

(1985) Pferdeheilkunde 1, 47–54

Zirkadiane Rhythmik von Lungenfunktionsparametern bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen

E. Deegen, P. Stadler und H.-J. Reinhard

Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Vorsteher: Prof. Dr. R. Zeller, Institut für Statistik und Biometrie, Abteilung für Dokumentation

Einleitung

Nach einem Vorschlag des Chronobiologen *Franz Halberg* werden Rhythmen biologischer Prozesse, die eine Periode von ungefähr 24 Stunden aufweisen, als zirkadiane Rhythmen (*circa* = ungefähr, *dies* = Tag) bezeichnet. Dabei können die Grenzen der Periode von unter 20 bis etwa zu 30 Stunden reichen (*Schweiger*, 1984).

Zirkadiane Rhythmen sind sowohl bei Einzellern als auch bei hochentwickelten Lebewesen nachzuweisen. Auch für den Menschen ist eine Reihe solcher Rhythmen bekannt (*Schweiger*, 1984).

In den letzten Jahren wurde beim Menschen eine Tagesrhythmik der Lungenfunktion nachgewiesen (*DeMilas* und *Ulmer*, 1971; *Clark* und *Hetzel*, 1977; *Gaultier et al.*, 1977; *Conolly*, 1979; *Todisco et al.*, 1980; *Suskovic*, 1981; *Barnes et al.*, 1982; *Erban et al.*, 1982).

Die Analyse der Rhythmen von Lungenfunktionsparametern läßt beim Menschen Rückschlüsse auf die Art bzw. die Ursache der Bronchialverschlüsse zu. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode können unter anderem auch Bronchitiker von Asthmatikern weitergehend differenziert werden (*Kerr*, 1973; *Gaultier et al.*, 1977; *Soutar et al.*, 1975; *Conolly*, 1981; *Dawkins* und *Muers*, 1981). Man fand beim Asthmatiker größere Tagesschwankungen der Parameter als beim Bronchitiker.

Veränderungen des klinischen Bildes von Pferden mit chronischer Bronchitis innerhalb von Tagen, Wochen und Monaten und unter verschiedenen Umwelteinflüssen (Haltingsänderung) sind von alters her und auch aus neueren Untersuchungen bekannt (*Kersting*, 1798; *Gerber*, 1973; *Thomson* und *McPherson*, 1984).

Von *Stadler* (1983) wurden bei lungengesunden und lungenkranken Pferden Atemparameter über einen Tagesabschnitt von 12 Stunden untersucht. Je nach Krankheitsbild zeigten die Pferde unterschiedlich starke Schwankungen der Atemparameter. Es ließ sich eine übergeordnete Rhythmik mit endogenem oder exogenem Rhythmusgeber vermuten.

Zusammenfassung

Bei 4 Pferden mit hochgradig chronisch obstruktiver Bronchitis wurden drei Tage lang alle sechs Stunden Lungenfunktionswerte ermittelt.

Es wurden folgende Atemmechanikparameter registriert:

Die dynamische Compliance, die mittlere Atemwegsresistance, die am respiratorischen System geleistete Arbeit, die interpleurale Druckdifferenz, die in- und expiratorische Strömungsgeschwindigkeit, das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz.

Außerdem wurde alle sechs Stunden eine Blutgasanalyse des arteriellen Blutes vorgenommen.

Da eine periodische Schwankung der Lungenfunktionsparameter angenommen wurde, erfolgte die Auswertung mit Hilfe einer periodischen Regressionsanalyse mit einer Periodendauer von 24 Stunden.

Für die Parameter dynamische Compliance, Atemarbeit, mittlere Atemwegsresistance und arterieller Sauerstoffpartialdruck konnte für die Tagesschwankungen im 24-Stunden-Rhythmus im Mittel ein statistisch signifikanter sinusförmiger Verlauf nachgewiesen werden. Die für den Organismus günstigsten Lungenfunktionswerte lagen zwischen 6.00 bis 13.00 Uhr, die ungünstigsten zwischen 18.00 und 1.00 Uhr.

Circadian rhythm in parameters of the lung function in horses with COPD

Parameters of lung function were assessed in 6 hours intervals over a period of 3 days in 4 horses affected by a high-grade COPD.

Following parameters of breathing mechanics were determined: dynamic compliance, mean airway resistance, work of breathing, the difference of interpleural pressure, the in- and expiratory flow rate, the tidal volume, breathing frequency.

Additionally an arterial blood gas analysis was carried out every 6 hours.

Values were calculated with the use of a periodic regression analysis with a 24 hours period supposing a periodic change in parameters of lung function.

Statistical significance could be proved for the mean sinusoid course of circadian variations with a 24 hours interval in the dynamic compliance, work of breathing, mean airway resistance and arterial oxygen pressure.

Those values of lung function, which are best for the organism, were between 6.00 a. m. and 1.00 p. m., and the worst values were between 6.00 p. m. and 1.00 a. m.

Eigene Untersuchungen

Material und Methodik

Es wurden vier hochgradig an chronisch obstruktiver Bronchitis leidende Pferde untersucht. Die Diagnose ergab sich aus dem Vorbericht, der klinischen und endoskopischen Untersuchung sowie der Ermittlung der Blutgaswerte (s. Tab. 1). Außerdem wurde die unspezifische Hyperreagibilität des Bronchialbaumes mittels Histamininhalationsprovokationstest (*Hipt*; *Klein*, 1984) bestimmt (s. Tab. 1). Alle Pferde wiesen entsprechend der Einteilung von *Klein* (1984) eine bronchiale Hyperreagibilität auf.

Ermittlung der Parameter

Mit einer Ösophagusballonsonde (*Müller et al.*, 1983) und der nach *Kreime* (1981) umgebauten Atemmaske mit integriertem Pneumotachographen nach *Fleisch* (1925) registrierten wir die dynamische Compliance der Atemwege ($C_{aw\ dyn}$), die interpleurale Druckdifferenz (ΔP_{pl}), die am respiratorischen System geleistete Arbeit (W_{rs}), die mittlere

Atemwegsresistance (R_{aw}), die in- und expiratorische Strömungsgeschwindigkeit (\dot{V}_i und \dot{V}_e), das Atemzugvolumen (AZV) und die Atemfrequenz pro Minute (AF) (Abb.1). Die dynamische Compliance ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge. Die $C_{aw\ dyn}$ ist definiert als der Quotient aus der Änderung des geatmeten Luftvolumens (ΔV) und der Änderung des interpleuralen Druckes (ΔP_{pl} in cm H₂O).

$$C_{aw\ dyn} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{pl}} \left(\frac{1}{\text{cm H}_2\text{O}} \right)$$

Durch Auftragen von ΔV gegen ΔP_{pl} wurde die Atemschleife von einem x-y-Schreiber gezeichnet. Die Steigung der Atemschleife ist das Maß für die dynamische Compliance (s. Abb. 2).

Auch die Atemarbeit am respiratorischen System (W_{rs}) wird aus der Atemschleife ermittelt. Die Atemarbeit ist definiert als das Produkt aus Druck und Volumen und ergibt sich aus der Fläche innerhalb der Atemschleife. Die W_{rs} wird auf 1 l Zugvolumen standardisiert und in Joule (J) angegeben (s. Abb. 2).

$$W_{rs} = P \cdot V (J)$$

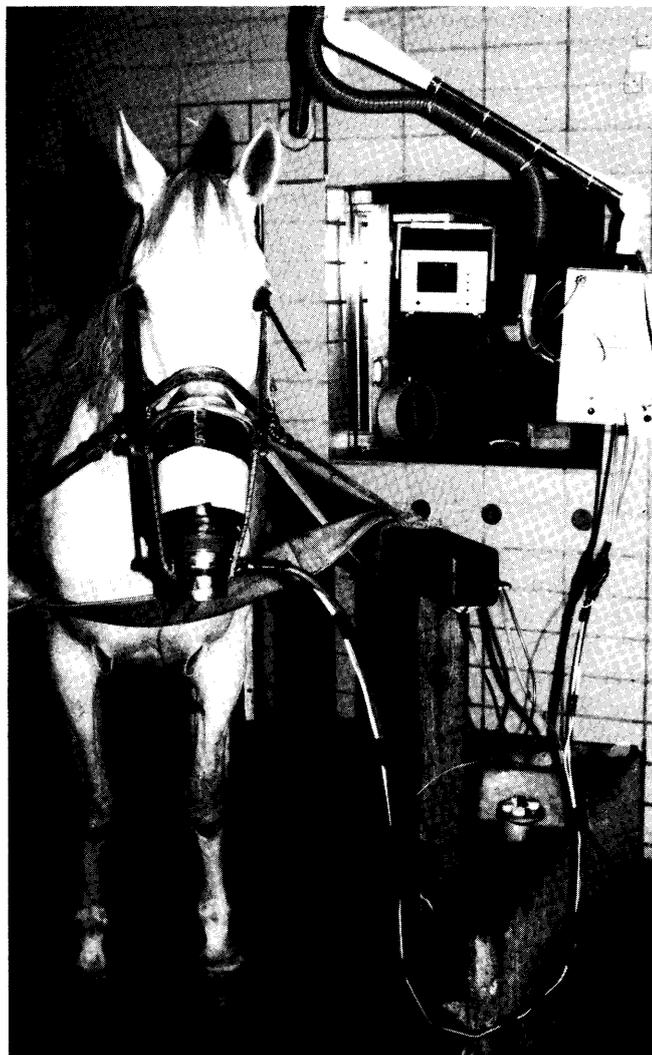


Abb. 1: Pferd im Meßstand

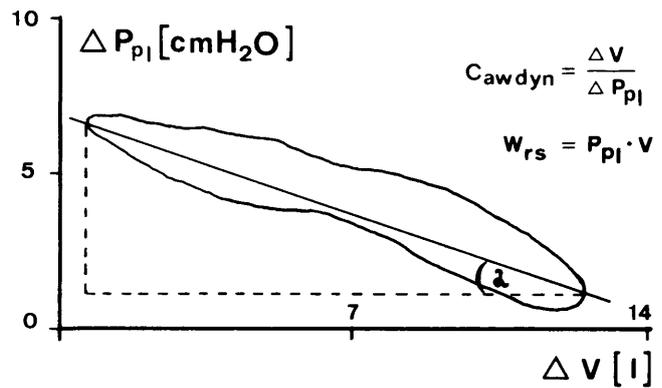


Abb. 2: Berechnungsbeispiel für die $C_{aw\ dyn}$ und die W_{rs}

Die Resistance ist ein Maß für die Strömungswiderstände in den Atemwegen. Sie wird nach der Methode von Frank et al. (1957) als durchschnittliche Resistance aus den Strömungs-Druck- und Volumenkurven bestimmt. Die durchschnittliche Resistance ist definiert als der Quotient der Änderung des Interpleuraldruckes und der Änderung der Strömung in den Atemwegen zu Zeitpunkten gleichen Volumens.

$$R_{aw} = \frac{\Delta P_{pl}}{\Delta \dot{V}} \left(\frac{\text{cm H}_2\text{O}}{\text{l/min}} \right)$$

Die Resistance wurde an Punkten maximalen Flusses ermittelt (s. Abb. 3).

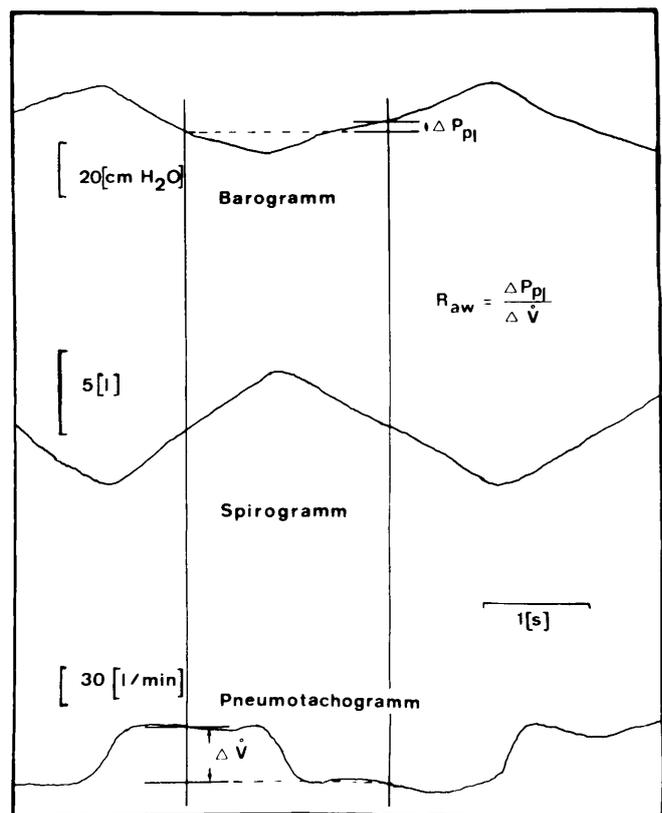


Abb. 3: Berechnungsbeispiel für die R_{aw}

Pferd Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Vorbericht	Ruhe-dyspnoe	Aus-kultation	Per-kussion	Tracheo-broncho-skopie	P _a O ₂ [mmHg] [kPa]		P _a CO ₂ [mmHg] [kPa]		Histamin-inhalationspro-vokations-test PC ₃₅ C _{awdyn} mg/ml HDC
1	Wallach	12	583	COB seit 3 Jahren	ja	o. Lobelin mgr. Rasseln	1,5 handbr. erweitert 1 handbreit überlaut	Septum ggr. geschwollen, zahlr. zähe Flocken u. Beläge	85.7	11.4	41.1	5.5	0.9
2	Wallach	10	589	COB	ja	i. Ruhe hgr. Rasseln u. Giemen	1 handbr. erweitert 2 handbr. überlaut	Flocken u. kl. Sekretseen i. Trachea u. Bronchien	78.6	10.5	43.2	5.8	1.36
3	Stute	12	542	COB seit 2,5 Jahren	nein	i. Ruhe ggr. Rasseln, m. Lobelin hgr. Rasseln	3 Finger erweitert 1,5 handbreit überlaut	siehe Pferd Nr. 2	98.2	13.1	42.4	5.6	6.17
4	Wallach	13	605	COB Husten ggr. NA sero. muk.	ja	i. Ruhe ggr. Rasseln m. Lobelin hgr. Rasseln	2 Finger erweitert. 1 handbreit überlaut	siehe Pferd Nr. 2	85.6	11.4	42.8	5.7	1.29

Tab. 1: Daten und Untersuchungsbefunde des Patientengutes

Die maximalen inspiratorischen und expiratorischen Strömungen (\dot{V}_i und \dot{V}_e) wurden aus den Pneumotachogrammen bestimmt. Mit Hilfe des synchron registrierten Spirogramms läßt sich die Inspirations- von der Expirationsphase deutlich unterscheiden. Der aufsteigende Schenkel gibt die Inspirationsphase, der absteigende die Expirationsphase an (s. Abb. 3). Mit Hilfe der Ösophagusballonsonde wurde aus dem Mediastinalraum die interpleurale Druckschwankung aufgenommen. Die interpleurale Druckdifferenz zwischen Expirationsdruck und Inspirationsdruck wurde aus dem Barogramm (s. Abb. 3) ermittelt.

Nach Stadler (1983) verhalten sich die wichtigsten Atemmechanikparameter folgendermaßen: Mit zunehmendem Krankheitsgrad fällt die Compliance, weil die Dehnbarkeit der Lunge abnimmt. Die Resistance, die interpleurale Druckdifferenz und die Atemarbeit steigen mit zunehmen-

dem Krankheitsgrad, weil die atemwegeinengenden Prozesse zunehmen.

Versuchsablauf

Die Messungen erfolgten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Abständen von sechs Stunden. Für den Rhythmus wurde eine Periodendauer von 24 h angenommen und der Verlauf der Parameter über insgesamt 72 h verfolgt. Gemessen wurde um 2.00, 8.00, 14.00 und 20.00 Uhr. Zu diesen Zeitpunkten wurde auch arterielles Blut aus der Arteria carotis externa entnommen und daraus der Sauerstoffpartialdruck und Kohlendioxidpartialdruck ermittelt.

Die biometrische Auswertung erfolgte nach einem varianzanalytischen Modell, in dem eine periodische Regression von 24 Stunden berücksichtigt wurde. Eine ausführliche Beschreibung dieser Methode erfolgte bei Stadler et al. (1984).

Ergebnisse

Die Parameter $C_{aw\ dyn}$, W_{rs} , R_{aw} , ΔP und P_aO_2 zeigten von der Tageszeit abhängige sinusförmige Schwankungen mit reproduzierbaren Minima und Maxima. Für diese Parameter konnte ein statistisch signifikanter sinusförmiger Verlauf im 24-h-Rhythmus festgestellt werden (s. Tab. 2, Abb. 4 a und b). Für die Parameter AF und P_aCO_2 wurde zwar eine Rhythmik ermittelt, sie war aber von Tier zu Tier unterschiedlich (s. Tab. 3).

Parameter		a ₀	A	Θ [h]
C _{awdyn}	[l/cmH ₂ O]	0.60	0.23	10.4
R _{aw}	[$\frac{cmH_2O}{l/min}$]	0.11	0.024	20.1
W _{rs}	[J]	0.72	0.17	22.2
ΔP	[cmH ₂ O]	18.	6.1	22.9
P _a O ₂	[mmHg]	87.	5.2	12.0

Tab. 2: Der Mittelwert (a₀), die Amplitude (A) der Tagesschwankung und die Akrophase (Θ) für die einzelnen Parameter. (Mittel aus vier Pferden)

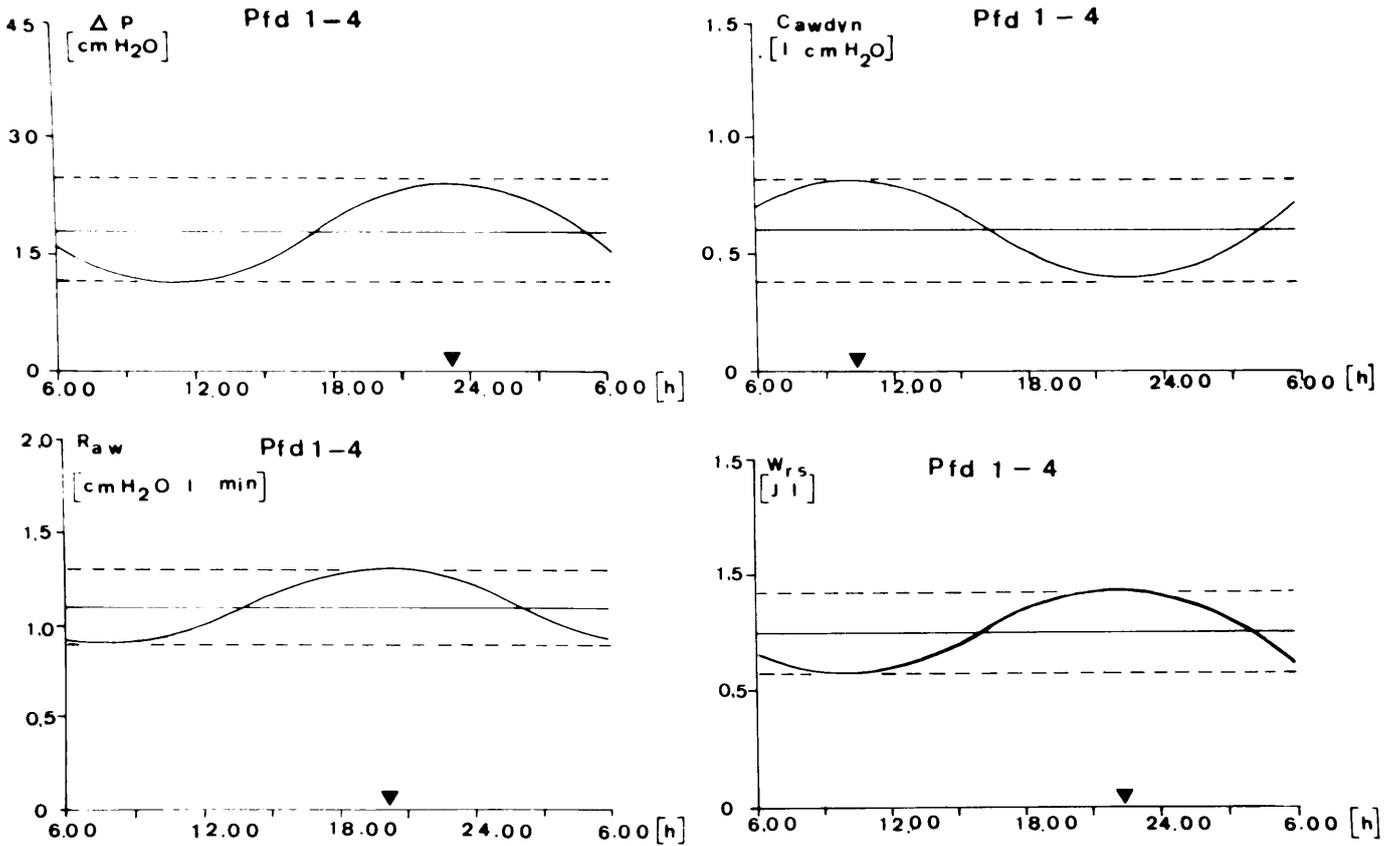
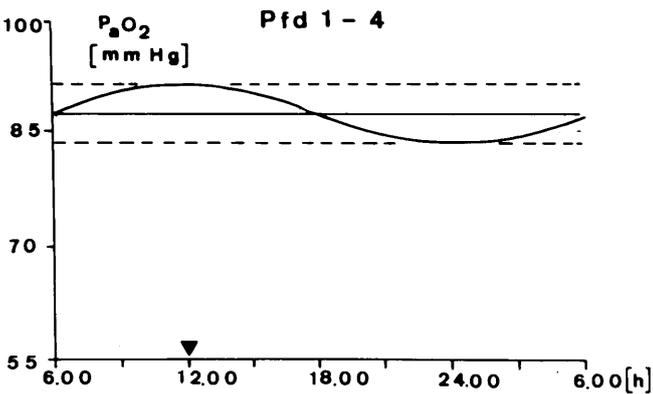


Abb. 4a u. 4b: Tagesrhythmik und Akrophasen (▼) der Mittelwerte für die interpleurale Druckdifferenz (ΔP), die dynamische Compliance ($C_{aw\ dyn}$), die Atemwegsresistance (R_{aw}), die Atemarbeit (W_{rs}) und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2)



Die Variation der einzelnen Parameter setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen (s. Tab. 4). Eine Varianzkomponente wird durch die verschiedenen Pferde verursacht (σ^2 -Pferd), eine andere beschreibt die Varianz an den verschiedenen Tagen (σ^2 -Zeit). Die Tagesschwankung wird durch die Varianzkomponente $\alpha^2 + \beta^2$ geschätzt. Die Varianzkomponente $\alpha^2 + \beta^2$ beschreibt die Wechselwirkung zwischen den Pferden und der Tagesschwankung und hat für die Parameter AF und P_aCO_2 Bedeutung (s. Tab. 3). Der Versuchsfehler wird mit Hilfe von σ^2 beschrieben. Die für den Organismus günstigsten Lungenfunktionswerte wurden in der ersten Tageshälfte zwischen 6.00 und

13.00 Uhr erreicht (s. Abb. 5), während die ungünstigsten Werte zwischen 18.00 und 1.00 Uhr auftraten.

In der Abbildung 6 werden die Verläufe der Kurven der dynamischen Compliance im 24-h-Rhythmus demonstriert. Es wird deutlich, daß Pferde mit einer niedrigen $C_{aw\ dyn}$ (z. B. Pferd Nr. 2) eine geringere Tagesschwankung dieses Parameters zeigen als Pferde mit einem hohen Tagesmittelwert (z. B. Pferd Nr. 3). Aus diesem Grunde wurde bei der Auswertung mit dem Logarithmus von $C_{aw\ dyn}$ gearbeitet (s. auch Stadler et al., 1984).

Ähnlich wie für die dynamische Compliance lassen sich die günstigsten (niedrigsten), für eine große Ventilation notwendigen Druckdifferenzen vormittags zwischen 7.00 und 13.00 Uhr ermitteln (s. Abb. 4a, 4b, 5 und Tab. 2).

Die optimalen (niedrigsten) Resistance- und Atemarbeitswerte liegen zwischen 6.00 und 14 Uhr, also ebenfalls in der ersten Tageshälfte, d. h., daß die höchsten Strömungs-

Pferd	AF [1/min]			P_aCO_2 [mmHg]		
	a_o	A	Θ [h]	a_o	A	Θ [h]
1	12.	0.37	0.	41.	0.37	16.
2	19.	2.9	23.	43.	1.1	0.
3	20.	7.3	5.	42.	2.1	12.
4	14.	2.0	5.	43.	2.2	10.

Tab. 3: Die Mittelwerte (a_o), die Amplituden (A) der Tagesrhythmik und die Akrophasen (Θ) sind für die Atemfrequenz und den arteriellen CO_2 -Partialdruck bei den untersuchten Pferden unterschiedlich.

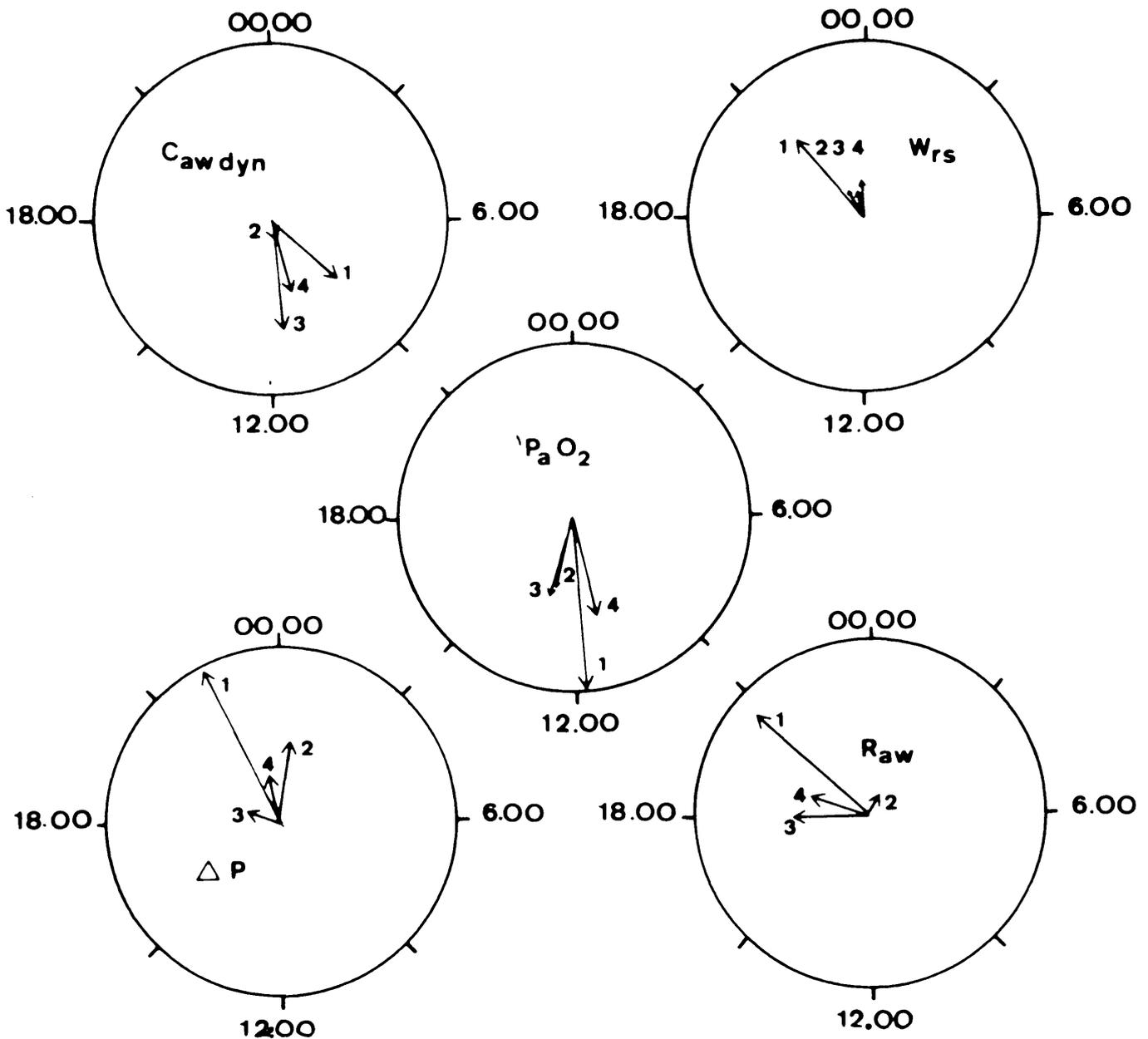


Abb. 5: Akrophasen (Pfeile) und relative Amplituden (Länge der Pfeile) der einzelnen Patienten für C_{awdyn} , W_{rs} , P_aO_2 , ΔP und R_{aw}

widerstände in den Nachtstunden zwischen 18.00 und 2.00 Uhr anzutreffen sind (s. Abb. 4a, 4b, 5).

Die höchsten arteriellen Sauerstoffdruckwerte fanden wir zwischen 11.00 und 13.00 Uhr (s. Abb. 4a, 4b, 5). Es fällt auf, daß die günstigsten Sauerstoffwerte gegenüber den optimalen Compliancewerten und minimalen Atemarbeitswerten 1 bis 2 Stunden später anzutreffen sind.

Für die Parameter, inspiratorische und expiratorische Strömungsgeschwindigkeit und Atemzugvolumen konnte kein statistisch signifikanter sinusförmiger Verlauf im 24-h-Rhythmus festgestellt werden.

Diskussion

Es wurden 10 Atemparameter vier chronisch lungenkranker Pferde drei Tage lang alle sechs Stunden auf das Vor-

handensein einer zirkadianen Rhythmik untersucht. Wegen des großen meßtechnischen Aufwandes und der Schwierigkeit, Patienten zu finden, die an eine so langwierige Untersuchung ohne psychische Alterationen adaptiert werden konnten, mußte die Untersuchung auf diese vier Pferde begrenzt werden. Die von Stadler (1983) festgestellten Schwankungen wurden erneut bestätigt. Allerdings unterschieden sich die Verläufe und Amplituden der von uns über 24 Stunden ermittelten Kurven von denen, die von Stadler (1983) über 12 Stunden verfolgt wurden. Insbesondere wurden innerhalb der 24-h-Messungen mehr als doppelt so große Schwankungen bei der Compliance und Resistance ermittelt, obwohl in der oben genannten Studie noch nicht mit der periodischen Regressionsanalyse ausgewertet wurde. Die Amplitude war dort definiert als Differenz zwischen Tageshöchst- und Tagestiefwert, wie es

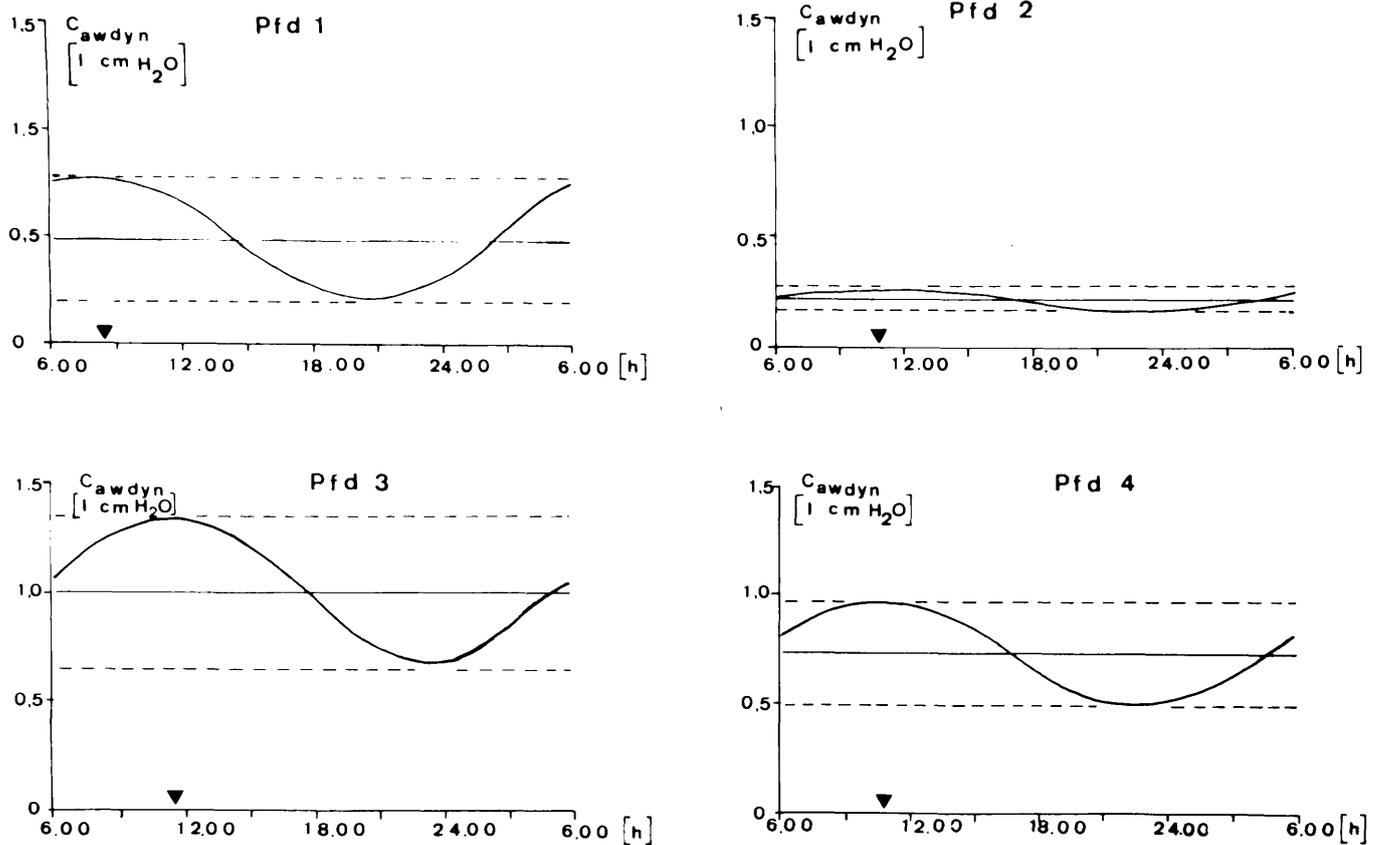


Abb. 6: Tagesschwankungen und Akrophasen der dynamischen Compliance der vier Patienten

Conolly (1979) für den Menschen beschrieben hat. Wäre in der hier vorliegenden Studie ebenfalls nach Conolly (1979) ausgewertet worden, so hätten wir noch wesentlich größere Schwankungen registriert.

Der Arbeit von Stadler (1983) lag außerdem hauptsächlich eine transversale Untersuchungsmethode (d. h. viele Probanden, eine einzige Meßperiode) zugrunde. In der vorliegenden Arbeit wurde die longitudinale Meßanordnung (d. h. wenig Probanden, mehrere Meßperioden) mit der transversalen gemischt, um auch eine Vorstellung der intraindividuellen Schwankung während mehrerer Meßperioden zu erhalten.

Diese intraindividuellen Schwankungen sind in Tabelle 4 durch die Komponenten $\alpha^2 + \beta^2$ und σ^2 -Zeit wiedergegeben, während die restlichen Komponenten in dieser Tabelle die Unterschiede zwischen den Pferden bzw. Wechselwirkungen darstellen.

Eine Betrachtung der Varianzkomponenten in Tabelle 4 ergibt weitere Zusammenhänge.

Aus der deutlich niedrigeren Varianz an den verschiedenen Untersuchungstagen im Vergleich zur Varianz der Tagesschwankungen kann entnommen werden, daß die individuelle Tagesschwankung der einzelnen Parameter an unterschiedlichen Tagen ziemlich stabil ist.

Allerdings sind interindividuelle Variationen, ausgenommen bei der W_{rs} , immer größer als die Tagesschwankung (der Wert σ^2 -Pferd ist größer als der Wert $\alpha^2 + \beta^2$, Tab. 4). Die Ermittlung einer allgemeingültigen Tagesrhythmik

würde also bei einer Berechnung aufgrund von Einzeluntersuchungen vieler Pferde kaum zu Erfolg führen.

Vergleicht man die Varianz des Versuchsfehlers σ^2 mit der der Tagesschwankung ($\alpha^2 + \beta^2$), so ergibt sich, daß nur bei der Atemarbeit (W_{rs}) die Schwankung infolge der Tagesrhythmik größer als der Versuchsfehler ist. Bei den anderen Parametern liegt die Varianz des Versuchsfehlers etwa im gleichen Bereich wie die der Tagesrhythmik.

Die von uns innerhalb der Tagesrhythmik ermittelten Akrophasen (Zeitpunkte der größten Amplituden) lagen übrigens in demselben Tagesabschnitt wie die für Menschen mit Asthma ermittelten Werte. Auch dort wurden die günstigsten Lungenfunktionswerte tagsüber und die schlechtesten nachts bzw. frühmorgens nachgewiesen. Cochrane und Clark (1975) berichteten auch über 19 Todesfälle im Status asthmaticus, von denen 13 zwischen 1.00 und 8.00 Uhr registriert wurden. Die Tatsache, daß auch von uns die ungünstigsten Werte der Lungenfunktionsparameter nachts gefunden wurden, weist darauf hin, daß bei Pferden mit chronischer Bronchitis nachts sehr viel stärkere Bronchokonstrictionen vorliegen als tagsüber.

Die Ursachen der zirkadianen Rhythmik biologischer Prozesse sind bisher noch nicht völlig geklärt (Schweiger, 1984). Allerdings steht fest, daß zirkadiane Rhythmen genetisch fixiert sind und somit vererbt werden (Reinberg und Gervais, 1972; Schweiger, 1984).

Zusätzlich können exogene und endogene Reizgeber den Rhythmus beeinflussen. Zu den exogenen Stimuli, die von

Varianzkomponenten

Parameter	σ^2 -Pferd	$\alpha^2 + \beta^2$	σ^2 -Zeit	$\alpha^2_* + \beta^2_*$	σ^2
C_{awdyn} [l/cmH ₂ O]	0.110	0.0195	0.0141	0.00818	0.0339
ΔP [cmH ₂ O]	101.	14.8741	-0.0752	6.40202	49.8
W_{rs} [J]	0.126	0.118878	0.0000503	0.00103	0.0454
R_{aw} [cmH ₂ O/l/min]	$1.17 \cdot 10^{-3}$	$0.1930 \cdot 10^{-3}$	$0.0961 \cdot 10^{-3}$	$0.1293 \cdot 10^{-3}$	$0.978 \cdot 10^{-3}$
P_aO_2 [mmHg]	65.0	12.2886	2.09	-1.79637	31.6
P_aCO_2 [mmHg]	0.701	0.01777	-0.0518	1.05596	1.59
AF [AZ/min]	11.6	1.1224	2.60	4.27193	13.9
AZV [l/AZ]	0.181	0.1559	-0.179	-0.07483	1.43
\dot{V}_i [l/min]	43.6	-2.19211	-1.73	7.06138	60.1
\dot{V}_e [l/min]	41.0	4.11778	10.1	11.9944	99.6

σ^2 -Pferd : Varianz Pferde

$\alpha^2 + \beta^2$: Varianz Tagesschwankung

σ^2 -Zeit : Varianz an verschiedenen Tagen

$\alpha^2_* + \beta^2_*$: Varianz Wechselwirkung zwischen Pferden und Tagesschwankung

σ^2 : Varianz Versuchsfehler

Tab. 4: Die Schätzung der Varianzkomponenten für die verschiedenen Varianzursachen

Aschoff (1978) auch als Synchronisatoren bezeichnet werden, gehören Tag- und Nachtwechsel, Hitze und Kälte, Ruhe und Lärm und andere. Außerdem sind aber auch endogene Synchronisatoren wie z. B. funktionelle Abläufe in der Hypophyse und im Nebennierenmark wirksam.

Beim Menschen mit Asthma bronchiale wurden enge Zusammenhänge zwischen den Tagesrhythmen der Lungenfunktionsparameter einerseits und den Rhythmen der Katecholamin- und Kortisolspiegel im Blut und Urin andererseits nachgewiesen (Soutar et al., 1975; Todisco et al., 1981; Reinberg, 1963).

Auch beim Pferd wurde ein zirkadianer, sinusförmiger Rhythmus für Kortisol im Serum ermittelt, mit Höchstwerten zwischen 6.00 bis 10.00 Uhr (Zolovick et al., 1966; Hoffsis, 1970; Bottoms et al., 1972).

Beim Pferd scheint ebenso wie beim Menschen ein Zusammenhang zwischen den zirkadianen Rhythmen des Kortisols und dem der Lungenfunktionsparameter zu bestehen, denn die besten von uns ermittelten Lungenfunktions-Tageswerte liegen in dem Zeitraum der höchsten Kortisolwerte (s. o.).

Ein weiterer endogener Einfluß auf die Schwankung der Lungenfunktionswerte geht vom vegetativen Nervensystem aus.

Es ist allgemein bekannt, daß tagsüber der Sympathikustonus vorherrscht, während nachts der Vagustonus überwiegt.

Von einer sympatho-adrenergen Reaktion ist eine Bronchialerweiterung zu erwarten, während eine Parasympathikus-Erregung (Azetylcholinfreisetzung) eine Engstellung der bronchialen Lumina zur Folge hat.

Dennoch ist bei gesunden Menschen (und wahrscheinlich auch bei lungengesunden Pferden) eine zirkadiane Rhythmik der Lungenfunktionsparameter nur gering ausgeprägt und kaum nachweisbar, während sie bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen sehr deutlich hervortritt (Nolte, 1982).

Die Ursache für die deutlichere Tagesrhythmik bei Patienten mit Bronchialerkrankungen ist wahrscheinlich in deren

erhöhter bronchialer Reagibilität der Atemwege zu suchen. Auch bei den von uns untersuchten Pferden wurde entsprechend der von Klein (1984) eingeführten Reagibilitätsbeurteilung eine deutlich erhöhte bronchiale Reagibilität nachgewiesen (s. Tab. 1). Es ist anzunehmen, daß bei dieser Reaktionslage endogene und exogene Reizegeber, die eine cholinerge Reaktion bedingen, sehr viel stärkere Wirkungen haben und die Amplitude der Akrophase einer Tagesrhythmik daher im Gegensatz zu lungengesunden Pferden wesentlich verstärken.

Die zirkadiane Rhythmik liefert somit auch eine Erklärung für die in Einzelfällen bei Pferden mit Bronchitis beobachtete dramatische Dyspnoeverstärkung zur Nachtzeit.

Zusätzlich zu den bisher bekannten Variationen der Symptomatik bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen innerhalb größerer Zeitabläufe (Kersting, 1798; Gerber, 1973; McPherson, 1984) muß nunmehr also auch eine tageszeitabhängige Rhythmik berücksichtigt werden.

Insbesondere, wenn es darum geht, die Wirksamkeit oder die Wirkdauer von Medikamenten mit Hilfe von Änderungen der Lungenfunktionsparameter zu bestimmen, sollten die Tagesschwankungen beachtet werden.

Auch für die klinische Untersuchung ist nicht auszuschließen, daß in manchen Fällen die zu unterschiedlichen Tageszeiten an demselben Patienten erhobenen Befunde voneinander abweichen. Schließlich ist bei der antiobstruktiven Therapie von Bronchitispatienten auch zu prüfen, mit welchen Applikationszeiten die nächtliche Bronchialengststellung am besten zu beeinflussen ist.

Literatur

- Aschoff, J. (1978): Zirkadiane Rhythmen des Menschen. *Arzneim.-Forsch., Drug. Res.* 28, 1850—1857.
- Barnes, P. J., G. A. Fitzgerald and C. T. Dollery (1982): Circadian variations in adrenergic responses in asthmatic subjects. *Clin. Sci.* 62 (4), 349—354.
- Bliss, C. (1970): *Statistics in Biology*. M. Graw-Hill Book Company, New York.

- Bottoms, G. D., D. F. Roessel, F. D. Rausch and E. L. Akins* (1972): Circadian Variation in Plasma Cortisol and Corticosterone in Pigs and Mares. *Am. J. Vet. Res.*, Vol. 33, No. 4, 785–790.
- Clark, T. J. H., and M. R. Hetzel* (1977): Diurnal Variation of Asthma. *Br. J. Dis. Chest.* 71, 82–92.
- Cochrane, G. M., and T. J. H. Clark* (1975): A survey of asthma mortality in patients between 35 and 64 years in the greater London hospital in 1971. *Thorax* 30, 300–315.
- Conolly, C. K.* (1979): Diurnal rhythms in airway obstruction. *Br. J. Dis. Chest.* 73, 357–366.
- Conolly, C. K.* (1981): The effect of bronchodilators on diurnal rhythms in airway obstruction. *Br. J. Dis. Chest.* 75 (2), 197–203.
- Dawkins, K. D., and M. F. Muers* (1981): Diurnal variation in airflow obstruction in chronic bronchitis. *Thorax* 36 (8) 618–621.
- DeMilas, H., and W. T. Ulmer* (1971): Der Tagesrhythmus der Strömungswiderstände in den Atemwegen und deren Beeinflussbarkeit. Bd. 144 *Pneumologie*. Springer Verlag, Berlin, S. 237–252.
- Erban, J., F. Tomiska, M. Holub and V. Vondra* (1982): Circadian ventilation in healthy subjects and patients with bronchial asthma. *Cas. Lek. Cesk.* 121 (13), 399–403.
- Fleisch, A.* (1925): Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Pflüger's Archiv Ges. Physiologie* 209, 713–721.
- Frank, N. R., J. Mead and B. G. Ferris* (1957): The mechanical behavior of the lungs in healthy elderly persons. *J. Clin. Invest.* 36, 1680–1687.
- Gaultier, C., A. Reinberg and F. Girard* (1977): Circadian rhythms in lung resistance and dynamic compliance of healthy children. Effect of two bronchodilators. *Resp. Physiol.* 31, 169–182.
- Gerber, H.* (1973): Chronic pulmonary disease in the horse. *Equine Vet. J.* 8, 26–33.
- Hoffsis, G. F., P. W. Murdick, V. L. Tharp and K. Ault* (1970): Plasma concentrations of Cortisol and Corticosterone in the normal horse. *Am. J. Vet. Res.*, Vol. 31, No. 8, 1379–1387.
- Kerr, H. D.* (1973): Diurnal variation of respiratory function independent of air quality. *Arch. Environ Health* 26, 144–152.
- Kersting, J. A.* (1798): Anweisung zur Kenntnis und Heilung der inneren Pferdekrankheiten, 5. Aufl. Neue Akad. Buchhandlung, Marburg 1798.
- Klein, H. J.* (1984): Der Histamininhalationsprovokationstest zur Bestimmung der unspezifischen Reagibilität der Atemwege beim Pferd. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- Kreime, U.* (1981): Intraindividueller Wirksamkeitsvergleich von Atrovent und Ventipulmin bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- Müller, P., E. Deegen und D. Fister* (1983): Über den Einfluß der Belastung auf die Atemmechanik bei lungengesunden und lungenkranken Pferden. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 96, 001–004.
- Nolte, D.* (1982): Die funktionelle Einheit von Nase und Bronchialsystem. In: Nolte, D., H.-D. Renovanz und K. Schumann: Nase und Respirationstrakt — Obere und untere Luftwege als funktionelle Einheit. Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle, München.
- Reinberg, A., J. Ghata and E. Sidi* (1963): Nocturnal asthma attacks; their relationship to the circadian adrenal cycle. *J. Allergy* 34, 323–327.
- Reinberg, A., and P. Gervais* (1972): Circadian rhythms in respiratory functions, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology. *Bull. Physio-path.* 8, 663–675.
- Salter, H. H.* (1882): Asthma: Its pathology and treatment. 1st American Edition. Verlag W. Wood, S. 323.
- Schweiger, H. F.* (1984): Auf der Suche nach dem molekularen Mechanismus der circadianen Uhr. *Mannheimer Forum* 84/85, Boehringer Mannheim, S. 115–171.
- Soutar, C. A., J. Costello, O. Ijaduola and M. Turner-Warwick* (1975): Nocturnal and morning asthma: relationship to plasma corticosteroids and response to cortisol infusion. *Thorax* 30, 436–440.
- Stadler, P.* (1983): Tagesschwankungen der Atemmechanik bei gesunden und chronisch lungenkranken Pferden. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- Stadler, P., H.-J. Reinhard und E. Deegen* (1985): Ein varianzanalytisches Modell zur Auswertung von zirkadianen Rhythmen der Lungenfunktion beim Pferd. *Deutsch. Tierärztl. Wschr.* 92, im Druck.
- Suskovic, S.* (1981): Measurements of circadian rhythms of peak expiratory flow in asthmatic patients. Correlation between peak expiratory flow and partial pressure of O₂ and CO₂ in arterial blood of asthmatic patients. *Pluc. Bol. Tuberk.* 33, 328–336.
- Thomson, J. R., and E. A. McPherson* (1984): Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine vet. J.* 16, 35–38.
- Todisco, T., C. A. Grassi, M. Dottorini, F. M. De Benedicts, G. Castellucci and S. Romano* (1980): Circadian rhythms of respiratory functions in asthmatics. *Respiration* 40, 128–135.
- Woolcock, A. J., P. T. Macklem, J. C. Hogg and N. J. Wilson* (1969): Influence of autonomic nervous system on airway resistance and elastic recoil. *J. Appl. Physiol.* 6 (26), 814–818.
- Zolovick, A., D. W. Upson and B. E. Eleftherion* (1966): Diurnal variation in plasma glucocorticosteroid levels in the horse (*Equus Caballus*). *J. Endocr.* 1966, 35, 249–253.

Prof. Dr. E. Deegen,
Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule,
Bischofsholer Damm 15,
D-3000 Hannover 1