



Dustri-Verlag
 Dr. Karl Feistle
 München-
 Deisenhofen

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Organ der Gesellschaft für Lungen- und Atmungsforschung,
 Bochum,
 der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt
 für Krankheiten der Atmungsorgane
 und der Rheinisch-Westfälischen Vereinigung
 für Lungen- und Bronchialheilkunde, Düsseldorf

Jahrgang 15
 Januar 1989
 Heft 1

750-1^a



This journal is regularly listed in Current Contents / Clinical Practice

Obstruktive
 Atemwegskrankheiten
 Sauerstoff-Therapie
 Fall-Demonstrationen

8000 MÜNCHEN 22
 POSTFACH 150
 BAYER-STAATSBIBLIOTHEK
 550706
 05A 5 500706
 44*

750-1^a

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Zeitschrift für Diagnostik und Therapie

Schriftleitung

E. Krieger, Bad Reichenhall
(Herausgeber)
H. Fabel, Hannover
D. Nolte, Bad Reichenhall
G. Utz, Schwäbisch Hall

Verhandlungsbericht der 24. Jahrestagung der Gesellschaft für Lungen- und Atmungsforschung in Bochum 1988

Atmungsinsuffizienz – Obstruktion – Schlafapnoe – BAL – Aus der Forschung
Vorsitzender: J. Meier-Sydow, Frankfurt/Main

-
- | | | |
|---|---|---------------------------|
| 333 | Dyspnoe bei intensivmedizinischen
Erkrankungen | Dyspnea in intensive care |
| <i>V. Henning, D. Schött, H. Kühn und W. T. Ulmer</i> | | |
-
- | | | |
|---|---|---|
| 337 | Die nichtinvasive intermittierende
Selbstbeatmung: Wirkung auf Ventilation
und Atemmuskulatur | Noninvasive intermittent ventilation –
effects on ventilation and respiratory
muscle function |
| <i>C.-P. Criée, G. Laier-Groeneveld, S. Bänsch und U. Hüttemann</i> | | |
-
- | | | |
|---|---|--|
| 339 | Die nichtinvasive intermittierende Selbstbeatmung | |
| <i>G. Laier-Groeneveld, C.-P. Criée, S. Bänsch und U. Hüttemann</i> | | |
-
- | | | |
|---|---|--|
| 340 | Ergebnisse der Heimbehandlung mit IPPB bei COLD-Patienten | |
| <i>J. Eller, M. Priesnitz und H. Lode</i> | | |
-
- | | | |
|--|--|--|
| 342 | Gas austausch und pulmonale Hämodynamik nach akuter und chronischer Therapie
mit Almitrin bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz | |
| <i>H. Worth, B. Winkelmann, W. Böhning, J. C. Ansquer, M. Brüch, H.-W. M. Breuer
und J. Nikolaus</i> | | |
-
- | | | |
|---|--|--|
| 343 | Atemmechanik und pulmonaler Gaswechsel bei Sklerodermie, Lupus erythematodes
und Sarkoidose | |
| <i>J. Vogel, Ch. Witt, A. Wilke, A. Barleben und K. H. Seidel</i> | | |
-
- | | | |
|---|---|--|
| 345 | Wirkung inhalativer Bronchodilatoren bei akuter Lungenstauung | |
| <i>M. Strunk, K. Rasche, B. J. Höltmann, W. Marek und W. T. Ulmer</i> | | |
-
- | | | |
|--|------------------------------------|--|
| 347 | Kapnographie im frühen Kindesalter | |
| <i>G. Hüls, K. Wollschläger und H. Lindemann</i> | | |
-
- | | | |
|--------------------------------|---|--|
| 348 | Ein Computerprogramm zur Darstellung, Auswahl und statistischen Auswertung
von Peak-Flow-Messungen | |
| <i>Th. Hahn und H.-L. Hahn</i> | | |
-
- | | | |
|---|---|--|
| 350 | Die Zuverlässigkeit eines mehrsprachigen Fragebogens zur Voraussage einer
unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität | |
| <i>A. Heeren, H. J. Lichey und H. Huckauf</i> | | |
-
- | | | |
|---|---|--|
| 351 | Bedeutung des Ausgangswertes des Atemwegswiderstandes für die
Indikationsstellung zur unspezifischen bronchialen Provokation | |
| <i>H. P. Hoffarth, W. Reier und W. T. Ulmer</i> | | |
-
- | | | |
|---|--|--|
| 353 | Veränderungen der Atemwegsteilwiderstände von Patienten mit hyperreaktivem
Bronchialsystem bei unspezifischer Provokation | |
| <i>H. P. Hoffarth, W. Marek, K. Rasche, W. Reier und B. H. Holmer</i> | | |
-



Dustri-Verlag
Dr. Karl Feistle
München-
Deisenhofen

Inhalt (Fortsetzung)

-
- 355 Polyfrequente Oszillationsmethode und Bodyplethysmographie bei der bronchialen Provokation mit Carbachol
W. Buhr, M. Knapp, J. Röchardt, F.J. Landser und D. Berdel
-
- 356 Inhalative Provokationstests mit Metacholin und Carbachol
R. Siekmeier, G. Schultze-Werninghaus und J. Heyder
-
- 358 Vergleich von Metacholin- und Kaltluftprovokation beim Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität beim Kind
S. Behr, R. Wönne und D. Hofmann
-
- 359 Einfluß verschiedener Betarezeptoren-Blocker (Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol) auf die spirometrischen und bodyplethysmographischen Meßgrößen der Lungenfunktion bei Gesunden vor und nach Provokation mit ansteigender Metacholin-Konzentration
M. Battling, Th. Hausdorf, B.J. Höltnann und W.T. Ulmer
-
- 362 Unterschiedliche Pathomechanismen der Atemwegsobstruktion ausgelöst durch Allergene und Endotoxin
W. Marek, A. Mailänder, K. Rasche, B.H. Holmer und W.T. Ulmer
-
- 363 Endotoxin-induzierte Atmungs- und Kreislauffeffekte: zur Wirkung des Plättchen aktivierenden Faktors
A. Mailänder, W. Marek, K. Rasche, B.H. Holmer und W.T. Ulmer
-
- 364 Treibgasfreier Pulverinhalator für Terbutalinsulfat: Dosis-Wirkprofil und Nebenwirkungen im Vergleich zum Treibgas-Dosieraerosol bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
H. Müller, B. Höltnann und W.T. Ulmer
-
- 366 Vergleich von herkömmlicher Lungenfunktion, Atemwegsmorphometrie und Spiroergometrie bei Oxitropiumbromid-induzierter Bronchodilatation
T. Kullmer, H. Kronenberger, J. Meier-Sydow, J. Gebhardt, H. Lintl, R. Siekmeier, W. Stahlhofen und J. Heyder
-
- 368 Linksherzkatheter-Befunde bei 64 Patienten mit nächtlicher Atemregulationsstörung (Schlafapnoe)
U. Koehler, M. Rieß, D. Gueldenring, Ch. Naumann-Koch, J.H. Peter, M. Stellwaag, H. Blanke und P. von Wichert
-
- 370 Pulsoximetrische Erfassung nächtlicher Hypoxämien bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
H.P. Hoffarth, K. Rasche und W.T. Ulmer
-
- 371 Modell zur Erfassung, Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe in einer pneumologischen Rehabilitationsklinik
M. Jackowski, P. Zahn und J. Fischer
-
- 373 Abhängigkeit des Differentialzellbildes aus bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit von Spülvolumen und Färbemethode
M. Schmidt, B. Hys, J. Heinrich und M. Pfeifer Differential from bronchoalveolar lavage fluid depending on instilled volume and staining method
-
- 375 Proteasen aus bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit bei chronischer Bronchitis
M. Schmidt, J. Heinrich und M. Pfeifer
-
- 376 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Zellen aus der menschlichen Bronchoalveolar-Lavage
N. Netzer, G. Klima und W. Schmidt
-

Inhalt (Fortsetzung)

-
- 378 Antiarrhythmisch wirksame Lidocain-Serumspiegel nach Schleimhautanästhesie im Rahmen der bronchofiberskopischen Diagnostik
K. Waßermann, A. Chemaissani und U. Meixner
-
- 380 Ciprofloxacin – bronchopulmonare Penetration und Einfluß auf die Makrophagenfunktion
U. Loss, B. Dohmen, G. Marklein und H. Scholl
-
- 382 Einige Beiträge zur Grundlagenforschung in der Pneumologie Some contributions to basic investigations in pneumology
J. G. Widdicombe
-
- 385 Subtypen pulmonaler Adenokarzinome: HLA-Expression und entzündliche Reaktion
J. Dämmrich, A. Mattner und H. K. Müller-Hermelink
-
- 387 Zirkadiane Variationen bei der Expression von β_2 -Adrenozeptoren auf peripheren Lymphozyten von Gesunden und Asthmatikern
E. Haen, H. P. Emslander, B. Liebl, I. Langenmayer und J. Remien
-
- 389 Kohlenhydratkomponenten von Schleimen aus dem Bronchialsystem
U. Schumacher, A. Mausolf, J. Barth, W. Wöckel und U. Welsch
-
- 390 Ist die intrapleurale Amphotericin-B-Therapie gefahrlos möglich?
B. Greger, G. Fenchel, D. Fries, M. Büsing und H. E. Hoffmeister
-
- 392 Die antiasthmatische Wirkung des Pyridin-Derivates HWA-214
W. Marek, A. Mailänder, K. Rasche und W. T. Ulmer
-
- 393 Tierexperimentelles Modell zur Untersuchung der akuten Änderung der glandulären Sekretion, des Herzkreislaufs und der Atmung durch inhalative Provokation bei nichtnarkotisierten Kaninchen
M. S. Islam und H.-W. Schlipköter
-
- 395 Pleuramesotheliom mit gutem therapeutischem Ansprechen und einer Überlebenszeit von zwei Jahren
F. E. Hauser, H. Vetter und F. Christ
-
- 398 Proteoglykan von *Klebsiella pneumoniae*: Einfluß auf das Tumorwachstum und auf die pulmonale Metastasierung
H. Binz, W. Domzig, L. Dussourd d'Hinterland, R. Keller, E. Kouassi, G. Normier, U. Ramsted, J. P. Revillard und H. Wigzell
-
- 399 Evaluation eines strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramms für Patienten mit Asthma bronchiale
G. Weske, C. Deparade, D. Kraut, I. Mühlhauser, B. Richter, H. Worth und M. Berger
-
- 400 Tagungsthemen und Mitgliederverzeichnis
-
- 409 Zeitschriftenübersicht
-
- 410 Preisausschreibung, Kongreßbericht, Kongreßankündigungen
-

Zirkadiane Variationen bei der Expression von β_2 -Adrenozeptoren auf peripheren Lymphozyten von Gesunden und Asthmatikern

E. HAEN¹, H. P. EMSLANDER², B. LIEBL¹, I. LANGENMAYER¹ und J. REMIEN¹

¹ Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität München,

² I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar

Schlüsselwörter: Nächtliches Asthma – β -Adrenozeptoren – zirkadianer Rhythmus.

Key words: Bronchial asthma – β_2 -adrenoceptor density – β_2 -adrenoceptor affinity – circadian variation.

Einleitung

1968 veröffentlichte Szentivanyi eine Theorie, wonach die Beschwerden beim atopischen Asthma bronchiale auf Störungen im Bereich der β -Adrenozeptoren zurückzuführen sind [15]. Diese Theorie konnte bis heute weder eindeutig be- noch widerlegt werden. Die Bestimmung der Expression und Funktion von β_2 -Adrenozeptoren auf peripheren Lymphozyten ist eine gängige Methode zur Untersuchung von Rezeptorstörungen bei Asthma bronchiale [2, 5, 13, 14], da diese Zellen einfach und wiederholt gewonnen werden können. Über physiologische Schwankungen der β -Adrenozeptordichte wie etwa zirkadiane Variationen wurde bislang wenig berichtet [6, 7, 10, 12], obwohl sie z. B. für die Pathophysiologie der vorwiegend nachts auftretenden Asthmaattacken von Interesse sein könnten [5, 9]. Wir berichten im folgenden über 13 Personen, bei denen wir mittels eines Radiorezeptor-Assays die Expression und Affinität der hochaffinen Bindungsstelle für ¹²⁵Iodocyanopindolol (¹²⁵ICYP) zu 7 verschiedenen Zeitpunkten binnen 24 Stunden verfolgten.

Material und Methoden

Die Untersuchung wurde bei 8 gesunden Männern und 5 männlichen Asthmatikern im Alter von 19–33 Jahren durchgeführt. Die Patienten waren unbehandelt und zeigten vor allem nachts Einbrüche in ihrer Lungenfunktion. Die atopische Genese ihrer Erkrankung war durch Anamnese, Hauttests, Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und durch Exposition mit dem Antigen gesichert worden. Unmittelbar nach der Blutabnahme wurde bei den Asthmapatienten mittels eines computergestützten, mobilen Gerätes die Lungenfunktion geprüft.

Den Versuchspersonen wurde 7mal im Laufe von 24 Stunden (alle 4 Stunden) aus der Ellenbogen-Vene Blut entnommen. Sofort danach wurden mittels Lymphopaque-Dichtegradienten-Zentrifugation die peripheren mononukleären Zellen (MNL) gewonnen. Die Zellen wurden bei 37°C 120 Minuten lang mit 10–12 Konzentrationen ¹²⁵Iodo-Cyanopindolol (¹²⁵ICYP) in einem Konzentrationsbereich von 1,0–150 pmol/l inkubiert (Gesamtbindung T). Die nicht-sättigbare Bindung des Radioliganden wurde in Parallelensät-

zen mit 10⁻⁵ mol/l unmarkiertem (–)-Timolol bestimmt (unspezifische Bindung U). Die spezifische Bindung wurde als Differenz aus Gesamtbindung und unspezifischer Bindung errechnet ($B = T - U$). An die so erhaltene Bindungskurve der spezifischen Bindung wurde mit Hilfe des Computer-Programms „MULTI“ [16] iterativ ein Modell zweier voneinander unabhängiger Bindungsstellen angepaßt, eine sättigbare hochaffine Bindungsstelle und eine nicht sättigbare nieder-affine Bindungsstelle [1, 11]. Die Dichte der hochaffinen Bindungsstelle (B_{max}) und ihre Gleichgewichts-Dissoziationskonstante (K_d) wurden der Kurvenanpassung als Parameter der auf peripheren MNL exprimierten β_2 -Adrenozeptoren entnommen [1, 11].

Die Signifikanz der zirkadianen Variationen wurde mit Varianz- und Cosinanalyse geprüft [4, 9]. Zur Prüfung der Unterschiede zwischen Asthmatikern und Gesunden wurde der t-Test herangezogen.

Ergebnisse

Die acht gesunden Männer zeigten eine signifikante zirkadiane Variation ($p < 0,01$ in der Varianz- und Cosinanalyse) mit Maximalwerten zwischen 10.00 und 14.00 Uhr und Minimalwerten zwischen 22.00 und 2.00 Uhr (Abb. 1). Die zirkadiane Schwankungsbreite betrug 77–128% des 24-Stunden-Mittelwertes. Bei der Affinität der Rezeptoren wurden keine signifikanten Unterschiede im Tagesverlauf beobachtet ($K_d = 2,9 \pm 0,2$ pmol/l, 24-Stunden-Mittelwert \pm SE, $n = 54$; Abb. 2).

Die zirkadiane Variation in der Expression von β_2 -Adrenozeptoren unterschied sich bei den 5 unbehandelten Männern, die an Asthma mit nächtlicher Symptomatik litten, nicht von der der gesunden Probanden [6]. Auch bei den Asthmatikern wurden keine signifikanten zirkadianen Variationen der Gleichgewichts-Dissoziationskonstanten nachgewiesen. Zwar stiegen die Mittelwerte in den Nachtstunden an (was einer nachlassenden Affinität der Adrenozeptoren entspricht), doch war die inter-individuelle Streuung sehr groß (Abb. 2). Die Patienten unterschieden sich jedoch von den gesunden Kontrollpersonen durch einen signifikant höheren 24-Stunden-Mittelwert ($K_d = 15,5 \pm 2,7$ pmol/l, 24-Stunden-Mittelwert \pm SE, $n = 35$, $p < 0,0001$; Abb. 2).

Die maximale Atemstromstärke (PEF) zeigte bei den Asthmapatienten eine signifikante zirkadiane Variation mit einem Minimalwert von 17% des 24-Stunden-Mittelwertes um 6.00 Uhr. Diesem Einbruch entsprach zeitlich, aber nicht im Ausmaß das Minimum der β_2 -Adrenozeptordichte [6] und der Gleichgewichts-Dissoziationskonstante.

Diskussion

Bei Gesunden wie bei Asthmatikern kann eine zirkadiane Variation in der Expression und Funktion von β_2 -Adrenozeptoren auf mononukleären Zellen des peripheren Blutes beobachtet werden. Wie an anderer Stelle näher ausgeführt, beruht dieser Prozeß wohl auf einer endogenen Runter- und Wiederauf-Regulation durch die körpereigenen Hormone Adrenalin bzw. Kortisol [5, 8, 9].

Das Minimum der β_2 -Adrenozeptordichte tritt zeitlich zum selben Zeitpunkt auf wie das nächtliche Tief der Lungenfunktion, jedoch spiegelt sich der stärkere Einbruch der Lungenfunktion bei den Asthmatikern nicht in einem entsprechenden Einbruch ihrer Adrenozeptordichte wieder [6]. Die Adrenozeptordichte zeigte bei Gesunden und Patienten ähnliche Werte.

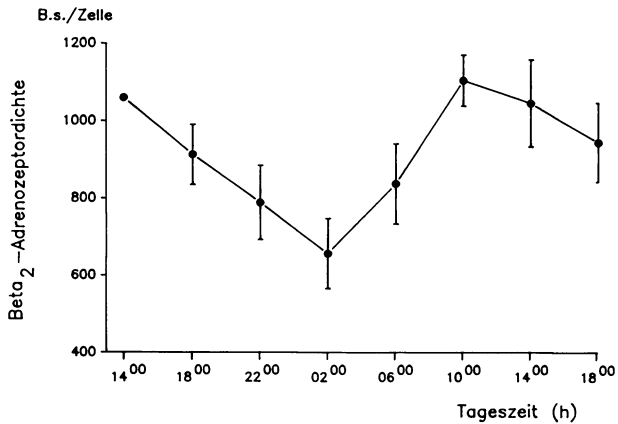


Abb. 1 Zirkadiane Variation der β_2 -Adrenozeptordichte auf peripheren mononukleären Zellen von acht gesunden Männern ($\bar{x} \pm SE$) (B.S./Zelle: Bindungsstellen pro Zelle).

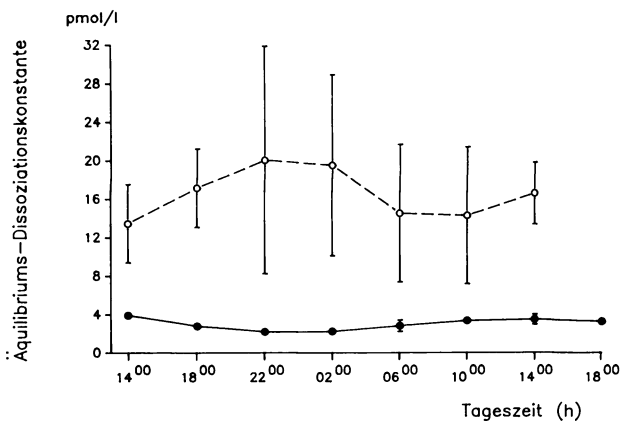


Abb. 2 Zirkadiane Variation der Gleichgewichts-Dissoziationskonstante für die Bindung von ^{125}I -Iodo-Cyanopindolol an β_2 -Adrenozeptoren auf peripheren mononukleären Zellen von acht gesunden Männern (untere Kurve) und fünf männlichen Asthmatikern mit überwiegend nächtlicher Symptomatik (obere Kurve, $\bar{x} \pm SE$). Die höheren Werte der Gleichgewichts-Dissoziationskonstante bei den Asthmatikern ist gleichbedeutend mit einer niedrigeren Affinität der β_2 -Adrenozeptoren. Der Unterschied zwischen Asthmatikern und gesunden Männern ist signifikant ($p < 0,0001$).

Die unbehandelten Asthmatiker unterschieden sich von den gesunden Kontrollpersonen aber durch eine deutlich geringere Affinität der β_2 -Adrenozeptoren. Bei den Patienten ließ außerdem die Affinität der Rezeptoren während der Nachtstunden nach. Dies korrelierte zeitlich auch mit der Verschlechterung der Lungenfunktion, die zirkadianen Unterschiede erreichten allerdings statistisch keine Signifikanz. Die Grenze zwischen Gesunden und Asthmatikern war in der vorliegenden Untersuchung nicht scharf zu erkennen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann daher noch nicht eindeutig angegeben werden, welcher Wert der Gleichgewichts-Dissoziationskonstante als pathologisch anzusehen ist. Die Höhe der Gleichgewichts-Dissoziationskonstante korrelierte auch nur schlecht mit dem klinischen Bild. Es war keineswegs so, daß der Asthmatiker mit der niedrigsten Affinität (höchste Kd) auch subjektiv wie objektiv das schlechteste klinische Bild bot.

Unterschiede zwischen Gesunden und Asthmatikern in der Affinität β -adrenerger Rezeptoren für den Adrenozeptor-Antagonisten $^{125}\text{ICYP}$ sind aber allein schon höchst interessant, weil man bislang bei Rezeptorbindungsstudien mit diesem Liganden immer davon ausging, daß sich die Affinität seiner Bindungsstellen nicht verändern würde.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen sind also beim atopischen Asthma bronchiale Störungen der β_2 -Adrenozeptoren im Sinne der Szentivanyi-Theorie wohl eher in der Affinität der Adrenozeptoren als in ihrer Dichte zu suchen. Die bislang nicht klar zu erkennende Korrelation mit dem klinischen Bild deutet darauf hin, daß die Bestimmung von Affinität und Zahl der β_2 -Adrenozeptoren mit Hilfe des Liganden $^{125}\text{ICYP}$ nicht ausreicht, um die Funktion der β_2 -Adrenozeptoren unter pathologischen Bedingungen ausreichend zu beschreiben. Es bleibt zu klären, wie die Funktion der β_2 -Adrenozeptoren in vivo durch Ligandkonzentration (Adrenalin), Adrenozeptordichte und Affinität bestimmt wird.

Danksagung

Die Autoren möchten ganz herzlich ihren technischen Assistentinnen Christina Lemmermann, Iris Reithmeier, Sybille Kirzinger, Ursula Judenhofer und Ulrike Schwaiger danken, ohne deren Bereitschaft und Zuverlässigkeit diese Untersuchungen nicht hätten durchgeführt werden können. Irgard Langenmayer ist Medizinstudentin. Ein Teil dieser Ergebnisse wurde im Rahmen ihrer Promotionsarbeit erarbeitet. Daten einiger der hier vorgestellten Probanden und Patienten wurden bereits in früheren Arbeiten publiziert [6, 12].

LITERATUR

- [1] Anhäupl T., B. Liebl, J. Remien: Kinetic and equilibrium studies of $(-)^{125}\text{I}$ -iodocyanopindolol binding to β -adrenoceptors on human lymphocytes: evidence for the existence of two classes of binding sites. *J. Rec. Res.* 8, 47–57 (1988).
- [2] Conolly M. E., J. K. Greenacre: The lymphocyte β -adrenoceptor in normal subjects and patients with bronchial asthma. *J. Clin. Invest.* 58, 1307–1316 (1976).
- [3] Cornelissen G., F. Halberg, J. Stebbings, E. Halberg, F. Carandente, B. Hsi: Data acquisition and analysis by computers and pocket calculators. *La Ricerca Clin. Lab.* 10, 333–385 (1980).
- [4] Haen E., F. Halberg: Chronobiologie und Chronopharmakologie – Von der experimentellen Forschung zur praktisch klinischen Anwendung. *Dtsch. Ärzteblatt* 82, 3837–3848 (1985).
- [5] Haen E.: The »peripheral lymphocyte« as clinical model for receptor disturbances: asthmatic diseases. *Bull. Europ. Physiopath. Respir.* 22, 539–541 (1987).
- [6] Haen E., I. Langenmayer, H. Emslander, N. Weber, J. Remien: Circadian variation in the expression of β_2 -adrenoceptor sites in male asthmatic patients. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 5, 175–178 (1988).
- [7] Haen E., I. Langenmayer, H. Emslander, H. Heusinger, M. Hallek, J. Remien: Effect of unequal twice daily theophylline on the circadian variation in the expression of β_2 -adrenoceptor on peripheral mononuclear leucocytes (MNL). *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 5, 171–174 (1988).
- [8] Haen E., T. Lederer, P. Rieber, P. Schleicher, I. Langenmayer, M. Hallek, J. Remien: Does the circadian variation of β_2 -adrenoceptor sites on peripheral-mononuclear leucocytes

- (MNL) reflect the circadian variation of different MNL subsets. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 5, 441–444 (1988).
- [9] *Haen E.*: Chronopharmacology of reversible airways obstruction. Universimed, Frankfurt 1988.
- [10] *Kunkel G., B. Siebert, M. Suermont, R. Spierer, D. Albright*: Circadian variations of β_2 -adrenoceptors with and without theophylline. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 5, 189 (1988) (Abstrakt).
- [11] *Naar R.*: Über die Wirkungen amphiphiler Pharmaka auf die mechanische Belastbarkeit und Verformbarkeit intakter Erythrozyten. Med. Diss., München 1986.
- [12] *Pangerl A., J. Remien, E. Haen*: β -adrenoceptor density on peripheral mononuclear leucocytes depends on the time of day, on season, and on sex. *Ann. Rev. Chronopharmacol.* 3, 331–334 (1986).
- [13] *Reinhardt D., B. Becker, M. Nagel-Hiemke, R. Schiffer, T. Zehmisch*: Influence of beta-receptor-agonists and glucocorticoids on alpha- and beta-adrenoceptors of isolated blood cells from asthmatic children. *Pediatr. Pharmacol.* 3, 293–302 (1983).
- [14] *Scarpace P.J., M.R. Littner, D.P. Tashkin, B.A. Itamar*: Lymphocyte beta-adrenergic refractoriness induced by theophylline of metaproterenol in healthy and asthmatic subjects. *Life Sci.* 31, 1567–1573 (1982).
- [15] *Szentivanyi A.*: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy* 42, 203–232 (1968).
- [16] *Yamaoka K., Y. Tanigawara, T. Nakagawa, T. Uno*: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for Microcomputers. *J. Pharm. Dyn.* 4, 879–885 (1980).

Dr. med. E. Haen
Walther-Straub-Institut
für Pharmakologie und Toxikologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Nußbaumstraße 26
D-8000 München 2