

Kapitel 17

DAS NÄCHTLICHE ASTHMA

E. Haen, H.P. Emslander

Wie viele andere, in diesem Buch bereits behandelten Körperfunktionen ist auch die Funktion der Atemvariablen nicht konstant, sondern unterliegt biologischen Rhythmen. Dies gilt für den gesunden Menschen wie für den Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (1). Patienten und Gesunde unterscheiden sich jedoch drastisch im Ausmaß (= Amplitude) der Schwankungen. Besonders deutlich wird dies bei den circadianen Rhythmen. Hier kommt es bei den meisten Patienten in den Nachtstunden zu einer deutlichen Verschlechterung der Lungenfunktion. Weicht die maximale Atemstromstärke bei Gesunden in der Nacht um ca. 1-5 % vom 24h-Mittelwert nach unten ab, so sind das beim Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen mindestens 15 - 20%, in der Regel wesentlich mehr (Abb. 1).

Damit hängt zusammen, daß viele Patienten vor allem nachts von Atemnotattacken gequält werden, die ihnen den Schlaf rauben ("nächtliches Asthma", 2,3,4). Es gibt Patienten, die tagsüber völlig unauffällig sind, nachts aber behandlungsbedürftige Asthmaanfälle erleiden können (siehe Kapitel 2). In vielen Fällen besteht gerade zu dieser Tageszeit akute Lebensgefahr (5,6). Die Verschlechterung der Lungenfunktion tritt nicht zu einer bestimmten Uhrzeit auf (z.B. nur in den frühen Morgenstunden, engl. "early mornig dip"), vielmehr zeigen die einzelnen Patienten ein für sie individuell typisches Muster: Bei unseren eigenen Patienten haben wir Tiefpunkte in einem Zeitraum von 22h00 bis 06h00 beobachtet, Barnes gibt 04h00 morgens an (7), Cochrane & Clark einen Zeitraum von 01h00 bis 08h00 (5). Es gibt Hinweise darauf, daß dieser Zeitpunkt auch von der Erkrankung abhängt: bei Asthma bronchiale liegt der Tiefpunkt der Lungenfunktion in den frühen Morgenstunden (5,6,8,9) während er bei chronischer Bronchitis eher in den

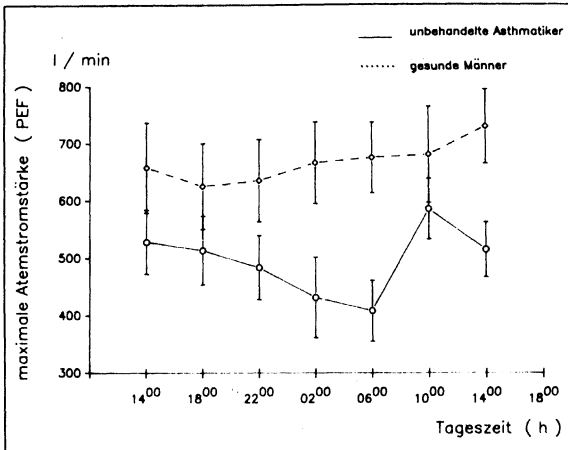


Abb. 1

Circadiane Variation der maximalen Atemstromstärke von vier gesunden Männern im Alter zwischen 22 und 34 Jahren (gestrichelte Linie) und fünf unbehandelten männlichen Asthmatikern im Alter zwischen 19 und 33 Jahren (durchgezogene Linie).

späten Abendstunden beobachtet wird (10). Mit Hilfe von wiederholten, über den Tag verteilten Messungen der Atemstromstärke, die der Patient zu Hause selbst durchführt (Wright Peak Flow Meter, siehe Kapitel 2) und über einen längeren Zeitraum aufzeichnet, kann das individuelle Anfallsmuster diagnostiziert und zur Grundlage einer zeitlich gezielten Therapie gemacht werden (Abb. 2).

Die circadiane Variation der Lungenfunktion

Eine Vielzahl von Faktoren wurden, vor allem in England, untersucht, die als Ursache für die circadianen Schwankungen der Lungenfunktion in Frage kommen könnten. Clark und Hetzel

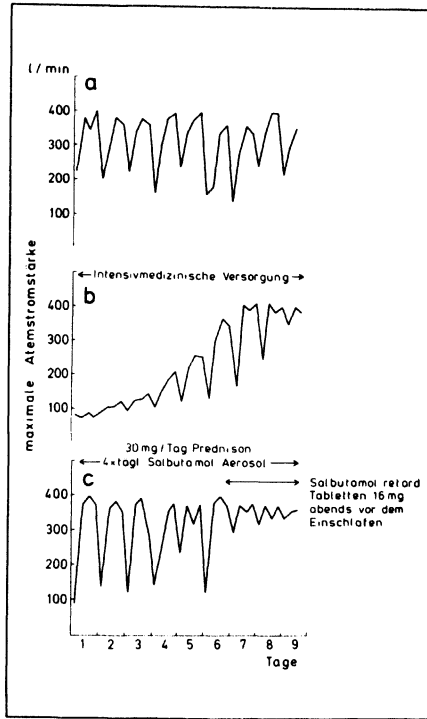


Abb. 2: Selbstmessungen der maximalen Atemstromstärke durch Asthmapatienten verschiedenen Tageszeiten ihre Lungenfunktion. Bei dem unbehandelten Patienten im oberen Bild (a) werden die typischen Verschlechterungen der maximalen Atemstromstärke in den frühen Morgenstunden deutlich. Die mittlere Kurve (b) gibt die entsprechenden Werte eines Patienten wieder, der mit einem schweren Asthmaanfall auf die Intensivstation eines Krankenhauses eingeliefert worden war. Trotz offensichtlicher Besserung der Lungenfunktion während des Tages blieben die schlechten Werte in den frühen Morgenstunden noch lange Zeit bestehen. Patienten wie Ärzte werden durch die offensichtliche Besserung des klinischen Bildes während des Tages getäuscht und wiegen sich in falscher Sicherheit. Gerade jetzt ist der Patient in den frühen Morgenstunden aufs höchste gefährdet (5,6). Das "nächtliche" oder "früh-morgendliche" Asthma ließ sich bei einem dritten Patienten (c) gut mit abendlichen oralen Gaben eines retardierten Bronchodilatators kontrollieren.
(gezeichnet nach 4, aus 24)

wiesen nach, daß die Körperposition während der Nacht (Liegen) nicht die Verschlechterung der Lungenfunktion bedingen kann (3). Sie beobachteten die übliche Verbesserung der Lungenfunktion während des Tages auch bei Patienten, die tagsüber im Bett liegen blieben. Allerdings gibt es Zusammenhänge zwischen dem Schlaf (oder Veränderungen neuro-endokriner Funktionen während des Schlafes) und der Einschränkung der Lungenfunktion. Clark & Hetzel berichteten in der bereits erwähnten Arbeit (3) auch von einer an Asthma leidenden Krankenschwester, bei der sich nach Wechsel von Tagschicht zur Nachtschicht binnen ein bis zwei Tagen der Zeitpunkt der schlechtesten Lungenfunktion von den frühen Morgenstunden in den Nachmittag verschob, stets war sie am Ende der Schlafperiode am schlechtesten. Dies ist vor allem deswegen auffällig, da normalerweise Körperfunktionen bis zu zwei Wochen benötigen, um sich an eine Zeitverschiebung anzupassen. Später wurde beobachtet, daß Patienten, die aus REM - Schlafphasen aufgeweckt wurden, schlechtere Lungenfunktionswerte zeigen, als Patienten, die aus non-REM - Phasen geweckt werden (11,12). Nichtsdestotrotz darf daraus noch nicht der Beweis für eine Schlafabhängigkeit gefolgert werden. Clark & Hetzel konnten zum Beispiel nicht durch Schlafentzug die frühmorgendlichen Asthmaattacken verhindern (3). Trotzdem weist der Zusammenhang mit REM-Schlafphasen auf neuro-endokrine Einflüsse hin, die zur Verschlechterung der Lungenfunktion beitragen, wenngleich sie vielleicht nicht die alleinvorherrschende Ursache darstellen.

Hinter den chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen verbirgt sich sicherlich eines der "multifunktionellen Geschehen", bei dem neuro-humorale Mechanismen eine wesentliche Rolle spielen. In einem völlig anderen Zusammenhang berichteten Berger und seine Mitarbeiter, daß durch Medikamente, die den cholinergen (= parasymphathischen) Tonus erhöhen, nach dem Einschlafen das Auftreten der ersten REM-Schlafphasen beschleunigt werden kann (13,14). Sollte es tatsächlich zutreffen, daß REM-Schlafphasen zu Zeiten erhöhter parasymphathischer Aktivität auftreten, dann wäre dies eine Erklärung, warum

Atemwegsobstruktionen in Zusammenhang mit REM-Schlafphasen stehen. Seit langem ist schon der "bronchiale Reflexbogen" bekannt (15,16): Umweltfaktoren wie Rauch, kalte Luft, Gase wie Schwefeldioxid (SO_2), aber auch Infektionen, körperliche Betätigung, forcierte Atmung und Entzündungsmediatoren, die aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen (z.B. Granulozyten) freigesetzt werden (Histamin, Leukotriene, PAF) können in den Bronchien relativ unspezifische Rezeptoren (sog. "irritierbare Rezeptoren") erregen. Über afferente Bahnen des Nervus vagus wird die Information ins Zentralnervensystem weitergeleitet, dort verarbeitet und über efferente Vagusbahnen wieder auf Bronchialmuskelzellen und auf Drüsen der Bronchialschleimhaut übertragen. Die Muskelzellen reagieren auf diese Reize reflektorisch mit einer Bronchokonstriktion, die Drüsen mit einer Hypersekretion. Beide Prozesse sind beim Kranken erheblich verstärkt und können wesentlich leichter ausgelöst werden ("bronchiale Hyperreagibilität"). Die Aktivität dieses Reflexbogens müßte eigentlich in der Nacht verstärkt sein, da nach einer alten Überzeugung nachts der cholinerge (parasympathische) Tonus, tagsüber der adrenerge (sympathische) Tonus überwiegen soll. Tatsächlich konnten De Vries et al bereits 1962 zeigen, daß die Atemwege nachts stärker auf inhaliertes Histamin reagieren als tagsüber (17). Diese Beobachtung wurde 1974 von Reinberg et al für die Inhalation von Acetylcholin bestätigt (18).

Es ist noch immer sehr schwierig, Aktivitätsschwankungen des parasympathischen Tonus direkt zu messen. In der Regel sind wir auf indirekte Meßgrößen wie die Herzfrequenz (1) oder die Produktion von Magensäure angewiesen (19). Wie es unter einem ansteigenden parasympathischen Tonus zu erwarten wäre, fällt die Herzfrequenz in der Nacht tatsächlich ab und die Produktion von Magensäure steigt an. Die Aktivität des Sympathikus kann einfacher verfolgt werden. Sowohl Messungen der Expression und Funktion adrenerger Rezeptoren (in unserem Zusammenhang interessieren vor allem die β_2 -Adrenozeptoren, über die eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur vermittelt wird,) als auch der Katecholaminkonzentration (hier ist vor allem das Hormon

des sympathischen Systems, das Adrenalin, von Interesse; Adrenalin ist der physiologische Ligand der β_2 -Adrenozeptoren) demonstrieren circadiane Variationen mit Tiefpunkten während der Nacht (20,21,22; bzw. 7).

Rezeptoren für die Übermittlung sympathischer Impulse sitzen vor allem auf den glatten Muskelzellen der kleinen Bronchien, während sich die Rezeptoren der parasympathischen Innervation vorwiegend in den großen Bronchien finden (16). Während des Tages (bei hoher sympathischer und niedriger parasympathischer Aktivität) werden also die kleinen Bronchien erschlafft und die großen Bronchien nicht kontrahiert, in der Nacht (bei niedriger sympathischer und hoher parasympathischer Aktivität) werden dagegen die kleinen Bronchien nicht erschlafft, die Muskelzellen in den großen Bronchien aber kontrahiert. Beide Mechanismen haben letztlich die gleichen funktionellen Konsequenzen: Es resultiert die circadiane Variation der Lungenfunktion (1).

An dem "multifunktionellen Geschehen" sind sicherlich noch weitere Prozesse beteiligt, zu denken ist zum Beispiel an die circadianen Variationen der Histamin- (7) und Cortisolkonzentrationen (8) im Blut, eventuell auch an weitere Mechanismen, die noch gar nicht bekannt sind. Es genügt wahrscheinlich, wenn einer dieser Faktoren krankheitshalber das harmonische Zusammenspiel aller Mechanismen stört, um die zum Teil dramatische Verschlechterung der klinischen Situation bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen hervorzurufen. Wir haben bei unseren Patienten eine den ganzen Tag über herabgesetzte Affinität der β_2 -Adrenozeptoren beobachtet, die offensichtlich während der Nacht weniger ausgeglichen werden kann als am Tage (23). Das schließt nicht aus, daß auch andere Prozesse gestört werden können - aus dieser Vielfalt erklärt sich der individuelle Verlauf dieser Erkrankungen.

Chronotherapeutische Überlegungen

Für die Therapie reversibler Atemwegsobstruktionen stehen Bronchodilatoren (Methylxanthine, β -Sympathomimetika, Parasympatholytika), Glukokortikoide und Prophylaktika (Cromoglycinsäure, Nedocromil) zur Verfügung (24). Zuverlässig chronopharmakologisch untersucht wurden bislang nur die ersten beiden Gruppen. Bei der Therapie des nächtlichen Asthmas geht es in erster Linie um die Verhinderung (Prophylaxe) der nächtlichen Attacken, zum einen um den Patienten zum Zeitpunkt seiner höchsten Gefährdung ausreichend mit Medikamenten zu versorgen, zum anderen aber auch, um ihm eine ungestörte Nachtruhe zu ermöglichen. Erreicht werden diese Ziele zur Zeit nur mit der abendlichen Gabe retardierter Theophyllinpräparate. Der Einnahmezeitpunkt ist dabei so zu wählen, daß zu dem zuvor individuell ermittelten Zeitpunkt der höchsten Gefährdung die maximalen Wirkstoffkonzentrationen im Blut vorliegen. Bei einer Retardierung von etwa 4-6 Stunden sollte also die Einnahme der Kapseln gegen 22h00 erfolgen, wenn zwischen 2h⁰⁰ und 4h⁰⁰ morgens mit dem Auftreten von Atemnotsattacken gerechnet wird. Bei der Gabe retardierter Präparate ist zu beachten, daß der Konzentrationsverlauf des Wirkstoffs im Blut nach morgendlicher Gabe anders ist als nach abendlicher Applikation (siehe Kapitel 13): Nach morgendlicher Gabe werden bei gleicher Dosis in kürzerer Zeit höhere Wirkstoffkonzentrationen erreicht (25). Aus dieser Beobachtung wurde die Empfehlung abgeleitet, bei Langzeit-Dauertherapie mit Theophyllin die Tagesdosis zu dritteln und 1/3 der Dosis morgens, 2/3 abends zu verabreichen. Wir haben mit diesem Dosierungsschema gute Erfahrungen gemacht (Abb. 3). Von Kritikern wird jedoch häufig eingewandt, daß "die solchermaßen behandelten Patienten wegen der zentralstimulierenden Wirkung der Methylxanthine Gelegenheit hätten, sich die ganze Nacht über die gute Wirksamkeit der Therapie zu freuen". Unsere Erfahrung erstreckt sich auf die kurzfristige (1 Woche) Behandlung von Patienten, die gewohnt waren, frühmorgens an starkem Husten und/oder Atemnotsanfällen aufzuwachen. Diese Patienten zeigten sich übereinstimmend froh

darüber, daß sie unter der circadianen Theophyllintherapie nachts durchschlafen konnten. Ob dies auch noch der Fall ist, wenn die Patienten nach längerer Therapie nicht mehr gewohnt sind, morgens durch ihre Erkrankung geweckt zu werden, können wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beurteilen. Es ist allerdings auch zu fragen, ob Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen tatsächlich rund um die Uhr mit Methylxanthinen versorgt werden müssen. Für viele Patienten ist es sicherlich ausreichend, wenn sie abends unmittelbar vor dem Schlafengehen eine retardiertes Theophyllin-Präparat einnehmen. In diesem Falle sollten sie keine Einschlafprobleme haben. Fällt tagsüber die Wirkstoffkonzentration unter den therapeutischen Bereich ab, so können die Patienten bei Bedarf ein inhalierbares β -Sympathomimetikum anwenden. Hierdurch müßte sich eine auf die individuellen Bedürfnisse eines jeden Patienten abgestimmte Behandlung erreichen lassen, die das Risiko unerwünschter Wirkungen erheblich reduziert.

Die oben angestellten Überlegungen gelten sinngemäß auch für die orale Gabe retardierter Sympathomimetika (26,27). In den letzten Jahren setzte sich jedoch bei der Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen eindeutig die inhalative Applikation der Wirkstoffe durch (28). Hierdurch wird meist eine deutliche Verminderung der unerwünschten Wirkungen bei schnellerem und besserem Eintritt der erwünschten Wirkungen erreicht. Leider ist eine Prophylaxe nächtlicher Atemnotsattacken mit den zur Zeit für die inhalative Applikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffen (Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol) noch nicht möglich, da die Wirkung nach vier bis sechs Stunden bereits wieder abgeklungen ist. Selbst bei Inhalation unmittelbar vor dem Zubettgehen reicht diese Wirkdauer in der Regel nicht aus, um dem Patienten eine ungestörte Nachtruhe zu ermöglichen. Außerdem treten auch nach inhalierten β -Sympathomimetika erregende unerwünschte Wirkungen wie Tachykardie und Hände-zittern auf, da sich ohne Inhalierhilfen selbst bei bestimmungsgemäßer Anwendung ein großer Teil der Dosis (bis zu 80 %) auf der Mund- und Rachenschleimhaut niederschlägt und später verschluckt wird (29). Im Magen-Darm-Trakt wird der

Wirkstoff dann resorbiert und kann wie eine orale Arzneiform systemisch wirksam werden. Bei den β -Sympathomimetika deuten sich für die nähere Zukunft Änderungen dieser Situation an: Mit Formoterol und Salmeterol befinden sich derzeit zwei Wirkstoffe in der klinischen Prüfung, die mit 12 Stunden eine wesentlich längere, für die Prophylaxe nächtlicher Atemnotsattacken ausreichende Wirkdauer aufweisen (30). Außerdem liegen Hinweise dafür vor, daß sich aus der wesentlich höheren Wirkungsstärke der neuen Substanzen ein günstigeres Verhältnis zwischen erwünschten lokalen Wirkungen in der Lunge und unerwünschten systemischen Wirkungen ergeben könnten.

Aus der geschilderten Pathophysiologie des nächtlichen Asthma kann man ableiten, daß eine fixe Kombination eines Sympathomimetikums mit einem Parasympatholytikum ein ideales Medikament sein müßte, um nächtlichen Atemnotsattacken vorzubeugen. Derartige Präparate sind zur inhalativen Applikation verfügbar (z.B. Fenoterol + Ipratropiumbromid). Da bei ihnen der verzögerte Wirkungseintritt der Parasympatholytika (etwa 30 min) durch die schnellwirksamen β -Sympathomimetika (etwa 2-5 min) überbrückt wird und sich ihre Wirkungen additiv ergänzen, ergibt sich tatsächlich eine bessere und länger anhaltende Wirkung dieser Präparate (31). Ob die Wirkdauer allerdings ausreicht, um Patienten mit nächtlichen Atemwegsobstruktionen eine ungestörte Nachtruhe zu ermöglichen, wurde bislang noch nicht geprüft. Ebenso sind uns bislang noch keine klinischen Prüfungen von Kombinationen aus Parasympatholytika mit den neuen, langwirksamen β -Sympathomimetika bekannt geworden.

Daß die Wirkung der Glukokortikoide ausgeprägten tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, ist seit den späten vierziger Jahren bekannt (siehe Kapitel 18). Allerdings konzentrierten sich die meisten Untersuchungen bislang auf die Vermeidung der unerwünschten Wirkungen (z.B. der Nebennierenrindensuppression, z.B. 32). Untersuchungen über die Tageszeitabhängigkeit der erwünschten Wirkungen, etwa der Verhinderung von Bronchialobstruktionen, liegen kaum vor. Die Gruppe um Alain Reinberg in Paris hat die Wirkung einer

einmaligen Injektion von Methylprednisolon bei asthmatischen Kindern untersucht (33). Die Wissenschaftler stellten dabei fest, daß nur bei Applikation um 15h⁰⁰ die Phase der circadianen Lungenfunktionsschwankung verschoben werden konnte, d.h. nach wie vor traten zwar tageszeitabhängige Unterschiede auf, die schlechtesten Werte wurden jetzt aber nicht mehr gegen 3h⁰⁰ morgens, sondern erst sechs Stunden später (gegen 09h⁰⁰) gemessen, also zu einer Zeit, wo die Kinder ohnehin schon wieder wach waren und die Symptome deshalb besser kontrolliert werden konnten. In scheinbarem Gegensatz dazu kommen die Autoren in einer anderen Untersuchung zu dem Schluß, daß bei Langzeittherapie eine zweigeteilte Dosierung von oralen Steroiden dann wirksamer ist, wenn der größere Teil der Dosis morgens um 8h⁰⁰ (und nicht abends um 20h⁰⁰), der kleinere nachmittags um 15h⁰⁰ gegeben wird (34,35). Die Wirkung beruhte in dieser Untersuchung im wesentlichen auf einer generellen Verbesserung der Lungenfunktion (Anhebung des 24h-Mittelwertes), durch die Steroid-Applikation am Nachmittag oder Abend wurde keine Phasenverschiebung erreicht. Die Steroid-Tagesdosis, und vor allem die in der 2. Tageshälfte applizierte Dosis lag jedoch unter der Methylprednisolon-Dosis der ersten Studie, die Arbeiten sind also nicht direkt miteinander vergleichbar.

Heute werden auch die Glukokortikoide bevorzugt inhalativ appliziert. Nach einer vier-wöchigen Therapie mit der relativ hohen Tagesdosis von 2000 mg Budenosid wurde morgens die maximale Atemstromstärke (PEF) statistisch signifikant verbessert, nicht jedoch abends (36). Dies deutet daraufhin, daß eine über längere Zeit durchgeführte Inhalationstherapie mit Glukokortikoiden nächtliche Asthmaattacken ebenfalls günstig beeinflussen kann. Leider wurde in der Publikation nicht angegeben, zu welcher Tageszeit das Budenosid appliziert wurde.

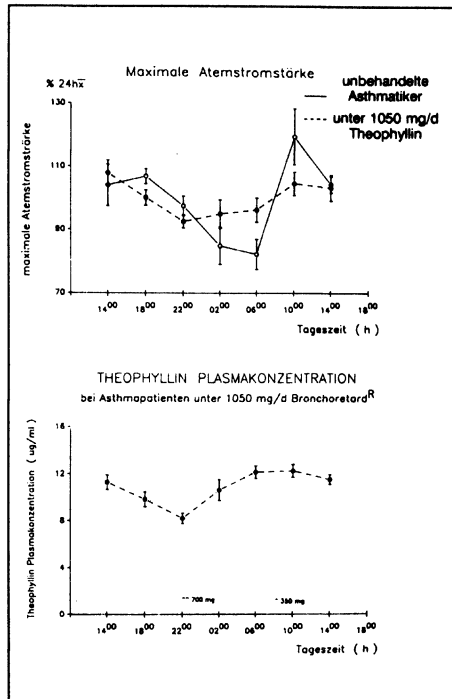


Abb. 3: Abflachung des nächtlichen Tiefs der Lungenfunktion der 5 unbehandelten männlichen Asthmatiker aus Abb. 1 durch eine siebentägige Behandlung mit 1050 mg Theophyllin pro Tag (Bronchoretard^R). Die Tagesdosis wurde zu 1/3 morgens um 8h⁰⁰ (350 mg) und zu 2/3 abends um 22h⁰⁰ (700 mg) gegeben. Die daraus resultierenden Plasmakonzentrationen sind im unteren Diagramm wiedergegeben. Man beachte, daß die maximale Atemstromstärke in % des 24h-Mittelwertes aufgetragen ist. In einer solchen Darstellung sind sehr gut die Veränderungen während der Nacht und ihre Beeinflussung durch die Medikation zu erkennen, nicht jedoch die generelle Lage der Lungenfunktion. Der 24h-Mittelwert (100%-Wert) der maximalen Atemstromstärke betrug vor der Therapie 494 ± 21 l/min, unter Theophyllin 532 ± 10 l/min ($\bar{x} \pm SE$).

Resümee

Bei Gesunden wie bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen treten im Laufe des Tages Schwankungen der Lungenfunktion auf. Bei den Patienten sind sie jedoch wesentlich stärker ausgeprägt, so daß sie sogar lebensbedrohlich werden können. Die Therapie dieses nächtlichen Asthmas zielt auf die Verhinderung der Attacken. Hierfür werden gegenwärtig vor allem retardierte Theophyllinpräparate eingesetzt. Ideal wäre die Inhalation einer Kombination von β -Sympathomimetika und Parasympatholytika. Die Wirkdauer der derzeit verfügbaren Wirkstoffe ist jedoch nicht lang genug, um dem Patienten eine ungestörte Nachtruhe zu ermöglichen. Länger und stärker wirksame Substanzen sind derzeit in der klinischen Prüfung. Neuerdings wird auch empfohlen, über einen längeren Zeitraum Glukokortikoide zu inhalieren, um die Lungenfunktion vor allem in den frühen Morgenstunden zu verbessern.

Literatur

1. Haen E.: *Chronopharmacology of Reversible Airways Obstruction*. Universimed Verlag Frankfurt 1988
2. Menzel W. *Krankheit und biologische Rhythmen*. *Ärztl. Mitteilungen* 43, 1201-1204, 1958
3. Clark TJH, Hetzel MR: *Diurnal Variation of Asthma*. *Brit. J. Dis. Chest* 71, 87-92, 1977
4. Turner-Warwick M: *On Observing Patterns of Airflow Obstruction in Chronic Asthma*. *Brit. J. Dis. Chest* 71, 73-86, 1977)
5. Cochrane GM, Clark TJH: *A Survey of Asthma Mortality in Patients between Ages 35 and 64 in the Greater London Hospitals in 1971*. *Thorax* 30, 300-305, 1975
6. Hetzel MR, Clark TJH, Branthwaite MA: *Asthma: Analysis of Sudden Deaths and Ventilatory Arrests in Hospital*. *Brit. Med. J.* 1, 808-811, 1977

7. Barnes PJ, Fitzgerald G, Brown M, Dollery C: *Nocturnal Asthma and Changes in Circulating Epinephrine, Histamine, and Cortisol*. *N. Engl. J. Med.* 303, 263-267, 1980
8. Reinberg A, Ghata J, Sidi E: *Nocturnal Asthma Attacks: Their Relationship to the Circadian Adrenal Cycle*. *J. Allergy* 34, 323-330, 1963
9. Reinberg A, Gervais P: *Circadian Rhythms in Respiratory Functions, with Special Reference to Human Chronophysiology and Chronopharmacology*. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 8, 663-675, 1972
10. Conolly CK: *Diurnal Rhythms in Airway Obstruction*. *Br. J. Dis. Chest* 73, 357-366, 1979
11. Catterall JR, Douglas NJ, CalverlyPMA, BrashHM, Brezinova V, Shapiro CM, Flenley DC: *Irregular Breathing and Hypoxaemia during Sleep in Chronic Stable Asthma*. *Lancet* I, 301-304, 1982
12. Shapiro CM, Catterall JR, Montgomery I, Raab GM, Douglas NJ: *Do Asthmatics Suffer Bronchoconstriction during Rapid Eye Movement Sleep?* *Brit. Med. J.* 292, 1161-1164, 1986
13. Berger M, Lund R, Bronisch T, v. Zerssen D: *REM Latency in Neurotic and Endogenous Depression and the Cholinergic REM Induction Test*. *Psychiatry Res.* 10, 113-123, 1983
14. Berger M, Höchli D, Zulle J, Lauer C, v. Zerssen D: *Cholinomimetic Drug RS86, REM Sleep, and Depression*. *Lancet* I, 1385-1386, 1985
15. Nadel JA: *Autonomic Regulation of Airway Smooth Muscle*. in: *Nadel JA (ed): Physiology and Pharmacology of the Airways*. Marcel Dekker Inc. New York/Basel 1980, pp 217-257
16. Nadel JA, Barnes PJ: *Autonomic Regulation of the Airways*. *Ann. Rev. Med.* 35, 451-467, 1984
17. De Vries K, Goei JT, Booy-Noord H, Orie NGM: *Changes during 24 Hours in the Lung Function and Histamine Hyperreactivity of the Bronchial Tree in Asthmatic and Bronchitic Patients*. *Int. Arch. Allergy* 20, 93-101, 1962

-
18. Reinberg A, Gervais P, Morin M, Abulker C: *Circadian Rhythms in the Threshold of Bronchial Response to Acetylcholine in Healthy and Asthmatic Subjects.* in: Scheving LE, Halberg F, Pauly JE (eds): *Chronobiology.* Igaku Shoin LTD Tokyo 1974, pp 174-177
 19. Vener KJ, Moore JG: *Chronobiologic Properties of the Alimentary Canal Affecting Xenobiotic Absorption.* *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 4, 257-281, 1988
 20. Pangerl A, Remien J, Haen E: *The Number of β -Adrenoceptor Sites on Intact Human Lymphocytes Depends on Time of Day, on Season, and on Sex.* *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 3, 331-334, 1986
 21. Haen E: *The Peripheral Lymphocyte as Clinical Model for Receptor Disturbances: Asthmatic Diseases.* *Bull. Europ. Physiopath. Respir.* 22, 539-541, 1987
 22. Haen E., Langenmayer I, Pangerl A, Liebl B, Remien J: *Circannual Variation in the Expression of β_2 -Adrenoceptors on Human Peripheral Mononuclear Leukocytes (MNLs).* *Klin. Wochenschr.* 66, 579-582, 1988
 23. Haen E., Emslander HP, Liebl B, Langenmayer I, Remien J: *Zirkadiane Variationen bei der Expression von β_2 -Adrenozeptoren auf peripheren Lymphozyten von Gesunden und Asthmatikern.* *Atemw.-Lungenkrkh.* 15, 387-389, 1989
 24. Haen E.: *Expektorantien, Antitussiva, Bronchospasmolytika - Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen.* *Med. Mo. Pharm.* 12, 344-355, 1989
 25. Scott PH, MacLeod S, Newth C: *Sustained-Release Theophylline for Childhood Asthma. Evidence for Circadian Variation of Theophylline Pharmacokinetics.* *J. Pediatrics* 99, 476-479, 1981
 26. Postma DS, Koeter GH, Meurs ZH, Keyzer JJ: *Slow Release Terbutaline in Nocturnal Bronchial Obstruction: Relation of Terbutaline Dosage and Blood Levels with Circadian Changes in Peak Flow Values.* *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 1, 101-104, 1984

-
27. Postma DS, Koeter GH, Meurs ZH, Keyzer JJ: *Nocturnal Bronchial Obstruction: Influence of Slow Release Terbutaline on Circadian Rhythm of Spirometry, Histamine, and Catecholamines. Ann. Rev. Chronopharmacol.* 1, 105-108, 1984
 28. Newhouse MT, Dolovich MB: *Control of Asthma by Aerosols. N. Engl. J. Med.* 315, 870-874, 1986
 29. Köhler D (1989): *Inhalationsgeräte. Konstruktionsprinzipien und Anwendungsbereiche. Med. Mo. Pharm.* 12, 356-361
 30. Geisler LS, Burghel A: *Formoterol, ein neuer inhalativer β_2 -adrenerger Bronchodilatator mit langer Wirkungsdauer. Atemw.-Lungenkrkh.* 14, Suppl. 2, 1988
 31. Bryant DH: *Nebulized Ipratropium Bromide in the Treatment of Acute Asthma. Chest* 88, 24-29, 1985
 32. Segre EJ, Klaiber EL: *Therapeutic Utilization of the Diurnal Variation in Pituitary - Adrenocortical Activity. Calif. Med.* 104, 363-365, 1966
 33. Reinberg A, Halberg F, Falliers CJ: *Circadian Timing of Methylprednisolone Effects in Asthmatic Boys. Chronobiologia* 1, 333-347, 1974
 34. Reinberg A, Guillet P, Gervais P, Ghata J, Vignaud D, Abulker C: *One Month Chronocorticotherapy (Dutimelan^R 8 15 Mite). Control of the Asthmatic Condition without Adrenal Suppression and Circadian Rhythm Alteration. Chronobiologia* 4, 295-312, 1977
 35. Reinberg a, Gervais P, Chaussade M, Fraboulet G, Duburque B: *Circadian Changes in Effectiveness of Corticosteroids in Eight Patients with Allergic Asthma. J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 425-433, 1983
 36. Molema J, Lammers JWJ, van Herwaarden CLA, Folgering HTM: *Effects of Inhaled Beclomethasone Dipropionate on Beta₂-Receptor Function in the Airways and Adrenal Responsiveness in Bronchial Asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34, 577-583, 1988