

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. F. Zepp

**Neue Aspekte zur effektiven bronchialen Applikation inhalativer Medikamente im
Kindesalter**

von

Dr. med. Wolfgang E. S. Kamin

als kumulative Habilitation

vorgelegt

dem Fachbereich Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Mainz, den 02.04.2007

Inhalt

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen für die kumulative Habilitation	4
2. Synopsis	6
2.1. Einleitung	6
2.2. Diskussion der Originalarbeiten	14
2.3. Ausblick	26
2.4. Literatur	29
2.5. Danksagung	40
3. Kopien der Veröffentlichungen für die kumulative Habilitation	41

Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
CF	Cystic Fibrosis (Mukoviszidose)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
d_{ae}	aerodynamischer Durchmesser
DPI	Dry Powder Inhaler (Trockenpulver-Inhalator)
FPF	Fine Particle Fraction (Feinpartikel: 1 bis 5 μm)
GSD	Geometric Standard Deviation (geometrische Standardabweichung)
MDI	Metered Dose Inhaler (Dosieraerosol)
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter (massenbezogener medianer Durchmesser)
mPIF	Beschleunigung des Atemflusses bis zum Erreichen des PIF
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PIF	Peak Inspiratory Flow (inspiratorischer Spitzenfluss)
pMDI	pressurized Metered Dose Inhaler
T_{i30}	Inspirationszeit mit einem Atemfluss > 30 l/min
T_{hold}	Zeit des Luftanhaltens
V_{in}	inhaliertes Volumen

1. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen für die kumulative Habilitation

A. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, Cloes RM. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. J Aerosol Med 2002; 15: 65-73.

B. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Cloes R, Juenemann R, Trammer T. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient. J Aerosol Med 2003; 16: 21-29.

C. Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions - which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. J Cystic Fibrosis 2006; 5(4): 205-213.

D. Kamin W & Ehlich H. *In Vitro* Comparison of Output and Particle Size Distribution of Budesonide from Metered-Dose Inhaler with three Spacer Devices during Pediatric Tidal Breathing. Treatm Resp Med 2006; 5(6): 503-508.

E. Kamin W & Kreplin A. Schulung des Inhalationsmanövers bei Kindern mit Asthma bronchiale mittels optischem Feedback. Pneumologie 2007; 61: 1-7.

F. Kamin W, Schläfke S, Lemnitz G, Köhler S. MAGhaler® versus Dosieraerosol: Wirksamkeit und Sicherheit von Beclomethason Dipropionat bei Kindern mit Asthma. Allergologie 2007; akzeptiert.

G. Krämer I, Schwabe A, Lichtinghagen R, **Kamin W.** Physicochemical compatibility of nebulizable drug mixtures containing dornase alfa and ipratropium and/or albuterol. Die Pharmazie 2007; im Druck.

2. Synopsis

2.1. Einleitung

Die Inhalationstherapie hat bereits eine sehr lange Tradition. Die erste inhalative Behandlung von Atemwegserkrankungen soll schon vor mehr als 4.000 Jahren erfolgt sein, als die Atropin-haltigen Blätter der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) geraucht wurden (Muthu 1922). Andere Therapien mit Rauch sind ebenfalls beschrieben, vor allem die Verwendung von „Potter's Asthma-Zigaretten“. Sie bestehen aus Blättern des Stechapfels (*Datura stamonium*) und haben sich als Bronchodilatoren bewährt, mit ähnlicher Wirkung wie Ipratropium (Elliott & Reid 1980). In den letzten Jahrzehnten hat sich die inhalative Therapie stark weiterentwickelt. Mittlerweile beschränkt man sich nicht mehr nur auf symptomatische Therapien, wie zum Beispiel bei Mukoviszidose, Asthma und COPD. Man versucht viel mehr, die pulmonale Applikation von Arzneistoffen, zum Beispiel Antibiotika, auch für die topische Therapie zu nutzen, etwa bei der chronischen Besiedlung der Bronchien mit pathogenen Bakterien. So werden etwa Bronchiektasen bei Kindern bereits inhalativ mit Antibiotika behandelt (Twiss et al. 2005). Darüber hinaus werden auch systemische Therapien inhalativ durchgeführt (Köhler 1990). Vor allem für die Verabreichung von Proteinen und Peptiden, wie beispielsweise von Insulin, erweist sich die Lunge als geeignet (Patton et al. 1999). Auch die Inhalation von Morphinderivaten zur Schmerztherapie (Fulda et al. 2005) oder bei Dyspnoe (Brown et al. 2005; Bruera et al. 2005) ist möglicherweise Erfolg versprechend. Neuraminidase-Hemmer wie Zanamivir werden bei Influenza bereits erfolgreich inhalativ verabreicht (Wutzler et al. 2004). Ebenso geeignet und sicher erscheint die intrapulmonale Applikation von Heparin-Aerosol zur Thromboseprophylaxe (Köhler 1994).

Entsprechend zahlreich sind die Studien, die sich mit den verschiedenen Problemen der Inhalationstherapie beschäftigen. Der Erfolg der Methode hängt neben anderen Faktoren wesentlich vom Depositionsverhalten des als Aerosolpartikel inhalierten Medikamentes ab. Wie viel wirksame Substanz lagert sich an welchen Stellen der Atemwege ab und welche

Dosis erreicht letztlich die Bronchiolen? Einflussfaktoren sind hier vor allem die Partikelgröße und die Inhalationstechnik. Hinzu kommt aber ein weiterer wichtiger Faktor, die physikalisch-chemische Kompatibilität verschiedener Inhalationslösungen. Gerade CF-Patienten müssen häufig mehrere Medikamente inhalieren und aus unveröffentlichten Daten, die in unserer eigenen Mukoviszidose-Ambulanz erhoben wurden, wissen wir, dass viele Patienten dazu tendieren, die unterschiedlichen inhalativen Medikamente im Feuchtvernebler (s.u.) zu mischen, vor allem aus Gründen der Zeitersparnis. Dies führt jedoch unter Umständen zu physikalischen und/oder chemischen Unverträglichkeiten zwischen den Substanzen, so dass eine zu geringe Dosis – im schlechtesten Fall gar keine – in den Bronchien ankommt. Unsere Kompatibilitätsuntersuchungen (siehe 2.2.) ergaben, dass mehr als ein Fünftel der Patienten, die zwei oder mehr Arzneimittel mischen, inkompatible Substanzen verwenden und dadurch möglicherweise therapeutisch benachteiligt sind (Abb. 1).

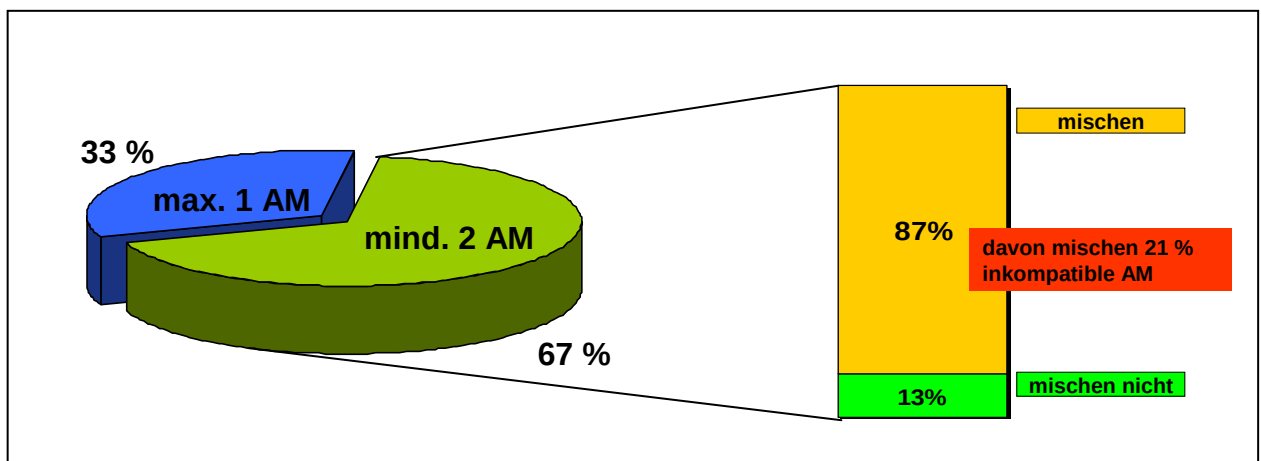


Abb. 1: Ergebnisse der Befragung von 58 Mukoviszidose-Patienten in unserer Klinik. Von den zwei Drittel der Patienten, die mindestens zwei Arzneimittel (AM) verwenden, mischen nur 13 % nicht. Von dem verbleibenden Anteil mischen 21 % inkompatible Arzneimittel.

Die lokal wirksame Dosis (engl. lung dose) kann zurzeit nur mit Hilfe verschiedener Modelle in vitro bestimmt werden. In naher Zukunft hoffen wir jedoch, den Weg der Aerosole während der Inhalation optisch verfolgen zu können. Dazu versuchen wir gerade, die bereits

etablierte Magnetresonanz-Tomographie (MRT) mit hyperpolarisiertem Helium-3 weiter zu entwickeln (siehe 2.3.).

Zur Inhalation stehen im Wesentlichen drei verschiedene Methoden zur Verfügung:

- (1) Dosier-Aerosole (pressurized Metered Dose Inhaler, pMDI),
- (2) Trockenpulver-Inhalatoren (Dry Powder Inhaler, DPI) und
- (3) Vernebler zur Feuchtinhalation.

Ungefähr zwei Drittel der Inhalationstherapien werden in den Industrieländern mit pMDI's durchgeführt. Das übrige Drittel verteilt sich zu etwa gleichen Teilen auf DPI's und Vernebler. Letztere werden dabei vielfach als besonders anwenderfreundlich, weil vergleichsweise einfach zu bedienen, angesehen, so dass sie besonders für pädiatrische und Notfall-Patienten geeignet sind (vgl. Dennis 2005). Man unterscheidet Düsen- und Ultraschallvernebler, je nach dem, von welcher Art Fremdenergie das Aerosol erzeugt wird. Atemzuggesteuert oder kontinuierlich wird das Aerosol über eine Dauer von fünf bis zehn Minuten über eine Gesichtsmaske oder ein Mundstück zugeführt. Durch die lange Inhalationszeit werden die Anforderungen an die Koordination minimiert, ein wichtiger Faktor bei der Inhalationstherapie von Säuglingen und Kleinkindern (Voshaar et al. 2001). Dennoch ist eine ausreichende Schulung zur Benutzung des Systems in jedem Fall vorteilhaft (Boyter & Carter 2005). Außerdem ist zu beachten, dass die Masken-Inhalation bei Säuglingen und Kleinkindern viel weniger effektiv ist als die bei älteren Patienten übliche direkte Mundstück-Inhalation; das heißt, „die Maske frisst Dosis“ (siehe 2.2.). Bei Verwendung von DPI's sollte berücksichtigt werden, dass die bronchiale Deposition maximal 35% der Nominaldosis erreichen kann. Der zur Freisetzung der Aerosole notwendige hohe Inspirationsfluss (PIF) von mindestens 30 l/min, besser 60 l/min (O'Byrne 1995; Nielsen et al. 1998; Melani et al. 2005) führt gleichzeitig auch zu einer hohen Abscheidung (Impaktion) von Medikament an der Rachenhinterwand (dystope Deposition) und damit zum Verlust von wirksamer Dosis. Aus dem gleichen Grund sind Trockenpulver-Inhalatoren für Kleinkinder bis zum 5.

Lebensjahr nur suboptimal nutzbar, da diese jungen Patienten den hohen PIF meist nicht erzeugen können (Goren et al. 1994; Kamps et al. 2004; Kohlhäufel et al. 2004; **E**). Dosier-Aerosole sollten bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr nur mit Vorsatzkammer (engl. spacer) verwendet werden, da in dieser Altersgruppe die für eine fehlerfreie Inhalation ohne Spacer notwendige Koordination noch nicht vorhanden ist (Thi Thuong et al. 2004; Wildhaber & Dequin 2005). Ein umfangreiches systematisches Review (Brocklebank et al. 2001) zur klinischen Bedeutung verschiedener Inhalationssysteme bei Asthma und COPD kommt zu dem Schluss, dass keines der drei Systeme entscheidende Vorteile hat. Daher könnten pMDI's aufgrund ihres Kostenvorteils bevorzugt werden, vorausgesetzt der Patient beherrscht die korrekte Inhalationstechnik. In einer neuen Metaanalyse (Dolovich et al. 2005) wurden ebenfalls alle drei Systeme in Bezug auf klinische Effektivität und Nebenwirkungen bei Asthma oder COPD verglichen. Dabei konnte keine Präferenz für ein System gefunden werden. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass bei der Auswahl des Inhalationssystems für Patienten mit Asthma oder COPD folgende Punkte zu berücksichtigen sind: (1) Verfügbarkeit von Medikament und System, (2) Alter des Patienten, (3) Fähigkeit des Patienten, das System korrekt zu bedienen, (4) Kosten und Kostenerstattung, (5) Vorlieben des Patienten sowie (6) die Möglichkeit, den Patienten adäquat zu schulen und die Inhalationstechnik wiederholt zu überprüfen.

Wie bereits erwähnt, wird der Erfolg einer inhalativen Therapie wesentlich durch die Größe der inhalierten Teilchen beeinflusst. Nur Teilchen mit einem Durchmesser zwischen $0,01\ \mu\text{m}$ und $100\ \mu\text{m}$ (Voshaar 2005) sind überhaupt fähig, sich mit dem Luftstrom zu bewegen. Sie werden demnach als Aerosole bezeichnet, wobei ihre oft sehr unterschiedliche Form und Dichte entscheidende Auswirkungen auf die Deposition in den menschlichen Atemwegen hat. Man bedient sich daher einer Hilfsgröße, des aerodynamischen Durchmessers (d_{ae}), um Aerosole vergleichen zu können und ihr Verhalten in den Atemwegen zu beurteilen. Das therapeutisch wirksame Größenspektrum von Aerosolpartikeln, die so genannten Feinpartikel (FPF), liegt generell zwischen 1 und $5\ \mu\text{m } d_{ae}$. Nur Teilchen dieser Größe

können in die peripheren Lungenbereiche gelangen, wo unter anderem die Beta-2-Rezeptoren sitzen (Usmani et al. 2003; Pritchard 2001). Sind die Aerosole kleiner, wird ein großer Teil mit hoher Wahrscheinlichkeit wieder ausgeatmet, sind sie größer, bleiben sie häufig in den oberen Atemwegen hängen (Usmani et al. 2005).

Die Atemwege besitzen effiziente Mechanismen, um Fremdstoffe, also auch Aerosole, aus der Atemluft zu entfernen. Diese sind (1) Impaktion, (2) Sedimentation, (3) Diffusion und (4) Interzeption. Durch Impaktion – sie ist besonders bei Trockenpulver-Inhalatoren von Bedeutung (s. o.) – bleiben große Teilchen ($> 5 \mu\text{m}$) in den oberen Atemwegen hängen, wenn der Luftstrom bei hoher Geschwindigkeit seine Richtung ändert, zum Beispiel am oropharyngealen Übergang. Anschließend werden die impaktierten Partikel durch mukoziliären Transport entfernt oder auch verschluckt, was unter Umständen zu unerwünschten Nebenwirkungen führt. Sedimentation betrifft Aerosole zwischen 2 und $5 \mu\text{m}$ und erfolgt aufgrund der Schwerkraft in den Bronchien und kleineren Atemwegen. Die Sedimentationsrate erhöht sich mit zunehmendem Gewicht der Teilchen und ist daher von besonderer Bedeutung, wenn sich Partikel bei ihrem Weg durch den Respirationstrakt vergrößern, zum Beispiel hygroskopisch. Diffusion geht auf die natürliche Entropie der Teilchen zurück; Aerosole bewegen sich demnach frei in der Atemluft und kommen zufällig mit der Bronchialwand in Kontakt (Dennis 2005). Interzeption schließlich beschreibt den Mechanismus, wenn nur ein Teil eines Partikels Kontakt zur Bronchialwand bekommt und aufgehalten wird. Dies spielt vor allem bei Fasern (Asbest etc.) eine Rolle. Allerdings ist zu beachten, dass alle o. g. Partikelgrößen-Angaben nur Faustregeln sind. Sie wurden durch Untersuchungen an gesunden Erwachsenen erstellt und spiegeln die Komplexität des Problems der effektiven topischen Medikamentendeposition in der Lunge nicht ausreichend wider.

Neben dem Partikelspektrum des Aerosols bzw. dem aerodynamischen Durchmesser der Teilchen spielen auch das Alter des Patienten, sein Gesundheitszustand und die

Inhalationstechnik eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg (Smaldone & LeSouf 2002; Nikander & Denyer 2000). Zudem bestimmen die individuelle Geometrie der Atemwege und der respiratorische Fluss während der In- und Expiration das Depositionsverhalten der Aerosole entscheidend mit (Bennett & Smaldone 1987; Bennett et al. 1996; Davis et al. 1977; Heyder et al. 1986, 1988; Köbrich et al. 1994). Wie bereits erwähnt, verlangen beispielsweise DPI's einen PIF von mindestens 30 l/min, wohingegen bei der Verwendung von pMDI's ein gleich bleibender PIF von 40 bis 90 l/min erwünscht ist. Die Auswahl des jeweils geeigneten Inhalators ist damit äußerst wichtig. Sie verlangt insbesondere bei pädiatrischen Patienten detaillierte Kenntnisse der verschiedenen Systeme, da viele Inhalatoren ein für Kinder suboptimales Aerosolspektrum generieren, das heißt zu wenig kleine, lungengängige Teilchen bzw. FPF (Tiddens 2004). Erschwert wird die richtige Auswahl für den Arzt – und auch die richtige Handhabung für den Patienten – vor allem durch die Vielzahl der verfügbaren Systeme (Rau 2005). Es bleibt daher zu hoffen, dass die Entwicklung neuer DPI's mit geringerer Abhängigkeit der Dosisfreisetzung vom inspiratorischen Atemfluss die Situation verbessert (Kohlhäußl et al. 2004).

Generell weisen pMDI's und DPI's bei optimaler Inhalationstechnik ein relativ stabiles Partikelspektrum auf. Die gewünschten Größen von 1 bis 5 µm lassen sich mit diesen Systemen besser generieren als mit Verneblern, deren Partikeln zu einem großen Teil aus flüchtigen wässrigen Substanzen (Tröpfchen) bestehen. Sie schrumpfen durch Verdunstung und weisen eine relativ dynamische Größe auf. Jedes Inhalationssystem verlangt – vor allem in Abhängigkeit seines inneren Widerstandes – ein spezielles Atemmanöver, so dass der Patient die optimale Inhalationstechnik erlernen muss. Dies stellt einen ebenfalls wesentlichen Faktor für den Therapieerfolg dar und es gilt, anwenderfreundliche Applikatoren mit Kontrollfunktion zu entwickeln (vgl. Steier et al. 2003; Melani et al. 2005). Anschließend muss die Wirksamkeit der neuen Inhalationssysteme in klinischen Studien überprüft werden, so wie wir es beispielsweise mit dem MAGhaler® getan haben (F). Andere neuartige DPI's wie der Novolizer® bieten dem Patienten feedback nach der Inhalation

(Magnussen 2005; Virchow 2005; Vogelberg et al. 2004) und ein weiterer neuer DPI, der Auto-Jethaler® für Budenosid, meldet dem Patienten akustisch und taktil, ob die Inhalation erfolgreich war. Kritisch zu beurteilen ist in diesem Zusammenhang die gleichzeitige Verwendung verschiedener Systeme, zum Beispiel DPI's und pMDI's, da ein großer Teil der Patienten nicht in der Lage ist, die grundverschiedenen Inhalationsmanöver, die die unterschiedlichen Systeme verlangen, parallel durchzuführen (E). Wegen suboptimaler Inhalationstechnik ist dann die bronchiale Dosis unzureichend. De Vries et al. (2005) weisen entsprechend darauf hin, dass ein Therapieversagen bei pädiatrischen Asthmapatienten nicht zwingend auf eine falsche Diagnose, Medikation oder auf eine zu niedrige Dosierung zurückzuführen sein muss. Vielmehr sollte in solchen Fällen zuerst die Patienten-Compliance und die Inhalationstechnik überprüft werden (vgl. auch Walia et al. 2006). Beides hängt unmittelbar zusammen, da Patienten bei mangelhafter Technik oft keine Linderung bzw. sogar eine Verschlimmerung der Symptome erfahren und daraufhin die Inhalationstherapie als unwirksam betrachten und diese abbrechen.

In besonderen Fällen kann es notwendig sein, ein Medikament bevorzugt in einer bestimmten Lungenregion zu deponieren, zum Beispiel Bronchodilatoren in den Bronchien oder systemisch wirksame Substanzen in den Alveolen (so genanntes „targeting“). Dazu muss es möglich sein, die Deposition des Medikamentes in den verschiedenen Lungenbereichen zu steuern und zu quantifizieren. Bislang ist genau dieses Problem noch nicht zufrieden stellend gelöst. Messungen der Regionaldeposition mit Gammaszintigraphie (Phipps et al. 1989; Snell & Ganderton 1999), Clearance-Methode (Stahlhofen et al. 1980) oder Einatemzug-Methode (Brand et al. 1999, 2002) sind zwar etabliert, haben aber alle ihre Vor- und Nachteile. Die Gammaszintigraphie ist aufgrund der Strahlenbelastung in Deutschland bei Kindern nicht erlaubt bzw. nur bei strenger Indikation in Einzelfällen zugelassen. In Zukunft kann auch hier eine weiterentwickelte Helium-3-MRT ein hervorragendes diagnostisches Instrument werden (Gast et al. 2005). Bereits heute kann mit Hilfe der Helium-3-MRT regionale Ventilation sichtbar gemacht werden (siehe 2.3.).

Weiterhin fehlt die Antwort auf die Frage, welche Menge der wirksamen Substanz am gewünschten Zielort in der Lunge ankommt (topische Quantifizierung). Bei pädiatrischen Patienten liegen zudem einige anatomische und funktionelle Besonderheiten vor. Ihre Atemwege sind viel kleiner und oft kommt es durch Entzündungen, Schleimbildung und Bronchialobstruktion zu einer zusätzlichen Einengung der Bronchiallumina. Da sich die oberen und unteren Atemwege mit zunehmendem Alter und Wachstum vergrößern, nimmt auch die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Aerosoldeposition zu. In Relation zum Körpergewicht bleibt die inhalierte Dosis jedoch gleich (Wildhaber 2000; Devadason 1997). Für Kinder sollten Aerosole mit einem massenbezogenen medianen Durchmesser (MMAD) von 3 μm und einer möglichst kleinen geometrischen Standardabweichung (GSD) verwendet werden (Janssens et al. 2003). Ein größerer MMAD führt zu einer verringerten Deposition in der Lunge und zu einer erhöhten ösophago-pharyngealen Deposition mit ihren bekannten Nebenwirkungen (Schüepp et al. 2004). Schwierigkeiten bei der pulmonalen Applikation von Medikamenten ergeben sich weiterhin dadurch, dass insbesondere Säuglinge und Kleinkinder (bis etwa vier Jahre) nicht in der Lage sind, zu kooperieren und die für sie komplizierten Inhalationsmanöver auszuführen (Tiddens 2002; Janssens 2000).

2.2. Diskussion der Originalarbeiten

Die eigenen Arbeiten verfolgen das Ziel, das Verständnis inhalativer Vorgänge sowie die bronchiale Deposition von inhalativen Medikamenten bei pädiatrischen Patienten zu verbessern. Wie bereits oben dargelegt, spielen dabei neben den altersbedingten Besonderheiten der Luftwege auch das korrekte Inhalationsmanöver und die davon abhängige Größenverteilung der Aerosole entscheidende Rollen. Aus der Vielzahl der Inhalator-Typen wählten wir für unsere Versuche fünf Systeme aus. Auswahlkriterien waren die verschiedenen Funktionsweisen und damit die unterschiedlichen Anforderungen an den Patienten, die wir repräsentativ überprüfen wollten:

- (1) Pulverinhalator (DPI) mit mittlerem Widerstand: Diskus®
- (2) DPI mit hohem Widerstand: Turbohaler®
- (3) Dosieraerosol (pMDI): Autohaler®
- (4) pMDI für Säuglinge: Budair® mit verschiedenen Spacern (Babyhaler®, AeroChamber® Plus small und medium)
- (5) Nachfüllbarer DPI mit niedrigem Widerstand: MAGhaler®

Parallel zur Entwicklung von Inhalatoren kamen auch verschiedene Testsysteme auf den Markt, mit denen die Fähigkeit der Patienten überprüft werden kann, einen bestimmten Inhalator effektiv zu benutzen. Diese vorhandenen Testsysteme konzentrieren sich hauptsächlich auf den inspiratorischen Spitzenfluss (PIF), der bei Pulverinhalatoren maßgeblich für das Teilchenspektrum verantwortlich ist. Die Testsysteme (zum Beispiel AstraZeneca Turbohaler® Usage Trainer® und das In-Check-System® (Clement-Clarke Int. Ltd.)) ermitteln, ob der Patient einen ausreichenden PIF generieren kann, wobei gerade der In-Check® aufgrund der Möglichkeit, mit verschiedenen Stenosen den spezifischen inneren Widerstand unterschiedlicher Inhalatoren zu simulieren, häufig und erfolgreich genutzt wird (Amirav et al. 2005; Chrystyn 2003; Kamps et al. 2004; Nsour et al. 2001). Aber auch auf Fehler bei der Identifikation von nicht optimalen inspiratorischen Spitzenflüssen mit dem In-

Check® wird hingewiesen (Broeders et al. 2003). Diese Testsysteme sind jedoch suboptimal, weil für die Partikelgrößenverteilung und damit für die Deposition die Dokumentation des gesamten Atemmanövers von Bedeutung ist (vgl. Everard et al. 1997). Dies können die vorhandenen Testsysteme, wie beispielsweise der In-Check®, nicht leisten, so dass wir begannen, ein umfangreicheres Testsystem zu entwickeln. Neben dem PIF sollten auch andere Parameter gemessen werden, wie etwa das inspirierte Volumen, die Inhalationszeit, die Beschleunigung des Atemflusses (mPIF) sowie der Einfluss einer verzögerten Beschleunigung. Erste Versuche mit dem DPI mit hohem Widerstand ergaben, dass ein spätes Erreichen des Spitzenflusses zu einer deutlich geringeren Freisetzung respirabler Teilchen ($< 5 \mu\text{m}$) führte (Abb. 2 und 3).

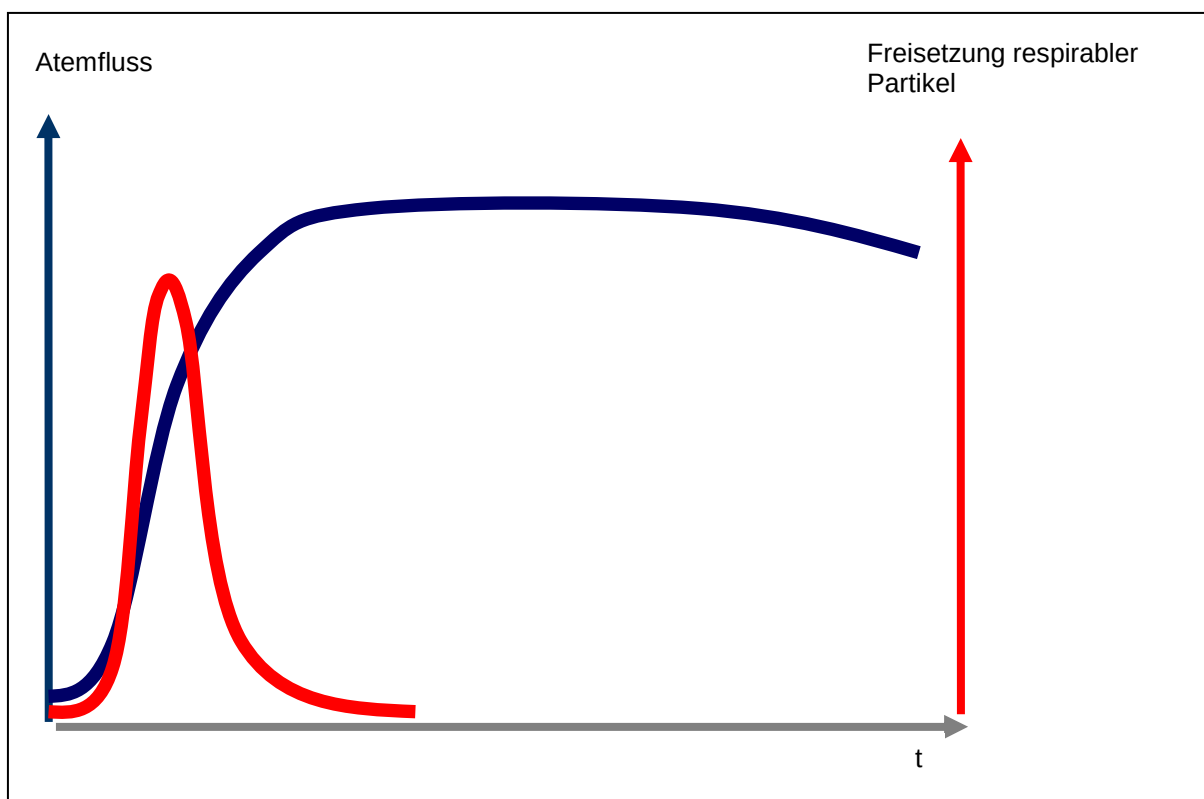


Abb. 2: Inspirationsmanöver und Desagglomeration bei Pulverinhalationssystemen. Optimales Inhalationsmanöver mit schnellem Erreichen des Spitzenflusses führt zur Freisetzung respirabler Partikel in optimaler Menge. Modifiziert nach Bisgaard et al. 1998.

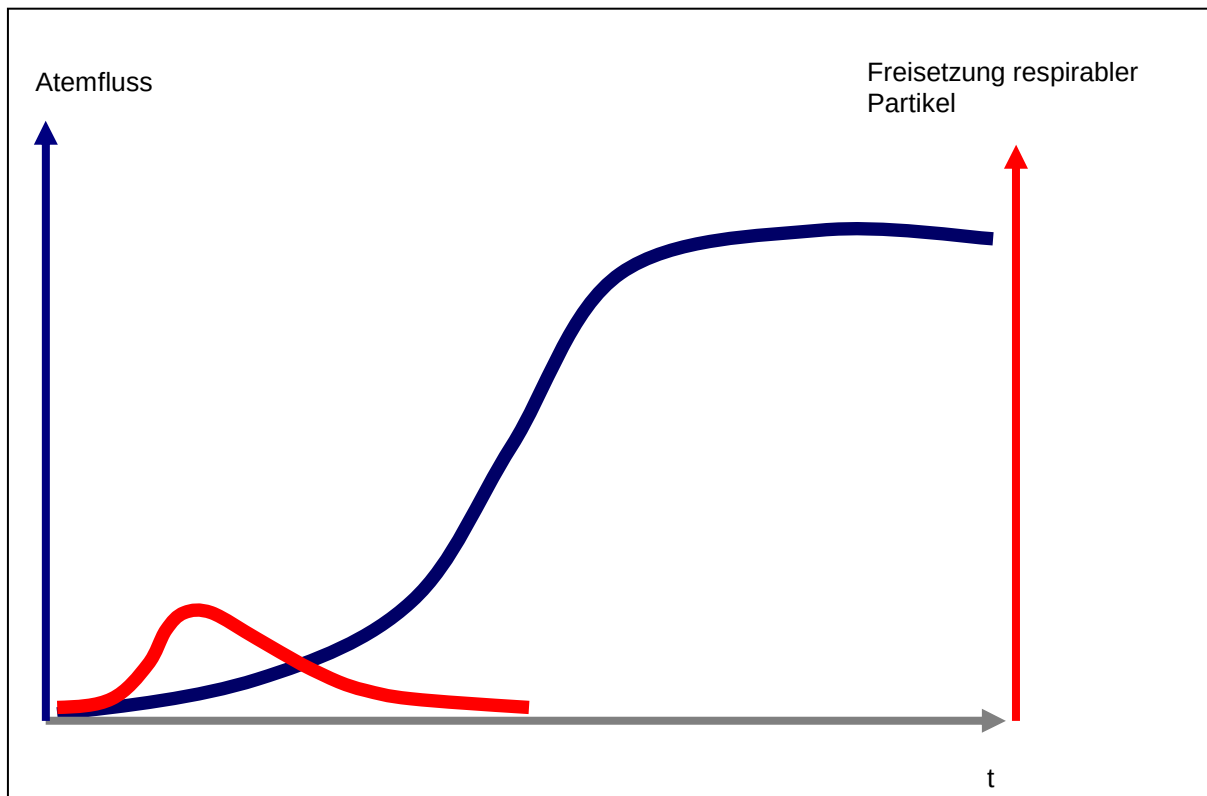


Abb. 3: Inspirationsmanöver und Desagglomeration bei Pulverinhalationssystemen. Schlechtes Atemmanöver mit verzögertem Erreichen des Spitzenflusses führt zu geringerer Freisetzung respirabler Teilchen.

In weiteren in-vitro Studien haben wir dann die Menge und Größenverteilung der Aerosolpartikel mit einer Impaktor-Kaskade (Abb. 4) bestimmt, wobei drei verschiedene Inhalatoren mit unterschiedlichen Flussprofilen simuliert wurden. Außer dem PIF erwiesen sich auch der mPIF und das inspirierte Volumen als entscheidende Einflussgrößen für die generierte Dosis und die Partikelgrößenverteilung (**A**). Allerdings variiert der Einfluss dieser Faktoren je nach Inhalator: Trockenpulverinhalatoren mit hohem Atemzugwiderstand waren besonders abhängig vom inspiratorischen Spitzenfluss und vom Inspirationsvolumen und auch der DPI mit mittlerem Widerstand zeigte ein vom Inspirationsfluss abhängiges Partikelspektrum. Dagegen generierten Dosieraerosole relativ konstante Spektren, egal welcher Fluss simuliert wurde.

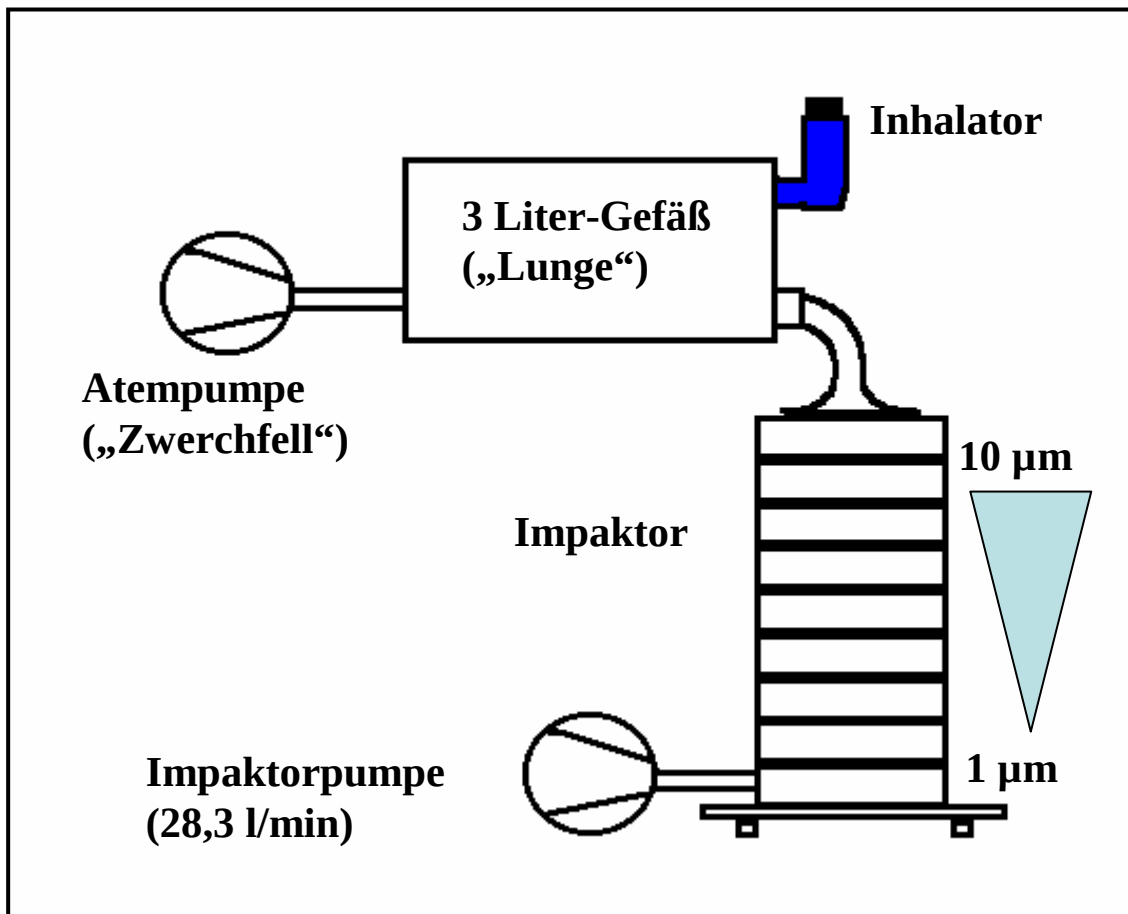


Abb. 4: Versuchsaufbau zur Bestimmung unterschiedlicher Aerosolspektren in Abhängigkeit von Inhalator-spezifischen Flussprofilen.

Als nächster Schritt folgte dann die Entwicklung einer Computersoftware (Abb. 5), mit deren Hilfe das beschriebene Modell klinisch überprüft werden konnte. Ziel war es, für jeden Patienten das individuell beste Inhalationssystem auswählen zu können. Wie sich aus unseren Vorstudien ergab, musste dazu das gesamte Inhalationsmanöver einschließlich der Fähigkeit des Patienten, das System korrekt zu bedienen, beurteilt werden. Idealerweise sollte das Testsystem dem Patienten und Therapeuten auch eine Rückmeldung geben, ob die Inhalation erfolgreich war.

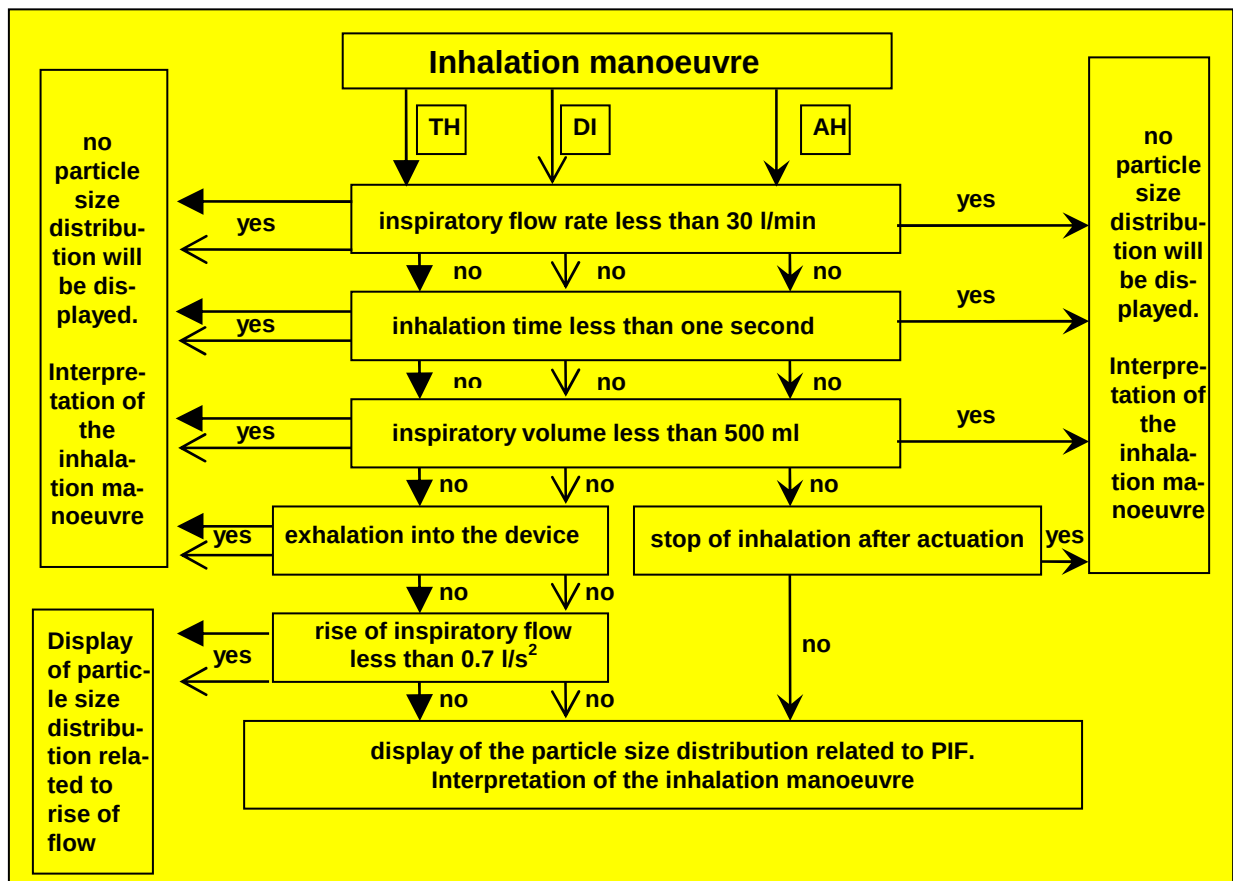


Abb. 5: Flussschema des Software-Algorithmus des Inhalations-Managers.

Mit der Entwicklung des Inhalations-Managers (**B**) sind wir diesem Ziel einen großen Schritt näher gekommen. Es handelt sich dabei um ein Computer-basiertes Mess- und Kontrollsystem, mit dem die Fähigkeit von Patienten überprüft und verbessert werden kann, ein bestimmtes Inhalationssystem korrekt zu benutzen. Das System besteht aus einem Laptop mit der Software und einem Pneumotachographen zur Inspirationsflussmessung, an den über Adapter die Plazebos verschiedener Inhalatoren angeschlossen werden (Abb. 6). Bislang können drei verschiedene Systeme (Turbohaler®, Diskus®, Autohaler®) getestet werden, weitere sind in Vorbereitung. Dabei werden die verschiedenen Parameter (PIF, mPIF etc.) von dem Pneumotachographen gemessen.

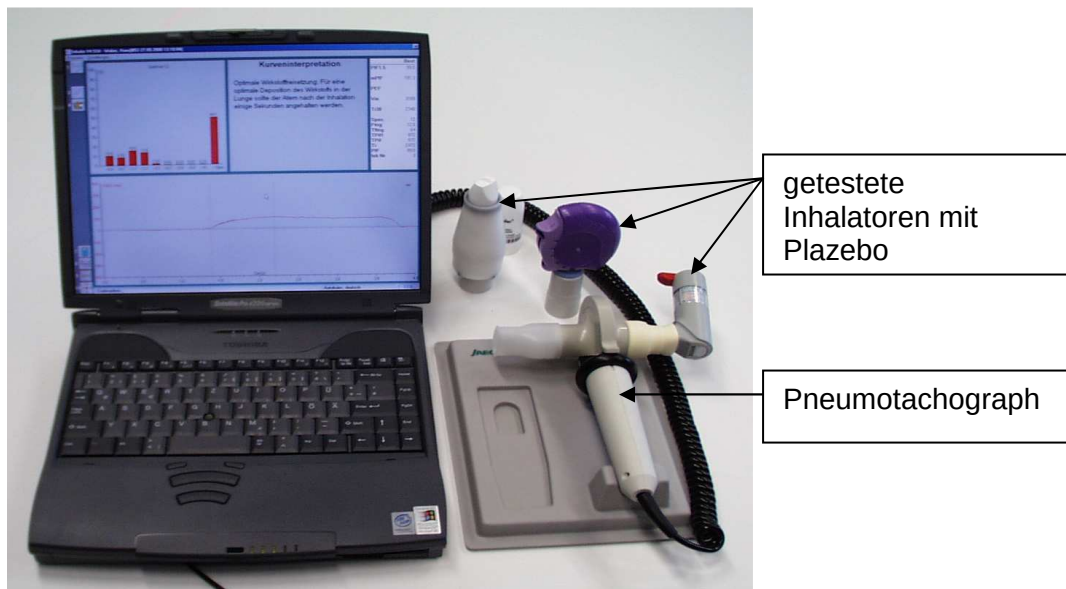


Abb. 6: Der Inhalations-Manager: Nach der Inhalation werden die wichtigsten Parameter sowie das generierte Partikelspektrum optisch dargestellt.

Die in Reihe dahinter geschalteten Softwaremodule vergleichen dann die Messwerte (Istwerte) mit den in Form von Excel-Tabellen hinterlegten Flussprofilen und Aerosolspektren (Sollwerte), die wir zuvor mit Hilfe der Impaktor-Kaskade bestimmt hatten. Unmittelbar nach der Inhalation erhalten Patient und Arzt ein optisches feedback des gesamten Manövers, wobei auch das generierte Partikelspektrum dargestellt wird (Abb. 7).

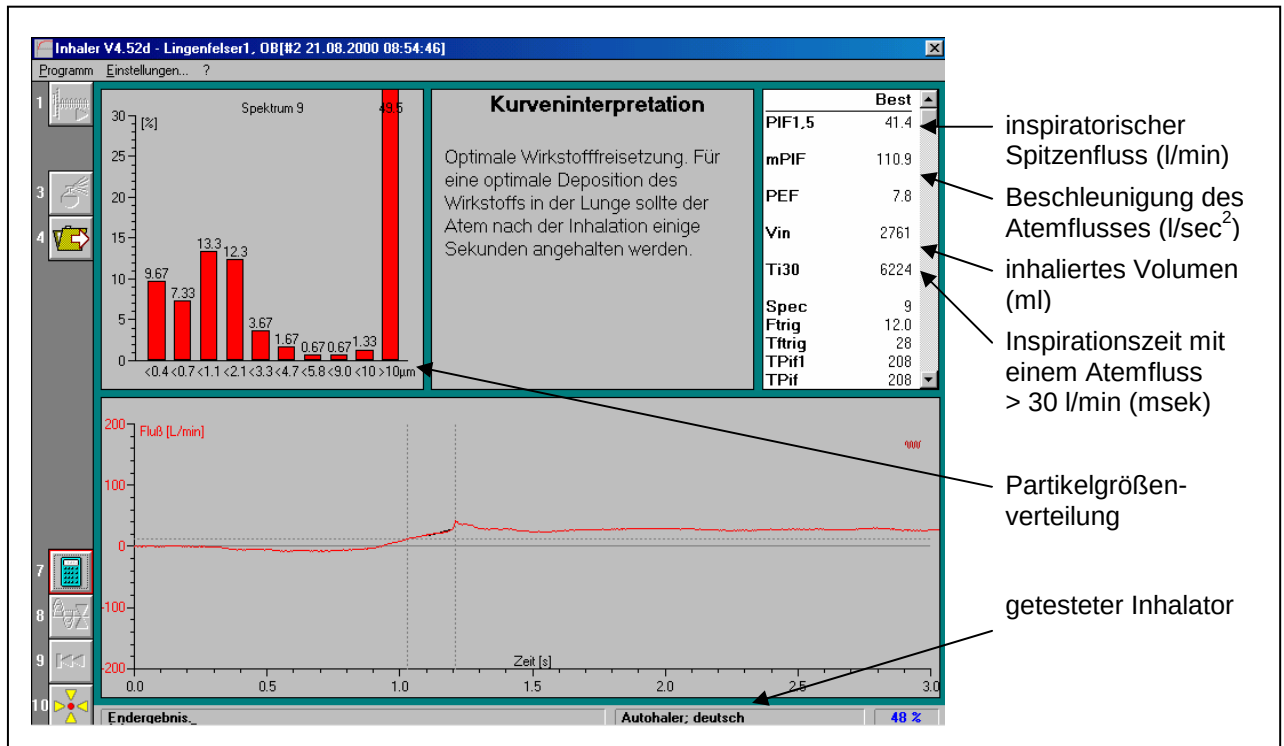


Abb. 7: Optische Rückmeldung des Inhalations-Managers.

In einem letzten Schritt haben wir dann aus dem Algorithmus des Inhalations-Managers eine Schulungssoftware entwickelt, mit deren Hilfe verschiedene Inhalationsmanöver individuell geschult werden können. Das offene Softwaresystem lässt sich problemlos an neue Inhalatoren adaptieren, so dass im Idealfall jeder Patient mit jedem Inhalationssystem eine möglichst optimale Schulung erfahren kann. Patient und Arzt erhalten wiederum eine optische Rückmeldung, die auf einen Blick den Erfolg oder Misserfolg der Inhalation erkennen lässt (Abb. 8).

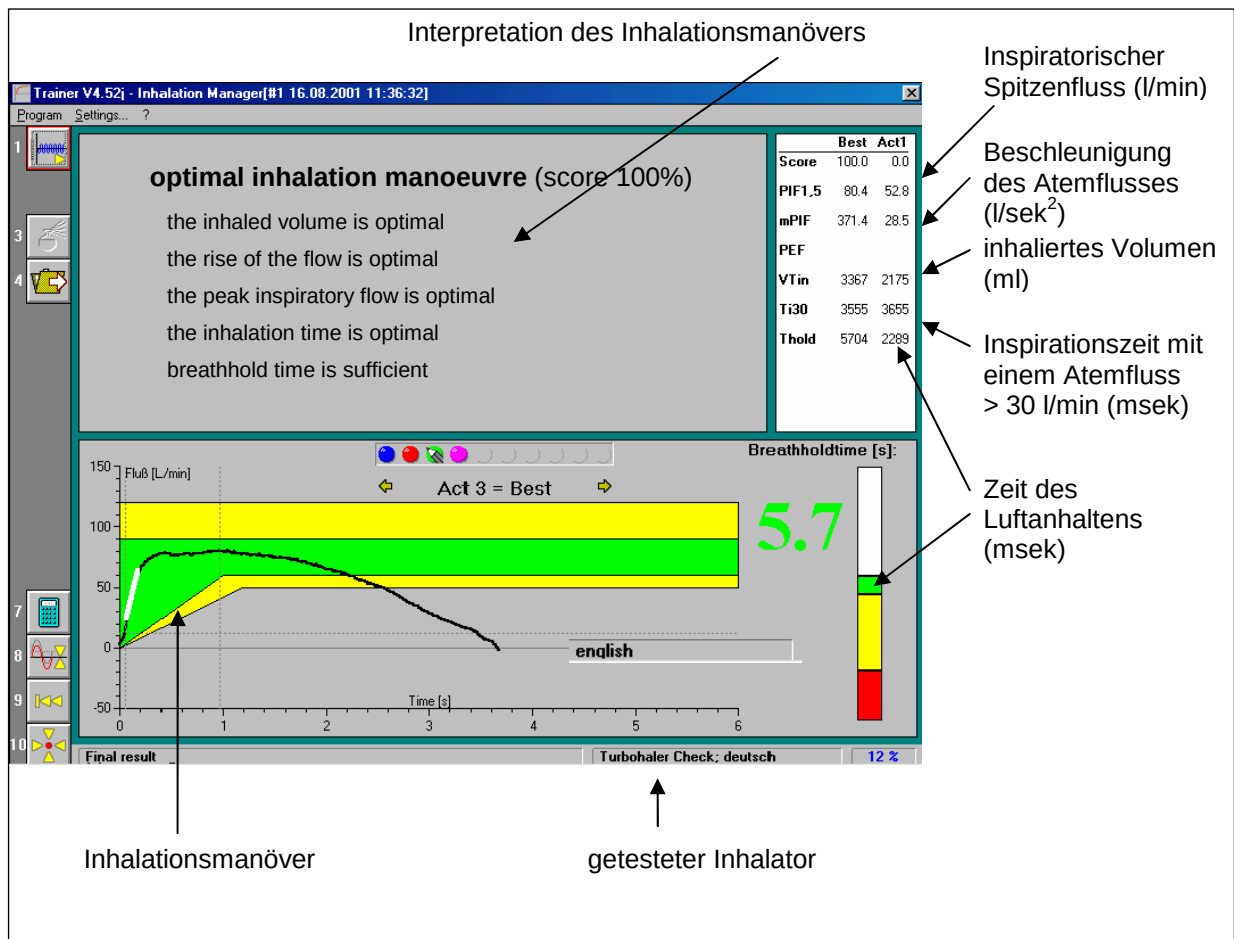


Abb. 8: Patient und Arzt erhalten eine optische Rückmeldung durch die Schulungssoftware des Inhalations-Managers.

Erste Anwendungen des Schulungssystems in der Praxis haben gezeigt, dass sich bei pädiatrischen Patienten mit Asthma bronchiale der Anteil der optimalen Inhalationsmanöver und damit auch der Therapieerfolg mit Hilfe des Inhalations-Managers steigern lassen (E). Allerdings stellte sich auch heraus, dass zur Sicherung des Lernerfolges verschiedene Systeme nicht gleichzeitig geschult werden sollten. Insbesondere Dosieraerosole, bei denen der Therapieerfolg von einem mehr oder weniger gleichmäßigen und nicht zu hohen PIF abhängig ist, sollten separat geschult werden. Demgegenüber erlernten die Patienten die Erzeugung eines möglichst hohen PIF's relativ leicht. Durch diese für Trockenpulverinhalatoren notwendige hohe Beschleunigung verliert man jedoch wirksame Dosis (Impaktion; siehe oben).

Alle bisherigen Ausführungen beziehen sich auf pädiatrische Patienten, die älter als vier Jahre sind und auf Erwachsene. Für die Inhalationstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern bis etwa zum 4. Geburtstag ergibt sich eine weitere Schwierigkeit. Kinder dieser Altersgruppe können meist gar kein Inhalationsmanöver erlernen und müssen bei Ruheatmung therapiert werden. Als Inhalationssysteme sollten Dosieraerosole mit Vorsatzkammern (Spacer) oder Vernebler mit Masken zum Einsatz kommen. Beide Systeme weisen eine vergleichbare Effektivität auf (Cates et al. 2006). Wichtig für den Therapieerfolg sind indes das Design der Maske sowie die Kooperation der kleinen Patienten (Esposito-Festen et al. 2005). Außerdem muss die Maske fest und dicht aufsitzen; schon ein kleines Leck führt zu einer deutlich verringerten inhalierten Dosis (Esposito-Festen et al. 2004; Smaldone et al. 2005). Bei Spacern spielen auch Material und Verarbeitung eine Rolle; so können zum Beispiel Beschichtungen gegen elektrostatische Kräfte zu einer erhöhten Dosis in der Lunge führen (Louca et al. 2006). Keine Vorteile bietet einer neuen Studie zufolge dagegen eine Therapie von Säuglingen und Kleinkindern mit Dosieraerosolen und Spacern während des Schlafs (Esposito-Festen et al. 2006).

Bei der Inhalation mit Spacer kann bislang nicht eindeutig festgestellt werden, wie viel Prozent der Nominaldosis letztlich in die Lunge gelangen und therapeutisch wirksam werden können. Diesem Problem haben wir uns durch entsprechende in-vitro Studien mit einem Dosieraerosol und verschiedenen Vorsatzkammern genähert. Die Auswertung der Impaktordaten zeigte, dass nach fünf Atemzügen maximal 20 Prozent der Nominaldosis das Gerät bzw. die Vorsatzkammer verlassen. Nach nur einem Atemzug und bei Verwendung bestimmter Vorsatzkammern, zum Beispiel des Babyhalers® (großes Totraumvolumen), beträgt dieser Wert sogar nur fünf Prozent (D; Abb. 9).

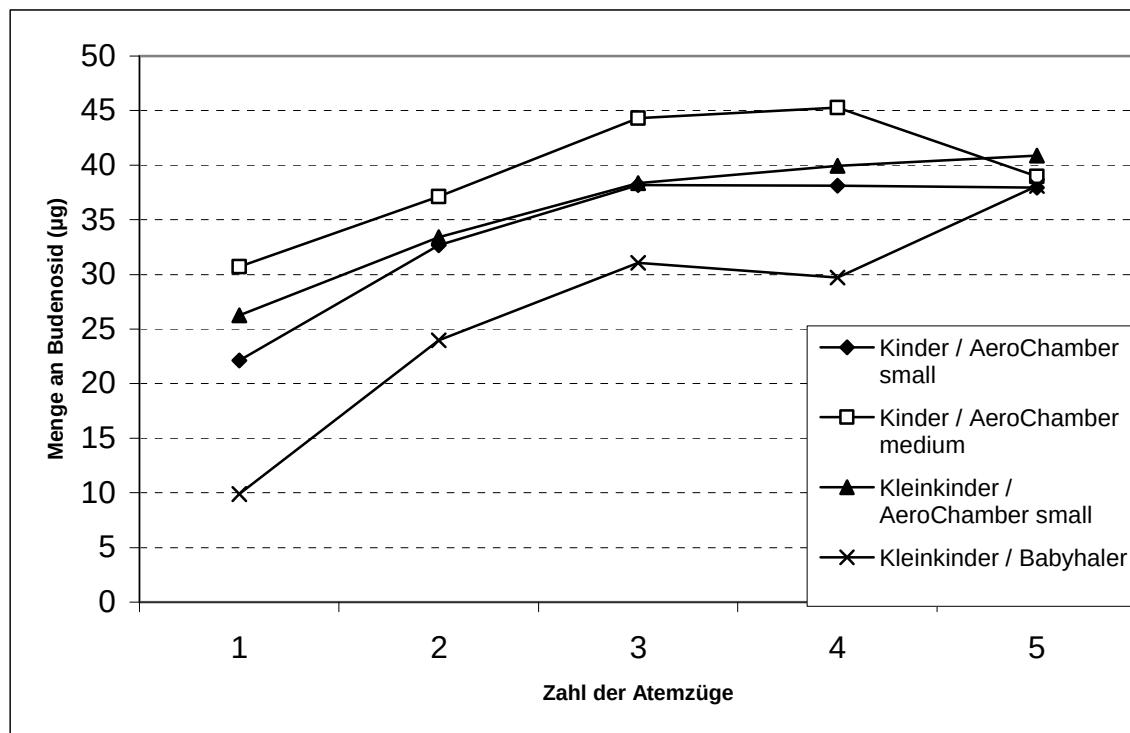


Abb. 9: Kumulierte Menge an Budesonid (pMDI) nach ein bis fünf simulierten Atemzügen von Kleinkindern bzw. Kindern und bei Benutzung von drei verschiedenen Vorsatzkammern. Nominaldosis: 200 µg Budesonid. Kleinkinder (1-2 Jahre): Volumen 120 ml, Fluss 7,9 l/min. Kinder (3-4 Jahre): Volumen 180 ml, Fluss 10 l/min (Mittelwerte).

Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass man vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter nahezu die gleiche Nominal-Dosis verabreichen kann, da durch unterschiedliche Inhalationsmanöver und –systeme die wirksame Dosis extrakorporal auf die altersentsprechende Dosis reduziert wird. Weil Babys vorwiegend durch die Nase atmen und die Nase einen effektiven Aerosolfilter darstellt, ist die Spacer- bzw. Masken-Inhalation bei Babys deutlich ineffektiver als die bei älteren Kindern und Erwachsenen übliche Mund-Inhalation. Von den in unseren Experimenten gemessenen 20 bzw. 5% der Nominaldosis, die das Gerät verlassen, wird also vermutlich noch ein erheblicher Teil in den oberen Atemwegen abgeschieden, so dass bei der Inhalationstherapie mit Spacer oder Maske von einer wirksamen Lungendosis von vielleicht 1 bis 3% der Nominaldosis auszugehen ist (vgl. Voshaar 2005).

Ein weiteres Problem ist das Mischen von Substanzen. So können für Patientengruppen jeden Alters die physikalischen und chemischen Eigenschaften verschiedener Substanzen problematisch werden, dann nämlich, wenn Patienten bei der Feuchtinhalation aus Gründen der Zeitersparnis verschiedene Medikamente gleichzeitig inhalieren (vgl. die Ausführungen in der Einleitung). Diese galenisch-pharmazeutischen Fragestellungen bearbeiten wir in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zusammen mit Chemikern und Pharmazeuten. Ausgangspunkt für die Arbeiten waren Patientenbefragungen in unserer Mukoviszidose-Ambulanz. Diese hatten ergeben, dass viele Betroffene unterschiedliche Inhalationslösungen im Verneblergefäß mischen und zusammen inhalieren (Abb. 1). Erste Studien konzentrierten sich dementsprechend auf die Mischbarkeit von den in Verneblersystemen häufig genutzten Inhalationslösungen Salbutamol, Ipratropium, Cromoglicinsäure, Budesonid, Tobramycin und Dornase Alpha (C; Abb. 10).

	Albuterol	Ipratropium	Cromolyn	Budesonide	Tobramycin	Colistin	Dornase alpha
Albuterol		possible	possible	possible	possible	possible	not recommended
Ipratropium	possible		possible	possible	possible	no information	not recommended
Cromolyn	possible	possible		possible	not recommend.	no information	not recommended
Budesonide	possible	possible	possible		not recommend.	No information	not recommended
Tobramycin	possible	possible	not recommend.	not recommend.		not reasonable	not recommended
Colistin	possible	no information	no information	no information	not reasonable		not recommended
Dornase alpha	not recommend	not recommend.	not recommend.	not recommend.	not recommend.	not recommend.	

Abb. 10: Informationen zur Mischbarkeit von Inhalationslösungen im Feuchtvernebler. „Possible“ bedeutet, dass beide Substanzen physikalisch-chemisch kompatibel sind, wenn kein Konservierungsstoff (Benzalkonium-Chorid) zugesetzt ist.

Weitere Untersuchungen sind bereits abgeschlossen, zum Beispiel zur Kompatibilität von Albuterol und Fluticason (Kamin et al. 2007) und von Albuterol und Dornase Alpha (**G**). Ziel dieser Arbeiten ist es, praxisorientierte Hilfe zu leisten, indem wir Ärzten und Patienten Listen an die Hand geben, aus denen die physikalisch-chemische Kompatibilität von gängigen Inhalationslösungen für Verneblersysteme hervorgeht.

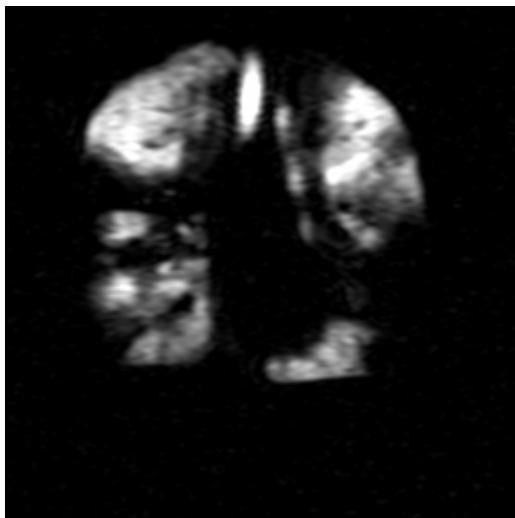
Insgesamt gilt es, das Nutzen-Risiko-Profil zu verbessern, das heißt die Effektivität der Therapie zu steigern ohne die Nebenwirkungen zu erhöhen. Zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie sind klinische Studien mit verschiedenen Inhalationssystemen unverzichtbar. Mit Unterstützung der forschenden Industrie führen wir solche Wirksamkeitsstudien durch und hoffen damit dazu beizutragen, die Effektivität der Inhalationstherapie weiter zu verbessern. So haben wir gerade einen Trockenpulver-Inhalator im Vergleich zu einem herkömmlichen Dosieraerosol getestet. Es zeigte sich, dass die Therapie mit dem DPI ebenso wirksam und verträglich war wie mit dem Dosieraerosol. Der DPI wurde darüber hinaus von den Patienten sehr gut akzeptiert und stellt auch eine besonders umweltfreundliche Alternative dar; anders als das verglichene Einwegprodukt kann hier das Medikament in Tablettenform nachgefüllt werden (**F**). Unsere Studienergebnisse haben schon in der Praxis ihren Niederschlag gefunden, denn seit kurzem ist für Kinder ab vier Jahren eine Weiterentwicklung dieses DPI's zugelassen. Bei diesem System wird die Freisetzung des Aerosols automatisch durch einen Inspirationsfluss von mindestens 35 bis 40 l/min ausgelöst, was die Koordination bei der Bedienung erleichtert. Klinische Studien zur Überprüfung seiner Wirksamkeit im Kindesalter sind unabdingbar.

2.3. Ausblick

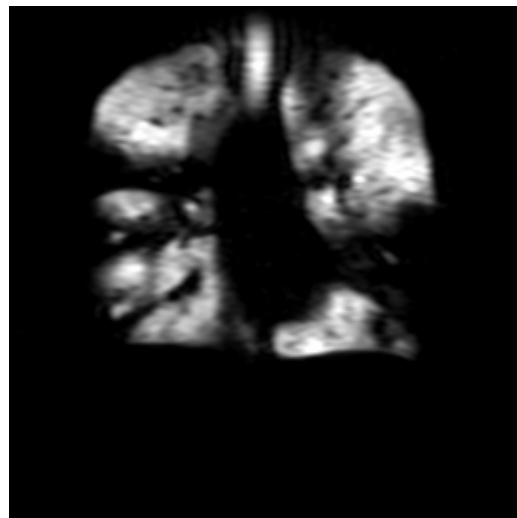
Zukünftig sollten auch alternative Inhalationstechniken geprüft werden. So legt eine aktuelle Studie mit pädiatrischen Patienten nahe, dass die so genannte „breath hold technique“, also das Luftanhalten nach dem Atemzug, die Lungendosis in allen Altersgruppen verbessern kann (Roller et al. 2006). Entsprechende Schulungen zum Erlernen der optimalen Dauer des Luftanhaltens können auch mit dem Inhalations-Manager durchgeführt werden (vgl. Abb. 8).

Weiterhin gilt es, die Rolle von Heliox-Verneblern in der Asthma-Therapie zu evaluieren (vgl. Kim et al. 2006). Sie bieten für Asthma-Patienten unter Umständen Vorteile, weil das Helium-Sauerstoff-Gemisch im Vergleich zu reinem Sauerstoff oder Luft in der Lage ist, die Aerosole tiefer in die feinen Bronchien zu transportieren, dorthin, wo die Beta-2-Rezeptoren sitzen (Piva et al. 2002). Andererseits benötigen hypoxische Patienten möglicherweise eine höhere Dosis Sauerstoff, als sie in den üblichen Heliox-Verneblern enthalten ist (meist 80% Helium und 20% Sauerstoff).

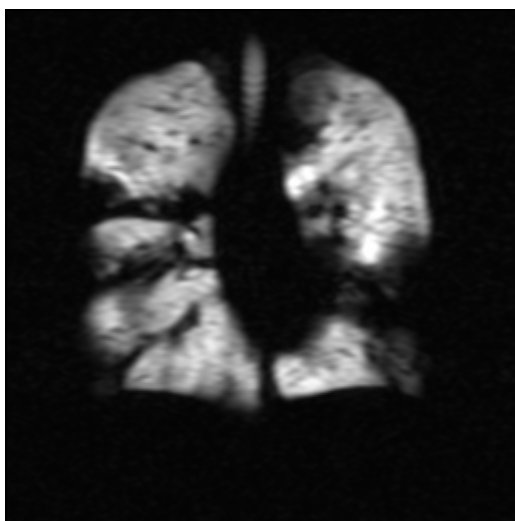
Helium ist mittlerweile auch für die Bildgebung der Lunge von großer Bedeutung. Bereits seit mehr als zehn Jahren arbeiten unter anderem Mainzer Physiker daran, die Helium-3-MRT weiter zu entwickeln (Ebert et al. 1996). Dabei ist es bereits gelungen, die Ventilation sichtbar zu machen. Dazu atmen die Probanden an Stelle von Luft eine definierte Menge hyperpolarisiertes Helium-3 ein, dessen Weg in die Lunge dann per MRT optisch genau verfolgt werden kann. Für uns ist diese innovative Methode wichtig, weil sich mit der Helium-3-MRT bereits geringfügige strukturelle Veränderungen in der Lunge, zum Beispiel bei Mukoviszidose-Patienten, ohne Strahlenbelastung für den Patienten sichtbar machen lassen. Auch ein Monitoring bestimmter Therapien lässt sich mit Hilfe der Helium-3-MRT durchführen; so haben wir beispielsweise bei Mukoviszidose-Patienten den Erfolg eines respiratorischen Muskeltrainings überprüft (Kamin 2005; Abb. 11).



a



b



c

Abb. 11a-c: Optische Darstellung einer Lunge mittels Helium-3-MRT.

a: Lunge eines Mukoviszidose-Patienten bei konventioneller Therapie.

b: dieselbe Lunge nach vier Wochen regelmäßiger, kontrollierter intensiver Physiotherapie.

c: derselbe Patient nach vier Wochen respiratorischem Muskeltraining mit dem SpiroTiger®.

Darauf aufbauend versuchen wir zurzeit, zusammen mit dem Mainzer Max Planck-Institut für Chemie und dem Institut für Physik der Johannes Gutenberg-Universität Verfahren zu entwickeln, durch die die Inhalation von Medikamenten sichtbar gemacht werden kann. Eine Möglichkeit könnte die so genannte C^{13} -MRT sein. Anders als bei dem inerten Edelgas Helium, lassen sich hier Aerosole an das polarisierte Kohlenstoffatom binden – ihr Weg in die Lunge kann damit optisch nachvollzogen werden. Gemeinsame Forschungsprojekte sind gerade in der Planungsphase. Wir haben die Hoffnung, zukünftig optisch verfolgen zu können, welche Menge eines Aerosols in den Bronchien ankommt. Auch für das „targeting“, das heißt die Deposition einer exakten Medikamentendosis in einem bestimmten Lungenbereich, könnte die C^{13} -MRT von großem Nutzen sein.

Die Mischbarkeit von Inhalationslösungen muss ebenfalls weiter überprüft und wissenschaftlich bearbeitet werden; so ist zum Beispiel unklar, ob kompatible Substanzen durch die Mischung im Vernebler ihr aerodynamisches Verhalten ändern. Nur wenn die bei der Inhalation generierte Teilchengrößenverteilung bekannt ist, kann die mögliche Deposition beurteilt werden. In-vitro Studien weisen darauf hin, dass die optimale Teilchengröße für die Therapie von Säuglingen mit Verneblern bei $< 2,4 \mu\text{m}$ liegt (Schüepf et al. 2006). Zurzeit prüfen wir mit verschiedenen Impaktor-Versuchen, ob sich das generierte Partikelspektrum durch die Mischung von Inhalationslösungen verändert.

Auf der Suche nach dem idealen Inhalator, mit dem möglichst viele verschiedene Medikamente verabreicht werden können, untersuchen wir zurzeit den neuen Respimat®. Dieses System steht technisch zwischen pMDI und DPI. Erste Studien zur Akzeptanz bei Patienten sind sehr viel versprechend (Schürmann et al. 2005). Aufgrund der besonderen Technik bleibt der in gelöster Form vorliegende Wirkstoff fünf- bis zehnmal so lang in der Schwebe wie bei einem treibgasgetriebenen Dosieraerosol und auch die Austrittsgeschwindigkeit ist sehr viel geringer (Hochrainer et al. 2005). Beides führt zu einer erhöhten intrabronchialen Wirkstoffdeposition. Man darf auf die Ergebnisse der kommenden Wirksamkeitsstudien gespannt sein.

2.4. Literatur

Amirav I, Newhouse MT, Mansour Y. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbohaler) dry powder inhalers in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(5): 447-451.

Bennett WD & Smaldone GC. Human variation in the peripheral airspace deposition of inhaled particles. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1603-1610.

Bennett WD, Zeman KL, Kim C. Variability of fine particle deposition in healthy adults: effect of age and gender. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1641-1647.

Bisgaard H, Klug B, Sumby BS, Burnell PK. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Respir J* 1998; 11(5): 1111-1115.

Boyter AC & Carter R. How do patients use their nebuliser in the community? *Respirat Med* 2005; 99(11): 1413-1417.

Brand P, Häußinger K, Meyer T et al. Intrapulmonary distribution of deposited particles. *J Aerosol Med* 1999; 12: 275-284.

Brand P, Meyer T, Sommerer K et al. Alveolar deposition of monodisperse aerosol particles in the lung of patients with COPD. *Exp Lung Res* 2002; 28: 39-54.

Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001; 5(26): 1-149.

Broeders ME, Molema J, Vermue NA, Folgering HT. In Check Dial: accuracy for Diskus and Turbuhaler. *Int J Pharm* 2003; 252: 275-280.

Brown SJ, Eichner SF, Jones JR. Nebulized morphine for relief of dyspnea due to chronic lung disease. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6): 1088-1092.

Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(6): 613-618.

Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med*. 2005; 99(11): 1393-1402.

Cates CJ, Bestall J, Adams N. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD001491.

Chrystyn H. Is inhalation rate important for a drypowder inhaler? Using the In-Check Dial to identify these rates. *Respiratory Med* 2003; 97: 181-187.

Davis CN, Lver M, Rothenberg S. Experimental studies of the deposition of particles in the human lungs. In: Walton WH (ed): *Inhaled particles* (Vol. 4) 1977. Pergamon, Oxford. S. 151-162.

De Vries TW, Duiverman EJ, Rottier BL. With treatment failure in children with asthma, other reasons should be sought before prescribing more medication. *Nederl Tijdschrift Geneeskunde* 2005; 149(4): 161-164.

Dennis JH. History of aerosol delivery. Abstract from ERS School Course 2005; Budapest. S. 7-8.

Devadason SG, Everard ML, Linto JM, Le Souef PN. Comparison of drug delivery from conventional versus "Venturi" nebulizers. *Eur Respir J* 1997; 10: 2479-2483.

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy. *Chest* 2005; 127(1): 335-371.

Ebert M, Grossmann T, Heil W, Otten WE, Surkau R, Leduc M, Bachert P, Knopp MV, Schad LR, Thelen M. Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarised helium-3. *Lancet* 1996; 347: 1297-1299.

Elliott HL & Reid JL. The clinical pharmacology of a herbal asthma cigarette. *Brit J Clin Pharmacology* 1980; 10: 487-490.

Esposito-Festen JE, Ates B, van Vliet FJ, Verbraak AF, de Jongste JC, Tiddens HA. Effect of a facemask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J Aerosol Med* 2004; 17(1): 1-6.

Esposito-Festen J, Ates B, van Vliet F, Hop W, Tiddens H. Aerosol delivery to young children by pMDI-spacer: is facemask design important? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(4): 348-353.

Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, van Vliet F, de Jongste J, Tiddens H. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? *Chest* 2006; 130(2): 487-492.

Everard ML, Devadason SG, Le Souef PN. Flow early in the inspiration manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbohaler. *Respir Med* 1997; 91: 624-628.

Fulda GJ, Giberson F, Fagraeus L. A prospective randomized trial of nebulized morphine compared with patient-controlled analgesia morphine in the management of acute thoracic pain. *J Trauma*. 2005; 59(2): 383-390.

Gast KK, Heußel CP, Schreiber WG, Kauczor HU. Funktionelle Bildgebung der Lunge mit gasförmigem Kontrastmittel: ³Helium-Magnetresonanztomographie. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177: 660-669.

Goren A, Noviski N, Avital A, Maayan C, Stahl E, Godfrey S, Springer C: Assessment of the ability of young children to use a powder inhaler device (Turbuhaler). *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 77-80.

Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0,005 – 15 µm. *J Aerosol Sci* 1986; 17: 811-825.

Heyder J, Gebhart J, Scheuch G. Influence of human lung morphology on particle deposition. *J Aerosol Med* 1988; 1: 81-88.

Hochrainer D, Holz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 2005; 18(3): 273-282.

Janssens HM, Heijnen EM, de Jong VM, Hop WC, Holland WP, de Jongste JC. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur Respir J* 2000; 16: 850-856.

Janssens HM, de Jongste JC, Hop WC, Tiddens HAWM. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants. *Chest* 2003; 123: 2083-2088.

A. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, Cloes RM. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med* 2002; 15: 65-73.

B. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Cloes R, Juenemann R, Trammer T. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient. *J Aerosol Med* 2003; 16: 21-29.

Kamin W. Klinische Evaluation des SpiroTigers bei Mukoviszidose-Patienten – Verbesserung der Lungenfunktion? Vortrag beim 4. idiag-Symposium. SPZ Nottwil (Schweiz), 4. – 5. März 2005.

C. Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions - which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. *J Cystic Fibrosis* 2006; 5(4): 205-213.

D. Kamin W & Ehlich H. *In Vitro* Comparison of Output and Particle Size Distribution of Budesonide from Metered-Dose Inhaler with three Spacer Devices during Pediatric Tidal Breathing. *Treatm Resp Med* 2006; 5: 503-508.

E. Kamin W & Kreplin A. Schulung des Inhalationsmanövers bei Kindern mit Asthma bronchiale mittels optischem Feedback. *Pneumologie* 2007; 61: 1-7.

F. Kamin W, Schläfke S, Lemmnitz G, Köhler S. MAGhaler® versus Dosieraerosol: Wirksamkeit und Sicherheit von Beclomethason Dipropionat bei Kindern mit Asthma. Allergologie 2007; akzeptiert.

Kamin W, Krämer I, Schwabe A. Physicochemical compatibility of fluticasone-17-propionate nebulizer suspension with ipratropium and albuterol nebulizer solutions. Am J Health-System Pharmacy 2007; eingereicht.

Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ: Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 65-70.

Kim IK, Saville AL, Sikes KL, Corcoran TE. Heliox-driven albuterol nebulization for asthma exacerbations: an overview. Respir Care 2006; 51(6): 613-618.

Köbrich R, Rudolf G, Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. Ann Occup Hyg 1994; 38(Suppl 1): S15-S23.

Köhler D. Aerosolized Heparin. J Aerosol Med 1994; 7: 307-314.

Köhler D. Aerosols for systemic treatment. Lung 1990; 168(Suppl.): 677-684.

Kohlhäußl M, Haidl P, Voshaar T, Häußinger K, Köhler D. Pulverinhalationssysteme. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 2048-2052.

G. Krämer I, Schwabe A, Lichtinghagen R, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizable drug mixtures containing dornase alfa and ipratropium and/or albuterol. Die Pharmazie 2007; im Druck.

Louca E, Leung K, Coates AL, Mitchell JP, Nagel MW. Comparison of three valved holding chambers for the delivery of fluticasone propionate-HFA to an infant face model. *J Aerosol Med* 2006; 19(2): 160-7.

Magnussen H. Novolizer: how does it fit into inhalation therapy? *Curr Med Research Opinion* 2005; 21(Suppl. 4): S39-46.

Melani AS, Bracci LS, Rossi M. Reduced peak inspiratory effort through the Diskus and the Turbuhaler due to mishandling is common in clinical practice. *Clin Drug Invest* 2005; 25(8): 543-549.

Muthu DC. Pulmonary Tuberculosis: Its Etiology and Treatment – Record of 22 years observation and work in open-air sanatoria. Bailliere, Tindal & Cox, London 1922.

Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H: Clinical effect of Diskus dry powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 11: 350-354.

Nikander K & Denyer J. Breathing patterns. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 576-579.

Nsour WM, Alldred A, Corrado J, Chrystyn H. Measurement of peak inhalation rates with an in-check meter to identify an elderly patient's ability to use a turbuhaler. *Respir Med* 2001; 95(12): 965-968.

O'Byrne PM: Clinical comparisons of inhaler systems: what are the important aspects? *J Aerosol Med* 1995; 8(Suppl 3): S39-46; discussion S47.

Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled Insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 35: 235-247.

Phipps PR, Gondar I, Bailey D et al. Comparison of planar tomographic gamma scintigraphy to measure the penetration index of inhaled aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1516-1523.

Piva JP, Barreto SS, Zelmanovitz F, Amantea S, Cox P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 6-10.

Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001; 14(Suppl. 1): S19–S26.

Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005; 50(3): 367-382.

Roller CM, Zhang G, Troedson RG, Leach CL, Le Souef PN, Devadason SG. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2006 Sep 27; [Epub ahead of print].

Schüepp KG, Straub D, Möller A, Wildhaber JH. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med* 2004; 17(2): 153-156.

Schüepp KG, Jauernig J, Janssens HM, Tiddens HA, Straub DA, Stangl R, Keller M, Wildhaber JH. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *J Aerosol Med* 2005; 18(2): 225-35.

Schürmann W, Schmidtman S, Moroni P, Massey D, Qidan M. Respimat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med* 2005; 4(1): 53-61.

Smaldone GC & LeSouf PN. Nebulization: The device and clinical considerations. In: Bisgaard H et al. (ed): *Drug Delivery of the lung*. Marcel Dekker 2002. S. 269-302.

Smaldone GC, Berg E, Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask. *J Aerosol Med* 2005; 18(3): 354-363.

Snell NJC & Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. *Respir Med* 1999; 93: 123-133.

Stahlhofen W, Gebhart J, Heyder J. Experimental determination of regional deposition of aerosol particles in the human respiratory system. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; 41: 385-399.

Steier J, Trammer T, Cloes RM, Petro W: Optical feedback training of inhalation with Autohaler and Turbuhaler in COPD patients. *Lung* 2003; 181:183-192.

Thi Thuong NP, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Inhaled treatment for asthma in practice. *Archives Pediatre* 2004; 11(11): 1377-1383.

Tiddens HAWM. Targeting diseased airways in small children: a big challenge. In: Scheuch G (Hrg.): *Aerosole in der Inhalationstherapie VI*. Dustri-Verl. 2002, München.

Tiddens HAWM. Matching the device to the patient. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(Suppl. 26): 26-29.

Twiss J, Byrnes C, Johnson R, Holland D. Nebulised gentamicin - suitable for childhood bronchiectasis. *Int J Pharm* 2005; 295(1-2): 113-119.

Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2106-2112.

Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional Lung Deposition and Bronchodilator Response as a Function of Beta2-Agonist Particle Size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497–1504.

Virchow JC. What plays a role in the choice of inhaler device for asthma therapy? *Cur Med Research Opinion* 2005; 21(Suppl 4): S19-25.

Vogelberg C, Kremer HJ, Ellers-Lenz B, Engel M, Maus J, Conrad F, Hermann R. Clinical evaluation of peak inspiratory flow generated by asthmatic children through the Novolizer. *Respirat Med* 2004; 98(10): 924-931.

Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, Haidl P, Heyder J, Kohler D, Kohlhauf M, Lehr CM, Lindemann H, Matthys H, Meyer T, Olschewski H, Paul KD, Rabe K, Raschke F, Scheuch G, Schmehl T, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001; 55: 579-586.

Voshaar T. Therapie mit Aerosolen. 1. Auflage 2005. UNI-MED-Verlag, Bremen.

Walia M, Paul L, Satyavani A, Lodha R, Kalaivani M, Kabra SK. Assessment of inhalation technique and determinants of incorrect performance among children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(11): 1082-1087.

Wildhaber JH, Janssens HM, Pierart F, Dore ND, Devadason SG, Le-Souef PN. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 389-393.

Wildhaber J & Dequin PF. Devices pMDI/DPI and selection issues. Abstract from ERS School Course 2005; Budapest. S. 45-47.

Wutzler P, Kossow KD, Lode H, Ruf BR, Scholz H, Vogel GE; Expert Group, German Association for the Control of Virus Diseases and Paul-Ehrlich Society of Germany. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza in primary care: German recommendations. *J Clin Virol* 2004; 31(2): 84-91.

2.5. Danksagung

Diese Arbeit konnte nur aufgrund der Unterstützung von Vorgesetzten, vieler Freunde und Kollegen sowie Mitarbeiter und Doktoranden entstehen. Dafür bin ich äußerst dankbar und werde jeden Einzelnen nicht vergessen.

Stellvertretend möchte ich erwähnen:

Meine klinischen Lehrer, Herrn Professor J. Spranger, Herrn Professor B. Jüngst, Herrn Prof. W. Schönberger und Herrn Prof. R. Schumacher, die alle meine Entwicklung zum Pädiater maßgeblich geprägt haben.

Herrn Prof. F. Zepp, der meinen Vorwärtsdrang jederzeit vorbehaltlos unterstützt hat.

Den pflegerischen und ärztlichen Dienst meiner Abteilung, die mich als Chef ertragen müssen und dieses mit großem Humor und viel Gelassenheit tun.

Alle Mitarbeiter meiner ehemaligen Station B3.

Alle Kollegen aus der „Inhalationsszene“, die meine Arbeiten gelesen und mich konstruktiv beraten haben. Insbesondere möchte ich hier Dr. Scheuch, Dr. Harder, Dr. Jünnemann, Dr. Trammer und Hr. Klös nennen.

Ihnen allen ein herzliches Dankeschön!

Wolfgang Kamin

3. Kopien der Veröffentlichungen für die kumulative Habilitation

A. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, Cloes RM. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med* 2002; 15: 65-73.

B. Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Cloes R, Juenemann R, Trammer T. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient. *J Aerosol Med* 2003; 16: 21-29.

C. Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions - which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. *J Cystic Fibrosis* 2006; 5(4): 205-213.

D. Kamin W & Ehlich H. *In Vitro* Comparison of Output and Particle Size Distribution of Budesonide from Metered-Dose Inhaler with three Spacer Devices during Pediatric Tidal Breathing. *Treatm Resp Med* 2006; 5(6): 503-508.

E. Kamin W & Kreplin A. Schulung des Inhalationsmanövers bei Kindern mit Asthma bronchiale mittels optischem Feedback. *Pneumologie* 2007; 61: 1-7.

F. Kamin W, Schläfke S, Lemmnitz G, Köhler S. MAGhaler® versus Dosieraerosol: Wirksamkeit und Sicherheit von Beclomethason Dipropionat bei Kindern mit Asthma. *Allergologie* 2007; akzeptiert.

G. Krämer I, Schwabe A, Lichtinghagen R, **Kamin W**. Physicochemical compatibility of nebulizable drug mixtures containing dornase alfa and ipratropium and/or albuterol. *Die Pharmazie* 2007; im Druck.