

Wirkung von Cromoglicat und Terbutalin auf den belastungsbedingten Bronchospasmus von asthmatischen Kindern

Von

GY. PÓDER, J. KELEMEN, I. ROMHÁNYI, E. CSERHÁTI, und Z. ERDŐS

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest
Eingegangen am 5. Juni 1978

Bei 8, an Asthma bronchiale leidenden Kindern wurde nach der Verabreichung von Dinatrium-cromoglicat und Terbutalin die Gestaltung des durch physikalische Belastung verursachten Bronchospasmus untersucht. Nach einmaliger Gabe von 20 mg Dinatrium-cromoglicat ließ sich eine vollkommene Schutzwirkung beobachten. Den auf physikalische Belastungen mit Bronchospasmus reagierenden Kindern wird vor Körperbewegungen bzw. Sport die Verabreichung von Cromoglicat empfohlen.

Über die Wirkung der physikalischen Belastung auf die Asthmatiker liest man bereits in den aus dem 18. Jahrhundert stammenden Berichten [2]. HERXHEIMER [10] sodann PEARSON [20] waren die ersten, die auf die Belastung folgende Reaktion mit objektiven Methoden studierten. Die Häufigkeit der Reaktion, die sich in Form eines Bronchospasmus oder eventuell eines manifesten Anfalls manifestiert, schwankt zwischen 14% und 100%, dementsprechend, welche Belastungsmethoden zur Anwendung kamen. In dem von REBUCK und READ [23] dargestellten Fall handelte es sich um eine schwere Form der Erscheinung: Bei einer 23jährigen Studentin trat nach einem nur einhundert Meter langem Spaziergang ein Asthmaanfall auf. Mit dem auf Belastung folgenden Bronchospasmus haben sich eine Reihe von Autoren befaßt, ein Teil von ihnen nannte die

Erscheinung »belastungsbedingtes Asthma« [13, 18, 22, 29].

In der Praxis finden verschiedene Belastungsteste eine Anwendung: Freilauf [2, 13, 29], Treppensteigen [6], Fließbandtest [18, 25, 26], Fahrradergometer [17, 18, 21, 22, 27, 30] und Sprungseilübungen [15]. Während JONES und andere Verfasser den Freilauf für die wirksamste Methode betrachteten, vertraten ANDERSON und Mitarb. [2] die Ansicht, daß die zuverlässigste Aussagekraft der Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Belastungsteste besitzt [2, 13, 29]. Die meisten Autoren bedienen sich in dessen des Fahrradergometers, da mit seiner Hilfe die Belastung genau, in W/sec bzw. mkp/sec bestimmt werden kann und sich zur Messung der Bronchusreaktion auch während der Untersuchung eine Möglichkeit bietet. In bezug auf die Belastungsdauer herrscht in der Literatur eine einheit-

liche Auffassung, laut der sich eine Belastungszeit von 6–8 Minuten am besten bewährt. Bei kürzerer, 1–2-minütigen Belastung, läßt sich die Besserung der untersuchten Parameter erkennen [13]. Das Maß der Belastung ist submaximal, während dessen sich die Pulszahl der untersuchten Person nicht über 160–170/min erhöht; im Laufe der Fahrradergometer-Belastung kann dies bei der Belastungsstufe von 1–1.5 W/kg erreicht werden [14]. Die Registrierung des Maßes des belastungsbedingten Bronchospasmus erfolgt durch Bestimmung verschiedener Parameter: R_{aw} = Atemwegswiderstand (airway resistance), R_p = Erhöhung des Lungenwiderstands mit dem Plethysmograph (pulmonary resistance), Bestimmung der Dehnbarkeit der Lunge (compliance) mit dem Ösophaguskatheter, Abnahme des FEV_1 = des forcierten Expirationsvolumens, des $PEFR$ = Expirationsmaximalflusses und des $\frac{\text{Alpha}}{\text{Beta}}$ Kapnogrammtangenten [19].

Die Ursache des bei Asthma bronchiale durch physikalische Belastung verursachten Bronchospasmus und so auch die der Degranulation der Mastozyten ist unbekannt; die verschiedenen Hypothesen — Hyperventilation, Hypokapnie, Azidose, Vagusmediator-Reflex — konnten nicht bestätigt werden [2, 13, 27].

Das Dinatrium-cromoglicat [1, 4, 5] fand seit 1967 eine gebührende Stelle in der Behandlung des Asthma bronchiale. Der Wirkungsmechanismus ist teilweise bekannt: Durch das Pharmakon wird annehmbar durch das

AMP-Phosphodiesterase-System das Freiwerden von Histamin gehemmt und die Oberfläche der Mastzellen soz. stabilisiert [3, 13, 16]. In zahlreichen Mitteilungen wird der Umstand betont, daß sich die Verbindung zur Abwehr des belastungsbedingten Bronchospasmus von Asthmatikern eignet [2, 3, 6, 17, 18, 22, 25, 27, 28]. Wie darauf JONES [13] hingewiesen hat, ist der Bronchospasmus abwehrende Effekt unmittelbar nach der Verabreichung des Medikaments am bedeutendsten, was soviel bedeutet, daß die Wirkung desto schwächer ist, je später die Belastung auf die Cromoglicatgabe folgt. Das ist wahrscheinlich die Erklärung dafür, daß sich in der Literatur in bezug auf die Schutzwirkung eine breite Skala — von der 100%igen Schutzwirkung bis zur vollkommenen Wirkungslosigkeit — findet [6, 26]. Nach der allgemeinen Auffassung reagieren anlässlich der Belastungsuntersuchungen jene Patienten befriedigend auf Cromoglicat, bei denen sich auch die Dauertherapie als erfolgreich erwiesen hat. Die Dauer des Bronchospasmus abwehrenden Effekts einer einmaligen Inhalation schwankt zwischen 2 und 6 Stunden [13, 25]. Das bedeutet einerseits, daß täglich möglichst nur eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden sollte, andererseits, daß durch täglich 3–4-malige Inhalation ein befriedigender therapeutischer Effekt gewährleistet wird.

Unter den bei der Behandlung des Asthma bronchiale gebräuchlichen Medikamenten ist den Sympathomimetika, und innerhalb dieser den

Beta₂-Rezeptor stimulierenden Mitteln eine wesentliche Bedeutung beizumessen, weshalb die Gegenüberstellung des die Allergenprovokation bzw. des belastungsbedingten Bronchospasmus abwehrenden Effekts dieser Präparate äußerst wichtig ist. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen lassen sich in bezug auf die individuelle Therapie der Wahl viel-sagende Folgerungen ziehen. Bei Allergenprovokation bzw. Belastung ist die Bronchospasmus abwehrende Wirkung der verschiedenen Präparate — Isoprenalin, Salbutamol, Terbutalin, Thiazinamin usw. unterschiedlich [13, 17, 27, 29, 30].

Angesichts dieser Tatsachen haben wir die Präparate Cromoglicat und Terbutalin bei asthmatischen Kindern verglichen.

MATERIAL

Die Untersuchungen fanden bei 8 asthmatischen Kindern statt, die auf Belastung mit Bronchospasmus reagierten. Das Alter der Patienten (2 Mädchen und 6 Knaben) lag zwischen 6 und 14 Jahren, ihre Krankheit bestand seit 1—4 Jahren. Der Diagnose lagen die klinischen Symptome, der Krankheitsverlauf sowie die Ergebnisse der früher durchgeführten spirometrischen Untersuchungen und allergischen Hautproben zugrunde. In diesem Krankengut waren alle drei Schweregrade der Krankheit vertreten [7, 8]. Im Laufe der der Untersuchung vorangegangenen 3 Tage erhielten die Kinder — die sich alle in symptomfreiem Zustand befanden — keine Antiasthmatica. Die wichtigeren Daten unserer Patienten sind in Tabelle I dargestellt.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden in den Vormittagsstunden vorgenommen, täglich fand nur eine Belastung statt, und zwar kam es am ersten Tag zur Anwendung des Fahrradergometers mit submaximaler Belastung (1—1,5 W/kg 8 Minuten lang) und am zweiten Tag zur Sprungseilprobe [15]. An den darauffolgenden Tagen erfolgten die Belastungen nach vorangehender Verabreichung der Medikamente. Cromoglicat (Fisons, England) wurde 3—5 Minuten vor der Belastung aus Spincap-Kapseln zu 20 mg mit Hilfe des Spinalers beatmet, während zur Terbutalinzufuhr (Bricanyl Astra, Schweden) ein Dosieraerosol diente, aus dem die Kinder ebenfalls 3—5 Minuten vor der Belastung einmal 0,25 mg einatmeten.

Vor der Belastung wurde der Ruhe-FEV₁-Wert mit dem Spirometer bestimmt (es wurde jeweils der höchste Wert von 3 parallelen Bestimmungen berücksichtigt), und auch eine kapnographische Untersuchung wurde vorgenommen. 1, 3, 5, 10, 20 und 30 Minuten nach der Belastung wurden die Untersuchungen wiederholt. Die Entwicklung des Bronchospasmus wurde mit der Verringerung des vorangehend gemessenen FEV₁-Wertes registriert: Für positiv betrachteten wir eine mehr als 30%ige Abnahme des Ruhe-FEV₁-Wertes. Insofern der unter Anwendung der MURÁNYISCHEN Methode bestimmte Tangent Alpha-Wert eine mehr als 50%ige Abnahme zeigte, wurde das ebenfalls für ein Zeichen des Bronchospasmus betrachtet [19].

1. Tag: Belastung mit dem Fahrradergometer

2. Tag: Belastung mit Sprungseilübungen

3. Tag: Belastung mit dem Fahrradergometer nach vorangehender Cromoglicatverabreichung

4. Tag: Belastung mit Sprungseilübungen nach vorangehender Cromoglicatverabreichung

5. Tag: Belastung mit dem Fahrradergometer nach vorangehender Terbutalinverabreichung

TABELLE I
Angaben der Patienten

Nr., Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Länge (cm)	Gewicht (kg)	Dauer der Krankheit (Jahre)	Schweregrad nach Kraepelin
1. L. P.	♂	9	129	32	1	I
2. M. K.	♀	8	123	23	4	II
3. J. M.	♂	10	136	30	2	I
4. I. Sz.	♀	14	152	42	2	II
5. L. K.	♂	11	138	35	4	II
6. A. B.	♂	9	125	29	3	III
7. P. M.	♂	9	122	21	2	II
8. P. B.	♂	6	115	21	1½	I

6. Tag: Belastung mit Sprungseilübungen nach vorangehender Terbutalinverabreichung.

Als Kriterium des Bronchospasmus abwehrenden Effektes betrachteten wir eine weniger als 10% bzw. 20% ausmachende, nach der Belastung gemessene Verringerung des FEV₁-Wertes bzw. des Tangent Alpha.

Die Effektivität wurde folgendermaßen qualifiziert:

Schutzwirkung: FEV₁-Verringerung unter 10%

mittelmäßig: FEV₁-Verringerung unter 10–20%

schwach: FEV₁-Verringerung unter 20–30%

wirkungslos: FEV₁-Verringerung über 30%

ERGEBNISSE

Die zahlenmäßigen Ergebnisse veranschaulichen die Tabellen II (Fahrradergometer) und III (Sprungseilübungen). Die eingerahmten Ziffern stellen die Ruhe-FEV₁-Werte dar. Im Interesse des besseren Überblicks haben wir in den Abbildungen 1 und 2 sämtliche während der 30-minütigen

Beobachtungszeit gewonnenen Werte graphisch dargestellt (die Nummer der Kurven der einzelnen Patienten stimmt mit ihrer Serienzahle in den Tabellen überein).

Bei der Belastung mit dem Fahrradergometer ließ sich in bezug auf die Schutzwirkung der beiden Medikamente folgendes feststellen: Cromoglicat: vollkommene Schutzwirkung = 3 Fälle, mittelmäßiger Effekt = 4 Fälle, schwache Schutzwirkung = 1 Fall. Terbutalin: vollkommene Schutzwirkung = 1 Fall, mittelmäßiger Effekt = 3 Fälle, schwache Schutzwirkung = 2 Fälle und schließlich 2 Fälle, in denen das Mittel vollkommen wirkungslos war.

Unsere früheren Untersuchungen ergaben, daß der sich nach Sprungseilübungen entwickelnde Bronchospasmus ausgeprägter ist als der nach Fahrradbelastung aufgetretene [15]. Wie aus Tabelle III und Abbildung 2 ersichtlich, bot Cromoglicat bei Sprungseilbelastung in 4 Fällen einen

vollkommenen Schutz, während in je 2 Fällen eine mittelmäßige bzw. schwache Schutzwirkung zu verzeichnen war. Nach Terbutalin war die Schutzwirkung in je 1 Fall vollkommen bzw. mittelmäßig, während in 3 Fällen schwach und in weiteren 3 vollkommen wirkungslos.

Die kapnographischen Daten stimmen mit den oben angeführten Werten

überein, so daß sich ihre Erläuterung erübrigt.

BESPRECHUNG

Ohne die Kenntnis der durch physikalische Belastungsausgelösten Reaktion der Asthmatiker kann man den Patienten keine sich auf ihre Lebensweise beziehenden Ratschläge geben.

TABELLE II

FEV₁-Wert der Patienten nach Fahrradergometer-Belastung sowie nach Prämedikation. Die eingerahmten Ziffern repräsentieren die FEV₁-Ruhewerte, die übrigen die nach der Belastung ermittelten Werte

Nr., Name	FEV ₁ — Wert (ml) bei Belastung mit Fahrrad-Ergometer								
				Prämedikation					
				Cromoglicat			Terbutalin		
	1	3	5	1	3	5	1	3	5
Minuten nach der Prämedikation									
1. L. P.	1850	1600	1600	1750	1400	1500	1600	1400	1400
	1300			1400			1350		
2. M. K.	1800	1100	1300	1600	1300	1300	1600	1100	1200
	1100			1300			1100		
3. J. M.	1800	1250	1400	1550	1280	1300	1700	1200	1300
	1300			1250			1150		
4. I. Sz.	2000	1250	1300	1980	1980	2000	2000	1980	2000
	1200			1950			1950		
5. L. K.	1700	1350	1250	1600	1500	1500	1550	1380	1400
	1400			1400			1350		
6. A. B.	1450	1050	1200	1350	1100	1200	1300	1000	1100
	1020			1150			1050		
7. P. M.	1300	900	900	1200	1150	1150	1200	1050	1050
	900			1150			1000		
8. P. B.	900	600	750	800	700	800	1050	900	950
	550			730			700		

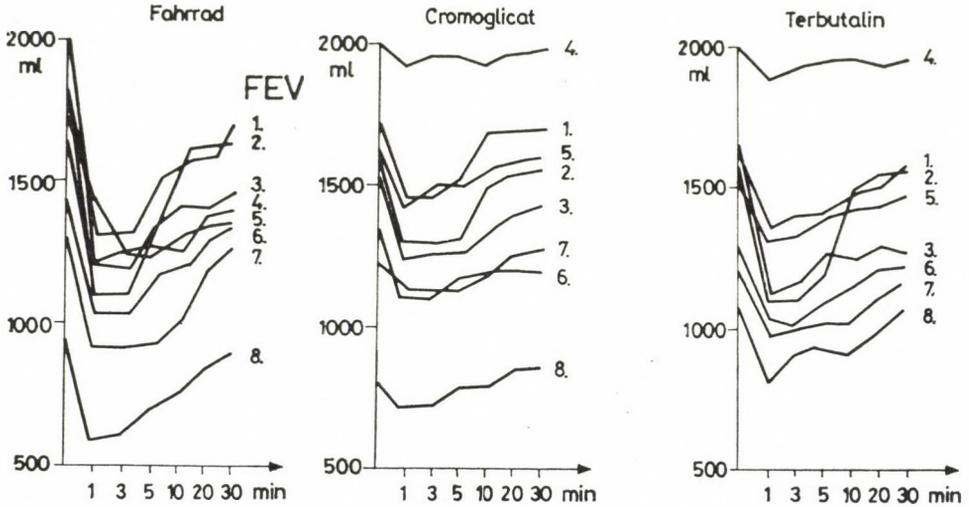


ABB. 1. Durch Fahrradergometer-Belastung verursachter Bronchospasmus von Asthmatikern und die nach Cromoglicat- bzw. Terbutaliningabe registrierten Änderungen

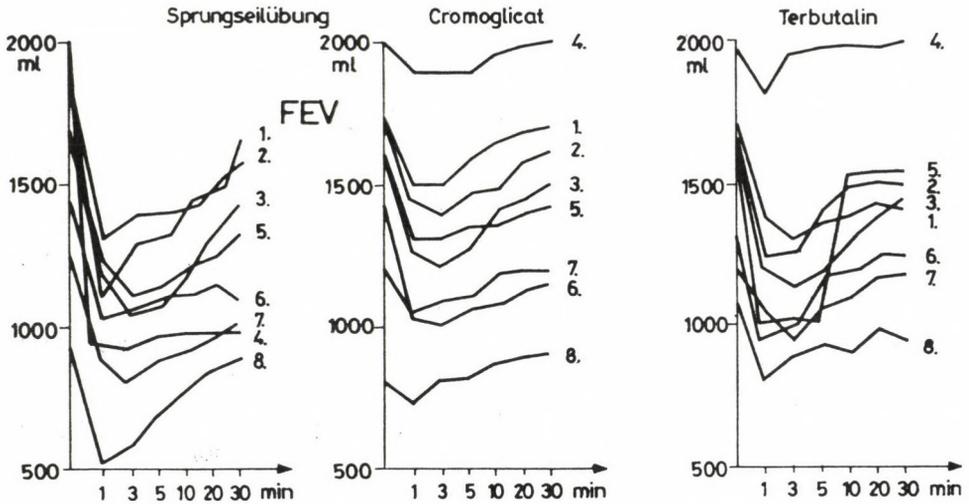


ABB. 2. Durch Sprungseilübungs-Belastung verursachter Bronchospasmus von Asthmatikern und die nach Cromoglicat- bzw. Terbutaliningabe registrierten Änderungen

Den Patienten, die auf Belastungen mit Bronchospasmus reagieren, bietet eine entsprechende Medikation auch zur Erleichterung ihrer Lebensführung und sogar zu Körperbewegungen und Sport eine Möglichkeit.

Das Cromoglicat entfaltet seine Schutzwirkung gegenüber dem asthmatischen Anfall und dem belastungsbedingtem Bronchospasmus durch Hemmung des Freiwerdens der Mediatorsubstanzen. In Laufe unserer

Untersuchungen erwies sich das vor zwei verschiedenen Belastungstests angewandte Präparat in keinem der Fälle als wirkungslos und zeigte praktisch in 50% eine vollkommene Schutzwirkung. Wie bereits erwähnt, erstreckt sich die Wirkungsdauer von Cromoglicat auf 2 bis 6 Stunden [13, 25], so daß durch 3—4maligen Verabreichung pro Tag eine vollkommene

Schutzwirkung gewährleistet wird. Die Beruhigungszeit (d. h. die Zeit, während der der FEV₁-Wert wieder den Ruhewert erreicht) war selbst nach mittelmäßiger Wirkung kürzer als ohne Prämedikation. TASHKIN und Mitarb. [27], die die Bronchospasmus verkürzende Wirkung des Cromoglicats ebenfalls beobachtet haben, weisen auf die Möglichkeit hin, daß für

TABELLE III

FEV₁-Werte der Patienten nach Sprungseilübungs-Belastungen sowie nach Prämedikation. Die eingerahmten Ziffern repräsentieren die FEV₁-Ruhewerte, die übrigen die nach der Belastung ermittelten Werte

Nr., Name	FEV ₁ — Wert (ml) bei Belastung mit Sprungseilübung								
	Prämedikation								
				Cromoglycat			Terbutalin		
	1	3	5	1	3	5	1	3	5
Minuten nach der Prämedikation									
1. L. P.	1800	1300	1450	1700	1500	1600	1700	1300	1400
	1100			1500			1400		
2. M. K.	1800	1300	1400	1600	1400	1450	1600	1300	1400
	1200			1450			1250		
3. J. M.	1600	1050	1100	1600	1250	1300	1650	1150	1200
	1150			1300			1200		
4. I. Sz.	2050	800	900	2000	1950	1950	1980	1950	2000
	900			1950			1850		
5. L. K.	1750	1150	1180	1600	1350	1380	1650	1030	1000
	1250			1350			1000		
6. A. B.	1450	1050	1100	1400	1000	1050	1350	1000	1150
	1020			1050			950		
7. P. M.	1250	850	900	1150	1100	1150	1200	950	1050
	900			1050			1050		
8. P. B.	950	600	800	800	750	800	1050	850	900
	500			750			800		

den schwächeren Effekt wahrscheinlich der Umstand verantwortlich ist, daß die nicht genügend pulverisierten Teilchen der Arznei nicht in die Atemwege gelangen.

Die Bronchospasmus abwehrende Wirkung des Cromoglicats konnte nach beiden Belastungstesten bei denselben 3 Patienten registriert werden; bei 2 dieser Kinder kam wegen ihrer Grundkrankheit bereits früher eine erfolgreiche Cromoglicattherapie zur Anwendung. Diese Beobachtung stimmt mit der Erfahrung überein, daß eine Schutzwirkung in erster Linie bei Patienten zu erwarten ist, die auch auf Dauerbehandlung gut reagieren [24].

Durch Terbutalin wird vor allem der bereits entwickelte Bronchospasmus gelöst. Bei unseren Patienten hatte das Mittel eine schwächere Schutzwirkung als das Cromoglicat.

Als beachtenswert halten wir die Tatsache, daß der belastungsbedingte Bronchospasmus unseres Patienten Nr. 3 durch keines der beiden Präparate abgewehrt werden konnte, d. h., daß die Prämedikation praktisch wirkungslos blieb.

Bei der Auswertung der Ergebnisse muß auch die Placebowirkung berücksichtigt werden. Wie nämlich darauf hingewiesen wurde [27], meldet sich nach Placebogabe beim Bronchospasmus auch eine signifikante Änderung.

Unsere Untersuchungen führten somit zur Feststellung, daß den Astmatikern die Verabreichung von Cromoglicat — angesichts der Schutzwirkung des Präparats gegenüber dem

belastungsbedingten Bronchospasmus — vor körperlichen Anstrengungen bzw. Sport, empfohlen werden kann.

LITERATUR

1. ALTOUNYAN, R. E. C.: Inhibition of experimental asthma by a new compound — disodium cromoglycate "Intal". *Acta allerg. (Kbh.)* **22**, 487 (1967).
2. ANDERSON, S. D., SILVERMAN, M., KÖNIG, P., GODFREY, S.: Exercise induced asthma. *Brit. J. Dis. Chest* **69**, 1 (1975).
3. BROGDEN, R. N., SPEIGHT, T. M., AVERY, G. S.: Sodium cromoglycate (Cromolyn Sodium): A review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use. *Drugs* **7**, 164 (1974).
4. COX, J. S. G.: Disodium cromoglycate (FPL 670, Intal): A specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanism. *Nature (Lond.)* **216**, 1328 (1967).
5. COX, J. S. G., ALTOUNYAN, R. E. C.: Nature of modes of action of disodium cromoglycate (LomudalR). *Respiration* **27** (Suppl.) 292 (1970).
6. DAVIES, S. E.: Effect of disodium cromoglycate on exercise induced asthma. *Brit. med. J.* **3**, 593 (1968).
7. ENGSTRÖM, I., KARLBERG, P., KRAEPELIN, S., WENGLER, G.: Respiratory studies in children VIII. *Acta paediat. scand.* **49**, 850 (1960).
8. GEUBELLE, F., ERNOULD, C., JOVANOVIC, M.: Working capacity and physical training in asthmatic children. *Acta paediat. scand. Suppl.* **217**, 93 (1971).
9. GODFREY, R. C., HOWELL, J. B. L.: Sodium cromoglycate: A clinical view. *Drugs* **7**, 161 (1974).
10. HERXHEIMER, H.: Hyperventilation asthma. *Lancet* **1**, 84 (1946).
11. JONES, R. S., WHARTIN, M. J., BUSTON, M. H.: The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic children. *Arch. Dis. Childh.* **38**, 539 (1963).
12. JONES, R. S., BLACKHALL, M. I.: Role of disodium cromoglycate (Intal) in treatment of childhood asthma. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 49 (1970).
13. JONES, R. S.: Asthma in children. Edward Arnold. London, 1976.
14. KATZ, R. M., WHIPP, B. J., HEIMLICH, E. M., WASSERMAN, K.: Exercise induced bronchospasm, ventilation and blood gases in asthmatic child. *J. Allergy* **47**, 148 (1971).

Acta paediatrica Academiae Scientiarum hungaricae

KÉZIRATOK KÖVETELMÉNYEI

A cikkek két példányban adandók be, ugyanígy a táblázatok és ábrák is. Minden szöveget kérünk dupla sorokba, legalább 4 cm-es margóval gépelni (szabvány oldal 25 sor \times 50 betű). Máshogy gépelt kéziratokat csak akkor fogadunk el, ha azokat mi fordítatjuk idegen nyelvre. Minden oldal (táblázatok és irodalom is) folyamatosan megszámozandó.

Az irodalmi hivatkozások ábécé sorrendben megszámozandók. A szövegben csak a számokat kell feltüntetni. Az irodalomjegyzékben szerepelni kell a hivatkozott cikk minden szerzője vezetéknevének és keresztnéve(i) rövidítésének, a cikk címének, a folyóirat rövidített nevének, a kötetszámnak, az oldalszámnak és a megjelenési évnek. Szerzők neve helyett nem szerepelhet *et al.* A folyóiratok nevének rövidítése a WHO World Medical Periodicals szerint történjék. Könyvekre való hivatkozásnál szerepelni kell a szerzők) vezetéknevének és keresztnéve(i) rövidítésének, a könyv címének, kötetének, kiadási sorszámának, a kiadó nevének, a városnak, a kiadás évének és a hivatkozott rész oldalszámának. Például:

Kerpel-Fronius, E., Gács, G.: Serum insulin values. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **16**, 197 (1975).

Crosse, V. M.: *The Preterm Baby*. 7th ed. Churchill Livingstone. Edinburgh and London 1971, P. 165.

Detter, J. C.: *Biochemical Variation*. In: *Textbook of Human Genetics*, ed. G. Fraser, O. Mayo. Blackwell Scientific Publications, Oxford - 1975, P. 115.

A cikkben csak kongresszusnyelven megjelent munkákra lehet hivatkozni.

A cikknek rövid kivonattal kell kezdődnie. Ennek tartalmaznia kell azt, hogy mit vizsgáltak, milyen módon, valamint a vizsgálat eredményét és az esetleges következtetést egy mondatban. E kivonatból beadandó egy magyar verzió is két példányban; ennek tartalmaznia kell a cikk címét és összes szerzőjét.

A mellékelt képek (ábrák) hátlapjára ráírandó az első szerző neve, a kép száma és megjelölendő, hogy melyik része legyen felül.

A táblázatok ugyanígy jelölendők, és olyan címmel kell ellátni őket, amely a szöveg olvasása nélkül is érthetővé teszi az adatokat.

A táblázatok és képaláírások külön oldalon adandók be.

A cikkben említett gyógyszerek a WHO kód nevükön szerepeljenek (*Recommended International Nonproprietary Names*); gyári nevek nem szerepelhetnek.

Acta paediatrica Academiae Scientiarum hungaricae

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

A current issue of the Acta should be consulted for general style.

Two complete copies of the manuscript including tables and illustrations must be supplied. All material should be double-spaced with margins at least 4 cm wide. Material typed otherwise will be returned for retyping. Pages should be numbered consecutively.

References must be numbered in alphabetical order and only the numbers should appear in the text. References to papers should contain every author's name, initials, title of paper, title of journal, volume, first page of paper, and year of publication. Use of et al. instead of authors' names is not accepted. Abbreviations of journals should be those listed in World Medical Periodicals. References to books should contain the authors' names, title of book, volume, edition, name of publisher, city, year of publication, and page number of reference. E.g.

Kerpel-Fronius, E., Gács, G.: Serum insulin values. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **16**, 197 (1975).

Crosse, V. M.: *The Preterm Baby*. 7th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1971. P. 165.

Detter, J. C.: Biochemical Variation. In: *Textbook of Human Genetics*, ed. G. Fraser, O. Mayo. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1975. P. 115.

Authors are requested to begin their paper with an abstract and to add an alphabetical list of any unusual abbreviations used, with meanings.

Illustrations must be identified by number and author's name, and the top should be marked. Their place should be indicated in the text. Legends for figures should be written on a separate sheet.

Tables must be comprehensible to the reader without reference to the text and accompanied by headings.

Drugs must be referred to by their WHO code designation (Recommended International Nonproprietary Name); use of proprietary names is unacceptable.

Papers are accepted subject to editorial revision.

15. KELEMEN, J., PÓDER, Gy., ROMHÁNYI, I.: A new method of physical exercise in asthmatic children: Skipping with rope. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **19**, 319 (1978).
16. LAVIN, M., RACHELEFSKY, G. S., KAPLAN, S. A.: An action of disodium cromoglycate: Inhibition of cyclic 3'-5'-AMP-phosphodiesterase. *J. Allergy clin. Immunol.* **57**, 80 (1976).
17. MCCARTHY, O. R.: The prevention of exercise induced asthma. *Brit. J. Dis. Chest* **66**, 133 (1972).
18. MORTON, A. R., TURNER, D. K., FITCH, K. D.: Protection from exercise induced asthma by preexercise cromolyn sodium and its relationship to serum IgE levels. *Ann. Allergy* **31**, 263 (1973).
19. MURÁNYI, L., OSVÁTH, P., UHL, K., OSVÁTH, P.: Continuous registration of CO₂ contents in expired air (capnography) in the inhalative provocation of children. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **10**, 133 (1969).
20. PEARSON, R. S. B.: *Acta allerg. (Kbh)* **5**, 310 (1952). zit. 17.
21. PIERSON, W. E., BIERMAN, C. W., STAMM, S. J.: Cycloergometer induced bronchospasm. *J. Allergy* **43**, 136 (1969).
22. POPPIUS, H., MUITTARI, A., KREUS, K. E., KORHONEN, O., VILJANEN, A.: Exercise asthma and disodium cromoglycate. *Brit. med. J.* **4**, 337 (1970).
23. REBUCK, A. S., READ, J.: Exercise induced asthma. *Lancet* **2**, 429 (1968).
24. SILVERMAN, M., ANDERSON, S. D.: Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch. Dis. Childh.* **47**, 882 (1972).
25. SILVERMAN, M., KÖNIG, P., GODFREY, S.: Use of serial exercise tests to assess the efficacy and duration of drugs for asthma. *Thorax* **28**, 574 (1973).
26. SLY, R. M.: Evaluation of DSCG in asthmatic children. *Ann. Allerg.* **28**, 299 (1970).
27. TASHKIN, D. P., KATZ, R. M., KERSCHNAR, H., RACHELEFSKY, G. S., SIEGEL, S. C.: Comparison of aerosolized atropine, isoproterenol, atropine plus isoproterenol, disodium cromoglycate and placebo in the prevention of exercise-induced asthma. *Ann. Allergy* **89**, 311 (1977).
28. WARD, F. G., GOMES, S., MCNEILL, R.: DSCG in exercise-induced asthma. *Brit. med. J.* **3**, 176 (1969).
29. WEINBERG, E. G.: Experience with Sch 1000 MDI in the treatment of exercise-induced asthma in children. *Postgrad. med. J.* **51**, (Suppl. 7) 128 (1975).
30. ZIELINSKI, I., CHODOSOWSKA, E.: Exercise-induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. Its prevention with an antiasthmatic agent. *Respiration* **34**, 31 (1977).

Dr. G. PÓDER

Bókay J. u. 53, H-1083

Budapest, Ungarn