

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang
Goethe-Universität Frankfurt/Main (Leiter: Prof. Dr. J. Meier-Sydow),
Deutschland.

DIE DURCHFÜHRUNG INHALATIVER ANTIGEN-PROVOKATIONSPROBEN MIT HILFE DER GANZKÖRPERPLETHYSMOGRAPHIE

Von

E. GONSIOR, M. KRÜGER & J. MEIER-SYDOW

Trotz der Einführung von in-vitro Verfahren in die Diagnostik des exogen-allergischen Asthma bronchiale ist die inhalative Provokationsprobe nach wie vor unerlässlich zum Nachweis der Aktualität eines Verdachtsantigens (1).

Die in der letzten Jahren erreichten Fortschritte der Lungenfunktionsdiagnostik haben sich auch in der Durchführung von inhalativen Provokationsproben niedergeschlagen. Es steht nunmehr eine Vielzahl von Lungenfunktionsparametern und Beurteilungskriterien zur Verfügung (1, 2, 5, 6, 7, 12, 14, 19, 21, 23).

Die bisher benutzten Verfahren zur inhalativen Antigenprovokationsprobe erschienen uns in zwei Punkten als verbesserungsfähig:

1. Durch Benutzung eines Obstruktionsmasses, das von der Mitarbeit des Patienten unabhängig ist und das so empfindlich ist, dass eine Gefährdung des Patienten durch die Antigenexposition praktisch ausgeschlossen ist.
2. Durch die Benutzung eines gut begründeten Kriteriums zur Beurteilung des Ausfalls einer inhalativen Antigenprovokationsprobe, wobei die Änderung eines Lungenfunktionsparameters eindeutig mit dem klinischen Bild des Asthma bronchiale verknüpft wird.

METHODIK

Antigenapplikation

Das von uns benutzte Verfahren zur inhalativen Antigenprovokationsprobe (10) wurde aus dem von Fuchs u. Mitarb. (7) entwickelten „inhalativen Antigen-Pneumometrie-Test“ entwickelt.

Die Antigen-Inhalation erfolgt hierbei mit Hilfe eines Verneblers, der jeweils zur Inspiration vom Patienten aktiviert wird. Zur Inhalation wird 1 ml Antigenextrakt innerhalb von 10 Minuten verabreicht. Die Antigendosierung erfolgt durch Benutzung unterschiedlicher Extraktverdünnungen. Die applizierte Extraktmenge kann einfach durch Auswiegen des beschickten Verneblerkopfes vor und nach jeder Inhalation ermittelt werden. Während der Inhalation befindet sich der Patient in einer unter Unterdruck stehenden Inhalationskabine, so dass eine Kontamination des Untersuchungsraumes mit Antigennebel vermieden werden kann.

Untersuchungsschritte

Im Verlauf der inhalativen Antigen-Provokationsprobe wird nach Messung des Ausgangswertes zunächst ein Leerversuch mit Inhalation des Lösungsmittels der Antigenextrakte (im allgemeinen Kochsalz-Phenol oder Kochsalz-Merthiolat) durchgeführt. Der Leerversuch dient dazu, eine falsch-positive Reaktion auf den Inhalationsreiz an sich auszuschliessen.

An den Leerversuch schliessen sich eine oder mehrere Inhalationen des Antigenextraktes an. Die Messung des Lungenfunktionsparameters erfolgt jeweils unmittelbar nach Inhalationsende und erneut nach 15 Minuten. Die Untersuchung ist beendet, entweder nach Verabreichung der höchsten zur Verfügung stehenden Extraktkonzentration oder wenn eine offensichtliche Bronchialobstruktion eingetreten ist.

Um 16.00 Uhr des Untersuchungstages (d.h. 6–7 Stunden nach Antigeninhalation) erfolgt eine weitere Lungenfunktionsprüfung zur Aufdeckung einer evtl. Spätreaktion. Obwohl dieser Zeitpunkt nicht mit dem zeitlichen Optimum von Spätreaktionen zusammentrifft, ist im allgemeinen im Routine-

betrieb eine spätere Untersuchung nicht möglich. Wegen der offensichtlichen Bedeutung der Spätreaktion für Prognose und Indikation zur spezifischen Hyposensibilisierung (24) messen wir der Spätreaktion grosse Bedeutung bei.

Bei Auftreten einer behandlungsbedürftigen Obstruktion nach Antigeninhalation oder im Verlauf des Untersuchungstages kann die Inhalation eines Broncholytikums (Fenoterol oder Salbutamol) erfolgen.

Wegen des Einflusses von Broncholyse auf die Erfassung der Spätreaktion ist die Indikation hierfür recht streng zu stellen.

Inhalative Provokationsproben werden von uns ausschliesslich stationär durchgeführt, damit bei Patienten mit Sensibilisierungen gegen häusliche Antigen eine natürliche Exposition während der Untersuchungsdauer vermieden wird. Darüberhinaus erscheint uns ein stationärer Aufenthalt wegen der oftmals starken Spätreaktion als indiziert. Wegen dieser Möglichkeit von Spätreaktionen wird selbstverständlich pro Tag nur mit einem Antigen provoziert.

Im Rahmen der inhalativen Provokationsprobe sind folgender Untersuchungsschritte obligat: Ausgangswert, Wert nach Lösungsmittelinhalation, Wert nach Inhalation der ersten Antigenextraktkonzentration. Folgende Schritte sind fakultativ: zweite bis vierte Antigeninhalation, Broncholyse nach Antigeninhalation, Spätmessung, Broncholyse nach Spätmessung.

Obstruktionsmass

Als Obstruktionsmass benutzen wir den von der Mitarbeit des Patienten unabhängigen, ganzkörperplethysmographisch gemessenen spezifischen Atemwegswiderstand (SR_{aw}). Er errechnet sich aus dem Produkt von Atemwegswiderstand (R_{aw}) und thorakalem Gasvolumen (TGV). Die erste Benutzung eines Ganzkörperplethysmographen bei inhalativen Provokationen wurde von Colldahl u. Mitarb. (4) beschrieben.

Die Untersuchung erfolgt an einem serienmässigen Messplatz (Bodytest, Jäger, Würzburg). Die Einrichtung besteht aus einem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen

Patient W., H., 19 Jahre, ♂

Antigen: Graspollen

Hauttest

Kontrolle: Ø

Histamin: +

Antigen: 1,6

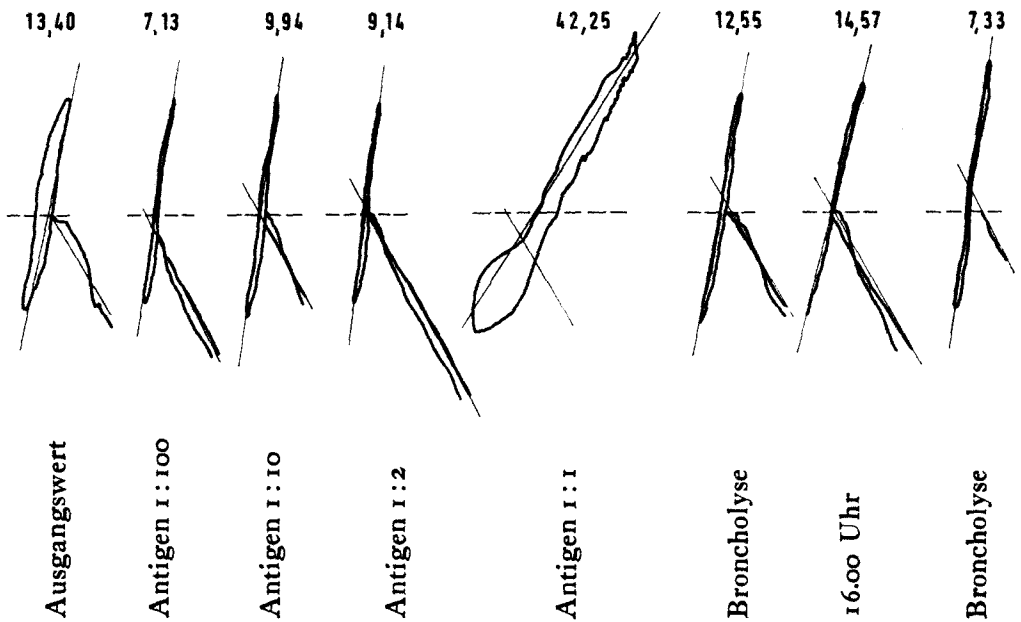


Bild 1.

Plethysmogramme einer inhalativen Antigenprovokationsprobe.

mit den notwendigen Registriereinrichtungen. Die Untersuchung wird nach dem Verfahren von Ulmer & Reif (25) durchgeführt. Die Auswertung der Plethysmogramme erfolgt mit Hilfe eines Digitalrechners, der auch die Beurteilung und Archivierung der Provokationsdaten übernimmt.

DIE BEURTEILUNG INHALATIVER PROVOKATIONSPROBEN

Das Kriterium für den positiven Ausfall: Eine inhalative Provokationsprobe ist dann positiv ausgefallen, wenn es gelungen ist, durch die Antigeninhalation das Krankheitsbild zu reproduzieren. Die Auslösung einer Ruhedyspnoe kann mit der Reproduktion des Krankheitsbildes „Asthma bronchiale“ gleichgesetzt werden.

I-ZAHL: LD12 741 0
NAME:

DATUM: 30. 9.75

ANTIGEN: 30 HAUSSTAUB BENCAR

VERBRAUCH: 4135.

1110 KRATZEN I, HALS, 112 HUSTEN, BEKLEMMUNG, RHINITIS,

MESSWERTE

RAW: ATEMWIDERSTAND TGV: THORAKALES GASVOLUMEN
SRAW: SPEZIF. ATEMWIDERSTAND SGAW: SPEZ. CONDUCTANCE

	A	B	SRAW	RAW	SGAW	TGV
AUSGANGSWERT						
1. MESSUNG:	81,0	52,5	9,14	1,725	0,109	5,297
2. MESSUNG:	81,0	53,0	9,16	1,763	0,109	5,198
3. MESSUNG:	81,0	52,0	9,11	1,688	0,110	5,396
LOESUNGSMITTELINHALATION						
1. MESSUNG:	80,0	51,5	10,33	1,879	0,097	5,497
2. MESSUNG:	81,0	52,0	9,11	1,688	0,110	5,396
3. MESSUNG:	80,0	52,5	10,39	1,961	0,096	5,297
1. ANTIGENVERDUENNUNG (1:10)						
1. MESSUNG:	79,0	52,0	11,62	2,153	0,086	5,396
2. MESSUNG:	79,0	53,0	11,67	2,245	0,086	5,198
3. MESSUNG:	79,0	52,5	11,64	2,199	0,086	5,297
2. ANTIGENVERDUENNUNG (1:2)						
1. MESSUNG:	65,0	49,5	30,49	5,154	0,033	5,916
2. MESSUNG:	64,0	49,0	31,97	5,307	0,031	6,024
3. MESSUNG:	65,0	49,0	30,47	5,058	0,033	6,024
BRONCHOLYSE						
1. MESSUNG:	79,0	51,0	11,56	2,064	0,087	5,600
2. MESSUNG:	80,0	51,5	10,33	1,879	0,097	5,497
3. MESSUNG:	80,0	51,0	10,30	1,839	0,097	5,600
SPAETMESSUNG						
1. MESSUNG:	80,0	53,5	10,44	2,047	0,096	5,101
2. MESSUNG:	80,0	54,0	10,47	2,091	0,096	5,006
3. MESSUNG:	81,0	54,0	9,22	1,842	0,108	5,006

Bild 2.

Messwerte einer inhalativen Antigenprovokationprobe.

Diese Ruhedyspnoe kann entweder bis zu 2 Stunden nach Antigeninhalation als "Sofortreaktion" oder mit einer Verzögerung von 2–18 Stunden als „Spätreaktion“ auftreten. Nach den Untersuchungen von Meier-Sydow u. Mitarb. (17, 18) kann davon ausgegangen werden, dass Ruhedyspnoe dann vorliegt, wenn der spezifische Atemwegswiderstand den Wert von $20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ überschritten hat. Für Fälle, in denen bereits vor Untersuchung ein pathologischer Ausgangswert vorliegt ($> 10 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$) wird zusätzlich ein Anstieg von mehr als 50 Prozent gegenüber dem Vergleichswert gefordert (s.u.). Eine signifikante Mittelwertsdifferenz auf dem 5 Prozent Niveau ist gleichfalls Bedingung. Als Vergleichswert für die Beurteilung der Sofortreaktion wird der Messwert nach Lösungsmittelinhalation benutzt, als Vergleichswert für die Beurteilung der Spätreaktion der Ausgangswert. Dies ist darin begründet, dass zum Zeitpunkt der Spätmessung im Gegensatz zum Zeitpunkt nach Antigeninhalation keinerlei Inhalationseffekte mehr zu erwarten sind.

Es sind somit folgende Schritte zur Beurteilung eines Untersuchungsschrittes notwendig:

Anstieg gegenüber dem Vergleichswert?

(Mittelwert-Differenz signifikant?)

Messwertdifferenz 50 Prozent?

Dyspnoeschwelle von $20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ überschritten?

Die statistische Prüfung, ob eine signifikante Mittelwertdifferenz vorliegt, kann bei der im allgemeinen guten Reproduzierbarkeit der plethysmographischen Messungen unter Umständen entfallen.

Die Beurteilung von Sonderfällen

Liegt vor inhalativer Provokation ein stark erhöhter Ausgangswert des spezifischen Atemwegswiderstandes vor ($> 20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$), so kann das Auftreten einer Spätreaktion nicht mehr mit hinlänglicher Sicherheit beurteilt werden, da in diesen Fällen häufig erhöhte Messwerte am Nachmittag auftreten (24). Sind unter dieser Bedingung an sich die Krite-

rien für die Beurteilung „Spätreaktion positiv“ erfüllt, so darf die Beurteilung dennoch lediglich lauten: „Spätreaktion nicht sicher zu verwerten“.

Kommt es nach Inhalation des Lösungsmittel zu einer Erhöhung des spezifischen Atemwegswiderstandes (z.B. mehr als 50 Prozent), so kann bei nachfolgenden Antigeninhalationen nicht mehr der Antigeneffekt von einem unspezifischen Inhalationseffekt abgetrennt werden. In diesem Falle muss die Beurteilung einer ansonsten positiven Sofortreaktion lauten: „Sofortreaktion nicht sicher zu verwerten“. Das 50 Prozent-Kriterium wurde von uns in Übereinstimmung mit anderen Autoren (22) gewählt, da es einer positiven Sofortreaktion recht nahe kommt, ohne dass allerdings das Überschreiten der Dyspnoeschwelle in diesem Falle berücksichtigt wird.

Bei Patienten mit sehr kurzer Krankheitsdauer manifestiert sich die Erkrankung häufig nicht in einem echten Asthma bronchiale mit Ruhedyspnoe, sondern lediglich mit trockenem Reizhusten und Oppressionsgefühl. Auch dieses Krankheitsbild lässt sich inhalativ provozieren (9). Für diese Patienten ist es typisch, dass der spezifische Atemwegswiderstand nicht die Dyspnoeschwelle von $20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ erreicht, sondern von normalem Ausgangswert nur auf Werte von 15–19 $\text{cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ ansteigt (15). Bei Vorliegen der übrigen für den positiven Ausfall einer inhalativen Provokationsprobe geforderten Kriterien, ist ein solcher Reaktionsausfall in der Sofortreaktion als „fraglich positiv“ zu bewerten, auch wenn die Dyspnoeschwelle nicht erreicht wurde.

Klinische Beurteilung durch den Untersucher

Das bisher angegebene Beurteilungsverfahren für inhalative Provokationen kann maschinell durch einen Digitalrechner ausgeführt werden. Es muss jedoch betont werden, dass auch bei noch so sorgfältiger Festlegung der Beurteilungskriterien jederzeit die Möglichkeit bestehen muss, von Hand in diese automatische Beurteilung einzugreifen. Dies ist z.B. der Fall, wenn durch die Antigen-Inhalation lediglich Symptome von seiten der Nase ausgelöst wurden oder wenn die bronchiale

I-ZAHL: LD12 741 0
NAME:

DATUM: 30. 9. 75

ANTIGEN: 30 HAUSSTAUB BENCAR

VERBRAUCH: 4135.

1810 KRATZEN I. HALS, 182 HUSTEN, BEKLEMMUNG, RHINITIS,

SPEZIF. ATEMWEGSWIDERSTAND VOR PROVOKATION	9,14 EINH.
SPEZIF. ATEMWEGSWIDERSTAND NACH LOESUNGSMITTEL	9,94 EINH.
SPEZIF. ATEMWEGSWIDERSTAND NACH ANTIGEN	30,98 EINH.
SPEZIF. ATEMWEGSWIDERSTAND DER SPAETMESSUNG	10,04 EINH.

SOFORTREAKTION P O S I T I V
SPAETREAKTION N E G A T I V

***** INHALATIVE PROVOKATION P O S I T I V *****

1--..--1:STICHPROBENBEREICH, X MITTELWERT

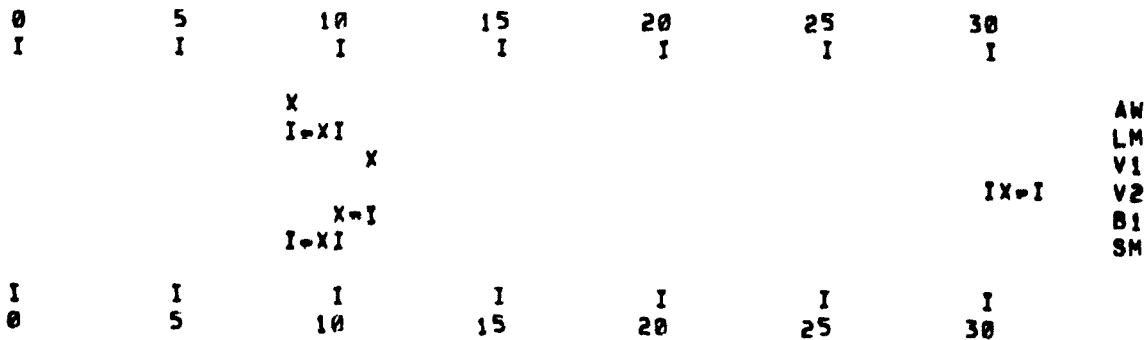


Abb. 3.

Beurteilung einer inhalativen Antigen-Provokationsprobe.

Reaktion so schwer war, dass keine plethysmographische Messung mehr möglich war. Für Spätreaktionen, die häufig in der Nacht auftreten, in der eine Lungenfunktionsprüfung unmöglich ist, muss gleichfalls eine klinische Beurteilung möglich sein. Da sich in einigen Fällen Spätreaktionen nicht von der spontanen circadianen Schwankung des Atemwegswiderstandes abgrenzen lassen, muss es möglich sein, eine automatische Positiv-Beurteilung der Spätreaktion durch einen entsprechenden Kommentar des Untersuchers zu unterdrücken.

TABELLE 1
Auswertung inhalativer Antigen-Provokationsproben.

Parameter	Kriterium	Falsch positiv	Falsch negativ	Summe
R_{aw}	DS	7	3	10
	+ 50 %	3	5	8
	+ 100 %	2	12	14
G_{aw}	— 40 %	4	8	12
SR_{aw}	+ 50 %	5	4	9
	+ 100 %	2	13	15
VC	— 10 %	6	12	18
	— 15 %	2	20	22
	— 20 %	0	26	26
$FEV_{1.0}$	— 10 %	12	9	21
	— 15 %	4	10	14
	— 20 %	3	15	18
PFR	— 10 %	28	12	40
	— 15 %	15	12	27
	— 20 %	7	16	23

DS = Dyspnoeschwelle (5 cmH₂O/(l/sec)).

Ergebnisse verschiedener Verfahren im Vergleich zur Beurteilung nach Gonsior u. Mitarb. (n = 95).

VERGLEICHENDE BEURTEILUNG DER UNTERSCHIEDLICHEN UNTERSUCHUNGSVERFAHREN

Obstruktionsmasse: Tabelle 1 zeigt die vergleichende Auswertung inhalativer Antigenprovokationsproben mit dem hier angegebenen Verfahren und konventionellen spirometrischen und pneumotachographischen Untersuchungsmethoden. Wird ein 50 Prozentigen Anstieg des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) als Beurteilungskriterium benutzt, so kommt es zu abweichenden Reaktionen, die sich etwa zu gleichen Teilen in falsch-positive und falsch-negative unterteilen. Im allgemeinen können diese abweichenden Ergebnisse durch solche Provokationsproben erklärt werden, bei denen ausgehend von einem relativ hohen Ausgangswert nur geringgradig provoziert wurde, gerade bis zum Überschreiten der Dyspnoeschwelle (11).

Bei Benutzung eines 100prozentigen Anstieges des Atemwegswiderstandes (13) und des spezifischen Atemwegswiderstandes kommt es zu einem deutlichen Überwiegen der falsch-negativen Ergebnisse.

Die Resultate für die spezifische Leitfähigkeit (SG_{aw}) mit einem 40prozentigen Abfall als Beurteilungskriterium (3, 8) entsprechen im wesentlichen denen für den spezifischen Atemwegswiderstand mit einem 50prozentigen Anstieg als Kriterium.

Für die Vitalkapazität ergibt sich für alle betrachteten Beurteilungskriterien (Abfall von 10 Prozent, 15 Prozent und 20 Prozent) ein starkes Überwiegen falsch-negativer Beurteilungen.

Die Beurteilung mit Hilfe der Sekundenkapazität ($FEV_{1.0}$) bringt die niedrigsten Fehlersummen für alle Methoden mit forcierter Expiration mit sich. Während das 10prozent-Kriterium die höchste Empfindlichkeit aufzuweisen scheint, ergibt die gleichzeitige Betrachtung der falsch-positiven Reaktionen die Überlegenheit des 15prozent-Kriteriums. Darüberhinaus liess sich an unseren Patienten zeigen, dass die Benutzung eines 10prozentigen Abfalls der Sekundenkapazität häufige falsch-positive Reaktionen auf Lösungsmittel mit sich bringt.

Der grösste expiratorische Fluss (PFR) weist die grösste Fehlerhäufigkeit aller untersuchten Parameter auf. Obwohl eine gute Korrelation mit der Sekundenkapazität errechnet werden konnte, ist die häufig falsch-negative Beurteilung von Provokationsproben auffällig. Innerhalb der betrachteten Beurteilungsverfahren mit Hilfe des grössten expiratorischen Flusses erscheint das 15prozent-Kriterium als am besten geeignet.

SCHLUSSBEURTEILUNG

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Benutzung des spezifischen Atemwegswiderstandes durch die Empfindlichkeit des Funktionsparameters und die Möglichkeit der

Lungenfunktionprüfung bei Ruheatmung Vorteile gegenüber Verfahren mit forcierten Atemmanövern mit sich bringt. Das Auftreten eines spirometrieinduzierten Asthma kann bei plethysmographischen Verfahren ausgeschlossen werden.

Das von uns benutzte Beurteilungskriterium – nämlich ein Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstandes über die Dyspnoeschwelle von $20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ hinaus – hat sich bewährt. Bei spirometrischer Obstruktionsmessung erscheint als Funktionsparameter allein die Sekundenkapazität ($\text{FEV}_{1.0}$) als geeignet. Ein 15prozentiger Abfall sollte als Beurteilungskriterium benutzt werden. Die methodisch wesentlich einfachere Bestimmung der Peak flow rate (Pneumometerwert) kann die Nachteile dieses Parameters – nämlich seine Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten – nicht aufwiegen (16).

ZUSAMMENFASSUNG

In der Diagnostik des exogen-allergischen Asthma bronchiale dient die inhalative Provokationsprobe zur Reproduktion des Krankheitsbildes. Zum Nachweis der hierbei induzierten Bronchialobstruktion ist der ganzkörperplethysmographisch gemessene spezifische Atemwegswiderstand den spirometrischen Obstruktionsmassen aufgrund seiner Empfindlichkeit und der Unabhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten überlegen. Als Kriterium für den positiven Ausfall einer Provokationsprobe kann der Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstandes auf Werte von mehr als $20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ benutzt werden. Im Gegensatz zu Untersuchungen mit forcierten Atemmanövern können bei diesem Verfahren falsch-positive Ergebnisse durch die Auslösung eines spirometrieinduzierten Asthma ausgeschlossen werden. Eine automatische Beurteilung und Befundschreibung durch eine Datenverarbeitungsanlage ist möglich.

SUMMARY

Bronchial provocation tests are performed in order to reproduce the symptoms of extrinsic bronchial asthma. The bronchial obstruction induced hereby can be demonstrated by plethysmographic measurement of specific airway resistance, which is superior to spirometric parameters with regard to sensitivity and effort independence. A rise of specific airway resistance above $20 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{sec}$ ("dyspnoea threshold") can be used as the criterium of a positive result. In contrast to forced expiratory manoeuvres no spirometry induced asthma can occur. Automatic evaluation by electronic data processing is possible.

DANKSAGUNG

Frau E.-M. Bergmann wird für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Messungen gedankt.

LITERATUR

1. Aas, K. (1975): The bronchial provocation test. Charles C Thomas, Springfield.
2. Assem, E. S. K. & McAllen, M. (1973): Changes in challenge tests following hyposensitization with mite extract. *Clin. Allergy* 3, 161-175.
3. Bruce, C. A., Rosenthal, R. R., Lichtenstein, L. M. & Norman, P. S. (1974): Diagnostic tests in ragweed-allergic asthma. *J. Allergy clin. Immunol.* 53, 230-239.
4. Colldahl, H., Holmgren, A., Pegelow, K.-O. & Svanborg, N. (1964): Variations of airway resistance in provocation tests on asthmatic patients, measured with different methods. *Acta allergol.* 19, 325-335.
5. Debelic, M. (1968): Ein einfacher und registrierbarer inhalativer Provokationstest. *Acta allergol.* 23, 103-123.
6. Ellis, E. F. (1963): Correspondence. *J. Allergy*, 34, 474.
7. Fuchs, E., Gronemeyer, W. & Ivanoff, I. (1956): Zur Diagnostik und Beurteilung einer Gewerbeallergie: Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test zur Ermittlung des aktuellen Antigens bei berufsbedingtem Asthma bronchiale („Drucker-Asthma“). *Dtsch. med. Wschr.* 81, 339-346.
8. Gayraud, P., Orehek, J., Boutin, C. & Charpin, J. (1972): Valeur du test provocation par allergens inhales dans l'asthma. *Acta allergol.* 27, 87.
9. Gonsior, E., Thiel, Cl. & Meier-Sydow, J. (1973): Die Diagnostik des beginnenden Asthma bronchiale. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 79, 901-903.

10. Gonsior, E., Meier-Sydow, J. & Thiel, Cl. (1974): Die Weiterentwicklung der inhalativen Provokationsprobe durch Benutzung der Ganzkörperplethysmographie. *Z. Immun.-forsch., Suppl., Bd. 1*, 221-227.
11. Gonsior, E., Krüger, M. & Meier-Sydow, J. (1975): Comparison of different methods in bronchial antigen challenge. In: Gauderton, M. A. & Frankland, A. W. (eds.): *Allergy '74. Proceedings of the 9th European Congress of Allergology and Clinical Immunology*, pp. 343-348. Pitman Medical, London.
12. Haydu, S. P., Empey, D. W. & Hughes, T. D. (1974): Inhalation challenge tests in asthma: An assessment of spirometry, maximum expiratory flow and plethysmography in measuring the responses. *Clin. Allergy* 4, 371-378.
13. Hofmann, D. (1973): Pers. Mitteilung.
14. Itkin, I. H. (1967): Bronchial hypersensitivity to mecholyl and histamine in asthma subjects. *J. Allergy* 30, 245.
15. McFadden, E. R. (1975): Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *New Engl. J. Med.* 292, 555-559.
16. Mead, J., Turner, J. M., Macklem, P. T. & Little, J. B. (1967): Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. appl. Physiol.* 22, 95-108.
17. Meier-Sydow, J., Beck, W., Ehrenforth, H. Gonsior, E. & Klinkhardt, U. (1968): Klinischer Schweregrad und Funktionsbefund bei chronischer Bronchitis. In: Bopp, H. u. W. Hertle (Hrsg.): *Chronische Bronchitis*, pp. 199-208. Schattauer, Stuttgart.
18. Meier-Sydow, J., Cegla, U., Dierkesmann, R., Hügel, E., Klinkhardt, U., Triemer, B. & Ziegert, R. (1971): Conditions of deformation of the expiratory flow curve in obstructive lung disease. *Bull. Physio-path. resp.* 7, 525-538.
19. Pegelow, K.-O., Colldahl, H., Riepe, E., Svanborg, N., Sundberg, B. & Werner, M. (1967): Bronchial sensitivity before and during specific hypersensitization. In: Colldahl, H. (ed.): *Inhalation tests. Acta allergol. Suppl. VIII*, 47-56.
20. Pepys, J., Davies, R. J., Breslin, A. B., Hendricks, D. J. & Hutchcroft, B. J. (1974): The effects of inhaled beclomethasone dipropionate (Becotide) and sodium cromoglycate on asthmatic reactions to provocation tests. *Clin. Allergy* 4, 13-24.
21. Popa, V., Teculescu, D., Stanescu, D. & Gavrilescu, N. (1968): The value of inhalation tests in perennial bronchial asthma. *J. Allergy* 42, 130-139.
22. Rosenthal, R. R. (1975): Pers. Mitteilung an K. Aas. Zit. nach: Aas, K.: The bronchial provocation test. Charles C Thomas, Springfield.
23. Tammeling, G. J., Quanjer, Ph. H., Gimeno, F. & Sluiter, H. J. (1973): Assessment of bronchial calibre by spirometry. In: Voorhorst, R., M. Werner & F. Th. M. Spijksma (eds.): *The atopy syndrome and organ-challenge procedures*. pp. 123-129. Fisons, Zeist.

24. Thiel, Cl. (1975): Die Häufigkeit von Sofort- und Spätreaktionen bei inhalativen Antigen-Provokationsproben mit ubiquitären Inhalationsantigenen. Vortrag: XIII. Kongress der dtsh. Ges. Allergie u. Immun.forsch., München.
25. Ulmer, W. T. & Reif, E. (1965): Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege. — Klinische Bedeutung und objektiver Nachweis mit der Ganzkörperplethysmographie. Dtsch. med. Wschr. 90, 1803-1809.

Anschrift der Verfasser:

Dr. E. Gonsior,
 Zentrum der Inneren Medizin
 am Klinikum der Johann
 Wolfgang Goethe-Universität
 Abteilung für Pneumologie
 D-6000 Frankfurt/Main
 Theodor Stern-Kai 7
 Deutschland

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.