Einheit (PNU)	218
8.2.2.4	Klassische und modifizierte Proteinbestimmung nach Lowry	218
8.2.2.5	Kohlenhydratbestimmung (hier: Hexosenbestimmung = Anthronbestimmung)	219
8.2.3	Biologische und immunbiochemische Methoden der Allergenanalyse	219
8.2.3.1	Molekulargewichtsbestimmung über die Ausschlußchromatographie, z. B. Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)	219
8.2.3.2	Hochleistungs-Dünnschicht-Chromatographie (HPTLC)	221
8.2.3.3	Isoelektrische Fokussierung (IEF)	222
8.2.3.4	Natriumlaurylsulfat-Polyacrylamid-Gel-Elektro- phorese (SDS-PAGE)	223
8.2.3.5	Zweidimensionale (Radio-) Immunelektrophorese = Crossed (Radio) Immunelectrophoresis / CIE (CRIE)	224
8.2.3.6	Aufstellung eines Allergogramms über die Allergoprints einzelner Patienten	225
8.2.3.7	Nitrozellulose-Immunoprint (IP)	226
8.2.3.8	Elektro-Immundiffusion, z. B. Rocket Immunelectrophoresis (RIE)	227
8.2.3.9	Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten (fluorimetrische Messung)	228
8.2.3.10	Radioallergosorbent-Test (RAST)	229
8.2.3.11	RAST-Hemmtest	230
8.2.3.12	Quantitativer Hauttest	231
8.2.3.13	Parallel Line Assay	232
8.2.3.14	Produktion von monoklonalen Antikörpern	233
8.2.3.15	Affinitätschromatographie	234
8.3	<i>Funktionsdiagnostik bei Asthma</i> (W. Petro)	235
8.3.1	Grundlagen der Funktionsdiagnostik	235
8.3.2	Methoden, Geräte, Parameter, Interpretation	235
8.3.2.1	Peak Flow-Meter	236
8.3.2.2	Spirometrie	236
8.3.2.3	Pneumotachographie	236

8.3.2.4	Atem Widerstandsmessung; Unterbrechertechnik . . .	240
8.3.2.5	Atem Widerstandsmessung; Osziiloresistometrie . . .	241
8.3.2.6	Bestimmung der funktionellen Residualkapazität (FRC), Heliummethode	242
8.3.2.7	Ganzkörperplethysmographie	242
8.3.2.8	Blutgasanalyse	244
8.3.3	Die Lungenfunktionsdiagnostik der unspezifischen und spezifischen inhalativen Provokationstests	245
8.3.4	Abgestufte Funktionsdiagnostik des Asthmas	245
8.3.5	Funktionsdiagnostik zur Therapie-Indikation und Therapie-Kontrolle	247
8.3.6	Funktionelle Differentialdiagnostik	249
8.3.7	Schlußfolgerungen	249
8.4	<i>Funktionsanalytische Differentialdiagnostik bei Asthma</i> (H. Worth)	250
8.4.1	Differentialdiagnostische Erwägungen	250
8.4.2	Restriktive und obstruktive Ventilationsstörung	250
8.4.3	Obstruktive Ventilationsstörungen	251
8.4.3.1	Lokalisation der Obstruktion	251
8.4.3.2	Differentialdiagnose Asthma - obstruktive Bronchitis - Emphysem	253
8.4.3.2.1	Emphysem	254
8.4.3.2.2	Asthma und chronische obstruktive Bronchitis	255
8.4.4	Schlußfolgerungen	256
8.5	<i>Unspezifische und spezifische Provokationstests der</i> <i>Atemwege</i> (G. Schultze-Werninghaus, M. Debelic, N. Konietzko, H. Magnussen und W. Petro)	257
8.5.1	Übersicht	257
8.5.2	Unspezifische Provokationstests	258
8.5.2.1	Inhalative und nicht-inhalative Testverfahren - Übersicht	258
8.5.2.1.1	Inhalative Provokationstests	258
8.5.2.1.2	Belastungstests	260
8.5.2.1.3	Kaltluftprovokation	261
8.5.2.2	Probleme der Aerosolanwendung bei Provokationstests	261
8.5.2.2.1	Aerosole	262
8.5.2.2.2	Vernebler	262
8.5.2.2.3	Aerosoldosierung	262
8.5.2.2.4	Atemmanöver	264
8.5.2.3	Reaktionsbeurteilung	264
8.5.2.3.1	Pathophysiologische Veränderungen	264
8.5.2.3.2	Lungenfunktionsparameter	266
8.5.2.3.3	Erfassung anderer Funktionsstörungen	268
8.5.2.3.4	Bewertungskriterien der Provokationstests	269

8.5.2.3.5	Darstellung der Befunde.	270
8.5.2.4	Aussagekraft unspezifischer Provokationstests	273
8.5.3	Allergen-Provokationstests (Spezifische Provokationstests).	274
8.5.3.1	Methodik	275
8.5.3.1.1	Allergene.	275
8.5.3.1.2	Aerosolapplikation.	275
8.5.3.2	Atemwegsreaktion auf Allergen-Provokation	276
8.5.3.3	Bewertung	277
8.5.3.4	Indikation.	277
8.5.3.5	Beziehung zwischen unspezifischer Hyperreagibili- tät der Atemwege, Ausfall von Allergen-Provoka- tionstests und allergenspezifischem IgE.	277
8.5.3.6	Voraussetzungen seitens des Patienten.	279
8.5.4	Schlußfolgerungen.	279
8.6	<i>Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage bei Asthma</i> (G. Schultze-Werninghaus).	280
8.6.1	Indikationen.	280
8.6.2	Methodik.	280
8.6.2.1	Bronchoskopie und BAL.	280
8.6.2.2	Aufarbeitung des BAL-Materials.	281
8.6.3	Nebenwirkungen.	282
8.6.4	Endoskopische und bioptische Befunde bei Asthma	282
8.6.5	Ergebnisse der BAL bei Asthma	283
8.6.5.1	Zytologische Befunde.	283
8.6.5.2	Zellfunktion.	286
8.6.5.3	Mediatoren	286
8.6.6	Schlußfolgerungen.	287
9	Therapie	289
9.1	<i>Hyposensibilisierung mit herkömmlichen und modifizierten Allergen-Extrakten</i> (U. Wahn).	289
9.1.1	Definitionen und Historie.	289
9.1.2	Wirksamkeit bei Asthma.	290
9.1.3	Wirkungsmechanismen.	294
9.1.4	Allergen-Extrakte.	295
9.1.4.1	Wäßrige Extrakte.	296
9.1.4.2	Depot-Extrakte.	296
9.1.4.3	Modifizierte Allergene (Allergoide).	296
9.1.5	Praktische Durchführung der Hyposensibilisierung	297
9.1.5.1	Auswahl der Allergene.	297
9.1.5.2	Dosierung und Dauer der Therapie.	297
9.1.6	Schlußfolgerungen: Stellenwert der Hyposensibili- sierung im Rahmen der antiasthmatischen Dauer- therapie.	298

9.2 *Medikamentöse Therapie* (G. Schultze-Werninghaus und D. Berdel) 299

9.2.1 Grundzüge der Therapie 299

9.2.2 Therapieziele 300

9.2.3 Bronchodilatierende und prophylaktische (anti-bronchokonstriktorische, antiinflammatorische) Eigenschaften der Antiasthmatika 300

9.2.4 Wirkungen und Nebenwirkungen der Antiasthmatika 302

9.2.4.1 β_2 -Adrenozeptor-Agonisten (= β_2 -Sympathikomimetika) 302

9.2.4.1.1 Pharmakodynamische und klinische Wirkungen . . 302

9.2.4.1.2 Wirkungsmechanismus auf zellulärer und molekularer Ebene. 305

9.2.4.1.3 Pharmakokinetik 305

9.2.4.1.4 Nebenwirkungen. 305

9.2.4.1.5 Klinische Aspekte. 305

9.2.4.2 Theophyllin 307

9.2.4.2.1 Pharmakodynamische und klinische Wirkungen . . 307

9.2.4.2.2 Wirkungsmechanismus auf zellulärer und molekularer Ebene. 309

9.2.4.2.3 Pharmakokinetik 310

9.2.4.2.4 Nebenwirkungen. 313

9.2.4.2.5 Klinische Aspekte. 313

9.2.4.3 m-Cholinozeptor-Antagonisten (Anticholinergika, Muskarinantagonisten). 314

9.2.4.3.1 Pharmakodynamische und klinische Wirkungen . . 315

9.2.4.3.2 Wirkungsmechanismus auf zellulärer und molekularer Ebene. 316

9.2.4.3.3 Nebenwirkungen. 317

9.2.4.3.4 Klinische Aspekte. 317

9.2.4.4 Weitere Substanzen mit potentieller bronchodilatierender Wirkung. 318

9.2.4.4.1 Calcium 318

9.2.4.4.2 Calciumantagonisten 318

9.2.4.4.3 α -Adrenozeptor-Antagonisten 319

9.2.4.4.4 Neuropeptide. 320

9.2.4.4.5 Coffein. 320

9.2.4.5 Mediatorantagonisten 320

9.2.4.5.1 Histamin-Rezeptor-Antagonisten. 321

9.2.4.5.2 Weitere Mediatorantagonisten. 321

9.2.4.6 Ketotifen. 322

9.2.4.6.1 Pharmakodynamische und klinische Wirkungen . . 322

9.2.4.6.2 Wirkungsmechanismus. 323

9.2.4.6.3 Pharmakokinetik. 323

9.2.4.6.4 Nebenwirkungen. 323

9.2.4.6.5	Klinische Aspekte.	323
9.2.4.7	Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (Dinatrium cromoglicicum, DNCG).	324
9.2.4.7.1	Klinische und pharmakologische Wirkungen	324
9.2.4.7.2	Wirkungsmechanismus.	324
9.2.4.7.3	Pharmakokinetik	325
9.2.4.7.4	Nebenwirkungen.	325
9.2.4.7.5	Klinische Aspekte.	325
9.2.4.8	Weitere nicht-steroidale antiinflammatorische Substanzen (Prophylaktika).	326
9.2.4.9	Nedocromil-Natrium.	327
9.2.4.10	Glukokortikosteroide.	327
9.2.4.10.1	Klinische und pharmakologische Wirkungen	327
9.2.4.10.2	Zelluläre und molekulare Wirkungsmechanismen	328
9.2.4.10.3	Nebenwirkungen.	328
9.2.4.10.4	Klinische Aspekte.	330
9.2.4.11	Weitere medikamentöse Maßnahmen.	332
9.2.4.11.1	Expektorantien.	332
9.2.4.11.2	Antibiotika	333
9.2.5	Kontraindizierte Medikamente.	333
9.2.6	Schlußfolgerungen: medikamentöse Stufentherapie (Dauertherapie, schwerer Asthmaanfall).	333
9.3	<i>Besonderheiten der medikamentösen Therapie im Kindes- und Jugendlichenalter (D. Berdel).</i>	<i>336</i>
9.3.1	Ziel der Therapie.	336
9.3.2	β_2 -Adrenozeptor-Agonisten (β_2 -Sympathikomimetika).	336
9.3.2.1	Akuttherapie.	336
9.3.2.2	Dauertherapie.	339
9.3.2.3	Nebenwirkungen.	339
9.3.3	m-Cholinozeptor-Antagonisten (Anticholinergika)	339
9.3.3.1	Akut- und Dauertherapie.	339
9.3.3.2	Nebenwirkungen.	340
9.3.4	Theophyllin.	340
9.3.4.1	Akuttherapie.	341
9.3.4.2	Dauertherapie.	342
9.3.4.3	Nebenwirkungen.	343
9.3.5	Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (DNCG).	343
9.3.6	Kortikosteroide.	343
9.3.6.1	Akut- und Dauertherapie.	343
9.3.6.2	Nebenwirkungen.	344
9.3.7	Ketotifen.	344
9.3.8	Medikamentöse Stufentherapie im Kindesalter	345
9.3.9	Therapie bei Asthma durch Nahrungsmittelallergie	346
9.3.10	Schlußfolgerungen.	347

9.4	<i>Indikationen und Formen der inhalativen Therapie</i> (H. Lindemann)	348
9.4.1	Grundsätzliches zur Inhalationstherapie	348
9.4.2	Einfluß verschiedener Mechanismen auf die Partikel-Deposition	349
9.4.3	Geräte und ihre Handhabung	350
9.4.3.1	Vorrichtungen zur Inhalation	350
9.4.3.2	Wartung der Geräte und Hygienemaßnahmen	353
9.4.4	Medikamente	353
9.4.4.1	β_2 -Adrenozeptor-Agonisten (β Sympathikomimetika)	354
9.4.4.2	m-Cholinozeptor-Antagonisten (Anticholinergika)	354
9.4.4.3	Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (DNCG)	355
9.4.4.4	Nedocromil-Natrium	355
9.4.4.5	Kortikosteroide	355
9.4.4.6	Adrenalin	355
9.4.4.7	Expektoranzien	356
9.4.4.8	Weitere Gesichtspunkte	356
9.4.4.9	Schlußfolgerungen	356
9.5	<i>Sinnvolle Kombinationstherapie mit Monosubstanzen und Kombinationspräparaten</i> (P. Dorow)	357
9.5.1	Indikationen zur Kombinationstherapie mit Monosubstanzen	357
9.5.2	Klinisch nachgewiesene synergistische Wirkungen von Antiasthmatica	357
9.5.3	Fixe Kombinationen	359
9.5.4	Schlußfolgerungen	360
9.6	<i>Patientenschulung - wesentlicher Bestandteil einer effektiven Asthmatherapie?</i> (H. Worth)	360
9.6.1	Unveränderte Asthma-Letalität	360
9.6.2	Patientenschulung	361
9.6.3	Asthma-Behandlungs- und -Schulungsprogramm	362
9.6.3.1	Ziele der Behandlung und Schulung	362
9.6.3.2	Erste Ergebnisse	364
9.6.4	Schlußfolgerungen	365
9.7	<i>Steuerung und Überwachung der Therapie bei Asthma</i> (J. Meier-Sydow und G. Schultze-Werninghaus)	366
9.7.1	Therapiesteuerung - eine Aufgabe für Arzt und Patient	366
9.7.2	Ziel der Therapie	366
9.7.3	Steuerung der Therapie durch den Arzt	367
9.7.4	Steuerung der Therapie durch den Patienten	368
9.7.5	Merkmale für den Arzt	368

XXIV	Inhaltsverzeichnis	
9.7.6	Merkworte für den Patienten	372
9.7.7	Schlußfolgerungen	372
9.8	<i>Zusammenfassung und Übersicht: Asthmatherapie</i>	
	(R. Wettengel)	373
	Literaturverzeichnis	377
	Sachverzeichnis	429