

Einfluß von Ascorbinsäure auf den klinischen Verlauf des infektbedingten Asthma bronchiale und die Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten durch BAL-Zellen

Von MARGIT SCHERTLING, KLAUS WINSEL, STEFAN MÜLLER, RUDOLF HENNING,
WOLFGANG MEISKE und JÜRGEN SLAPKE

Zusammenfassung

In einer Doppelblindstudie wurde eine mögliche antiasthmatische Wirksamkeit von Ascorbinsäure bei Patienten mit einem infektbedingtem Asthma bronchiale geprüft. 29 ambulante Patienten wurden neben der Basismedikation zusätzlich über eine Dauer von 35 Tagen mit 5 g/die Ascorbinsäure im Vergleich zu Placebo oral in 3 Tagesdosen behandelt. Die Zuteilung der Prüfperioden wurde zufällig im Cross-over-design mit 7tägiger Auswaschperiode gewählt. Folgende Parameter wurden untersucht und beurteilt: Asthmasymptomenscore täglich, 4× tägliche Messung des expiratorischen Peak-flow während des gesamten Studienverlaufs, Testung der bronchialen Hyperreaktivität mittels Histaminprovokation zu 3 Zeitpunkten im Studienverlauf, bronchoalveoläre Lavage am Ende der Prüfperioden mit Bestimmung des alveolären Differentialzellbildes und Messung der metabolischen Aktivität der bronchoalveolären Zellen durch Chemilumineszenz, globale Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt und Patient.

Ascorbinsäure zeigte eine schwache broncholytische Wirkung. Während der Behandlung kam es zu einer geringen Verbesserung des Symptomenscores sowie zu einem leichten Anstieg der Peak-flow-Werte. Ein klinisch relevanter antiasthmatischer, insbesondere broncholytischer Effekt wurde somit nicht beobachtet. Bei 52% der Asthmatiker wurde durch Ascorbinsäureeinnahme jedoch eine Senkung der bronchialen Hyperreaktivität erreicht. Das alveoläre Differentialzellbild war bei Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale durch eine alveoläre Lymphozytose gekennzeichnet. Chemilumineszenz-Messungen an Alveolarmakrophagen ergaben, daß unter Ascorbinsäure eine verminderte Chemilumineszenz-Antwort erfolgt. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß Ascorbinsäure als Antioxidans die Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten bei Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale reduziert, damit dem entzündungsbedingten Pathomechanismus entgegenwirkt und infolgedessen eine moderate Senkung der bronchialen Hyperreaktivität verursachen könnte. Ein Einsatz von Ascorbinsäure mit medikamentös-präventiver Zielstellung bei Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität oder milden Asthmaformen erscheint im Ergebnis der Studie nicht ausgeschlossen. Mögliche Gegenindikationen für den Einsatz von Antioxidantien, z. B. das Vorliegen purulenter Infektionen, müssen beachtet werden.

Z. Klin. Med. 45(1990), 1770-1774

Sachwörter

Infektbedingtes Asthma bronchiale, Ascorbinsäure, Antioxidans, Peak-flow, Bronchiale Hyperreaktivität, Bronchoalveoläre Lavage, Alveoläres Differentialzellbild, Chemilumineszenz, Reaktive Sauerstoffmetaboliten

Summary

Possible anti-asthmatic effectiveness of ascorbic acid was checked, in a double blind study, on patients with infection-related bronchial asthma. Basic medication to 29 out-patients was accompanied by three oral doses of 5 g/die of ascorbic acid, as compared to placebo, through 35 days. Testing periods were randomised by cross-over design with seven-day washout periods. The following parameters were investigated and were evaluated:

- Daily asthma symptom score;
- Four measurements per day of expiratory peak flow, throughout the entire study;
- Three checks throughout study of bronchial hyperreactivity, using histamine provocation;
- Broncho-alveolar lavage at the end of testing periods, with determination of alveolar differential cell count and measurement of metabolic activity of broncho-alveolar cells, using chemiluminescence;
- Global assessment of effectiveness and tolerance by doctor and patient.

Ascorbic acid exhibited merely poor broncholytic action. Symptom scores were slightly improved in the course of treatment, and peak flow values were slightly increased, as well. Hence, clinically relevant anti-asthmatic and, more specifically, broncholytic effects were not observed. However, bronchial hyperreactivity was reduced by uptake of ascorbic acid in 52 percent of all asthma patients involved. Alveolar differential cell count in patients with infection-related bronchial asthma was characterised by alveolar lymphocytosis. Chemiluminescence measurements were applied to alveolar macrophages and revealed reduced chemiluminescence response under the impact of ascorbic acid. These findings are likely to support the assumption that ascorbic acid, an anti-oxidant, reduced the buildup of reactive oxygen metabolites in patients with infection-related asthma and thus counteracted the inflammatory pathogenetic mechanism and, consequently, might be conducive to moderate lowering of bronchial hyperreactivity. The use of ascorbic acid for prophylactic medication on patients with bronchial hyperreactivity or mild forms of asthma appears to be a possible option, as a result of this study. Due consideration should be given to contraindications to administration of anti-oxidants, such as purulent infections.

Manuskripteingang: 10. April 1989

Manuskriptannahme: 25. April 1989

Anschrift der Verfasser: Dr. med. M. Scherling, Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten und Tuberkulose, Karower Straße 11, Berlin, DDR - 1115

Abkürzungsverzeichnis

AM	– Alveolarmakrophagen
BAL	– Bronchoalveoläre Lavage
BHR	– Bronchiale Hyperreaktivität
CL	– Chemilumineszenz
DZB	– Differentialzellbild
RSM	– Reaktive Sauerstoffmetaboliten
R _{VD}	– Atemwegswiderstand (mit Verschlußdruckmethode gemessen)

Einleitung

In den letzten 40 Jahren wurde eine Reihe von Arbeiten publiziert, die sich mit dem Einfluß von Ascorbinsäure (4, 29) auf den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale bzw. auf den Histamin-, Antigen- oder Metacholin-induzierten Bronchospasmus befassen, wobei zum Teil widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden. Während in einigen Untersuchungen ein protektiver Effekt (1, 12, 15, 19, 28, 35) von Ascorbinsäure auf den pharmakodynamisch oder allergen-induzierten Bronchospasmus bzw. auf den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale nachgewiesen wurde, konnte in anderen Fällen keine Wirkung von Ascorbinsäure (16, 17) gefunden werden. Der mögliche positive Einfluß von Ascorbinsäure auf das Asthma bronchiale könnte durch seine antioxidativen Eigenschaften bedingt sein (2, 3, 5, 9). Lipidperoxide und reaktive Sauerstoffmetaboliten (O₂⁻, H₂O₂, OCl⁻, ·OH), die in der Lunge unter pathologischen Bedingungen im Überschuß gebildet werden können, stimulieren z. B. den Arachidonsäure-Metabolismus und führen zur Bildung von bronchokonstriktorisch wirksamen Cyclooxygenase- und Lipoxigenase-Produkten wie Prostaglandinen und Leukotrienen (8, 12).

Generell schützen in vivo verschiedene Antioxidantien (u. a. auch Ascorbinsäure) und Antioxidansenzyme als sog. Radikalfänger die Lunge vor der Schädigung durch reaktive Sauerstoffmetabolite und Lipidperoxide (10). Bei erhöhter Aktivität der inflammatorischen Zellen (z. B. Alveolarmakrophagen, Granulozyten) der Lunge beim Asthma bronchiale kann das Gleichgewicht zwischen oxidativer und antioxidativer Kapazität in der Lunge zugunsten der oxidativen Prozesse verschoben sein, so daß eine zusätzliche Gabe von Ascorbinsäure in hoher Dosierung (5 g/die) und über einen längeren Zeitraum einen therapeutischen Effekt erwarten läßt. In der vorliegenden Arbeit sollte die Hypothese einer antiasthmatischen Wirkung von Ascorbinsäure geprüft werden (6, 7).

Material und Methoden

29 Patienten mit einem infektiell bedingtem Asthma bronchiale, 18 Männer und 11 Frauen im Alter von 18 bis 60 Jahren, wurden für die Doppelblindstudie im Cross-over-Design unter poliklinischen Bedingungen rekrutiert. Inhalative und systemische Kortikosteroide, Nierenerkrankungen und darüber hinaus akute und

schwere purulente Infektionen galten als Ausschlusskriterien. Die Dauer der Studie wurde über einen Zeitraum von 35 Tagen geführt. Die Studie gliederte sich in 2 Wochen Placeboperiode, 1 Woche Auswaschtest und 2 Wochen Ascorbinsäureperiode auf. Die Reihenfolge der Prüfperioden wurde zufällig gewählt (Abb. 1).

Für die vorliegende Studie wurde neben der Basisedikation eine Tagesdosis von 5 g Ascorbinsäure (Ascorvit à 500 mg) im Vergleich zu Placebo oral in 3 Einzeldosen festgelegt. Eingesetzt wurden Dragees des VEB Jenapharm, Abteilung Klinische Forschung, der Chargennummern 150485 und 050886. Die Patienten erhielten Packungen versehen mit Chargennummern, die entsprechend den Doppelblindstudienbedingungen codiert waren. Der Code wurde während der Studie nicht gebrochen.

In einer Vorperiode von 2 Wochen sollten unter der bisherigen antiasthmatischen Therapie die Ausgangswerte der Lungenfunktionsparameter bestimmt werden. Gleichzeitig sollten die Patienten in dieser Zeit lernen, das Tagebuch korrekt auszufüllen und selbst den maximalen expiratorischen Spitzenfluß (Peak-flow) mit dem Peak-flow-Meter zu bestimmen.

Während der 35tägigen doppelblinden Behandlungsperiode wurden die Patienten 4mal und zwar am 8., 14., 29. und 35. Tag nach Beginn der Behandlung bestellt. In der Mitte der Verum- und Placeboperiode wurden erneut Messungen der bronchialen Hyperreaktivität durchgeführt und am Ende der Prüfperioden erfolgte die bronchoalveoläre Lavage mit zytologischer Untersuchung und Chemilumineszenz-Messung.

Die Wirksamkeit eines Antiasthmaticums läßt sich grundsätzlich nicht durch einen einzigen Zielparame- ter erfassen. Auch die Asthmasymptomatik äußert sich individuell verschiedenartig. Zur Erfassung der Symptome wurden die Beschwerden getrennt in einem Tagebuch aufgeführt (Tabelle 1).

Jedem Patienten wurde bei Studienbeginn ein Peak-flow-Monitor (Vitalograph) zur Messung der maximalen Ausatemungsgeschwindigkeit während des Studienverlaufs ausgehändigt. Die Messung erfolgte 4mal täglich (6, 9, 12, 18 Uhr) durch den Patienten im Sitzen. Der höchste Wert (l/min) aus jeweils 3 Messungen wurde im Tagebuch vermerkt.

Die Messung der unspezifischen BHR erfolgte am Bronchoscreen-Meßplatz (Jaeger, Würzburg/BRD) unter Einsatz von Histaminidihydrochlorid in einer Konzentration von 1 mg/ml als pharmakodynamische Provokationssubstanz [20]. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß gegenüber dem konventionellen Meßverfahren eine bessere Quantifizierbarkeit der bronchialen Reaktion bei deutlicher Einsparung der Untersuchungszeit erreicht wird. Die Histaminaerosolapplikation erfolgte Atemzug um Atemzug in der Inspirationsphase während der Spontanatmung (Verneblerleistung pro Atemzug 5 µmol). Gleichzeitig wurde die bronchiale Reaktion am selben Gerät mit der Verschlußdruckmethode (R_{VD}) bestimmt. Als Zielkriterien der BHR wurde ein 50%iger Anstieg des Atemtraktwiderstandes (R_{VD}) im Vergleich zum Ausgangswert bei gleichzeitigem Überschreiten des R_{VD}-Wertes von 0,3 kPa/(l·s) post provocationem definiert. Folgende Lungenfunktionsparameter vor inhalativer Provokation gelten als Ausschlusskriterium für die Untersuchung: R_{VD} > 0,5 kPa/(l·s) oder FEV₁ < 80% des Sollwertes. Durch Vortestungen wurde bei allen 29 Patienten eine BHR auf eine kumulative Histamindosis von < 8 µmol nachgewiesen. Um eine semiquantitative Bewertung im Hyperreaktivitätsbereich zu ermöglichen, wurde während der Prüfperiode die Schwellendosis für die BHR auf 1 µmol Histamin

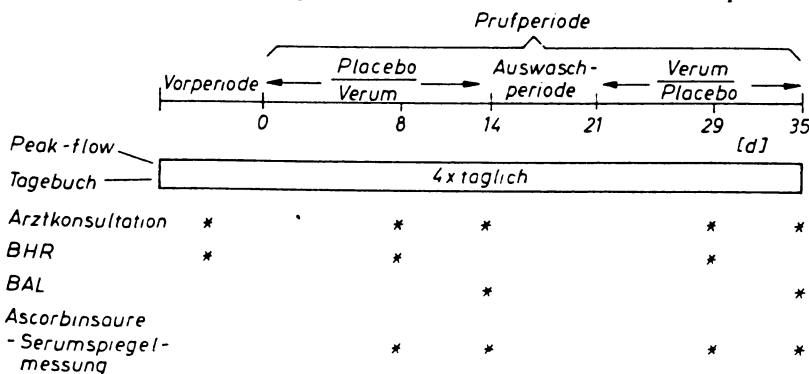


Abb. 1 Ablaufplan der kontrollierten Doppelblindstudie mit Ascorbinsäure/Placebo bei Patienten mit infektiell bedingtem Asthma bronchiale. BHR – Bronchiale Hyperreaktivität, BAL – Bronchoalveoläre Lavage

Tabelle 1 Symptomenscore

Bewertung der asthmatischen Beschwerden:

0 = keine Beschwerden

1 = leichte oder kurzzeitige Beschwerden, die keinen zusätzlichen Einsatz von Arzneimitteln erfordern

2 = stärkere Beschwerden, die durch zusätzliche Arzneimittel innerhalb von 15 Minuten aufgehoben werden

3 = stärkere Beschwerden, die auf zusätzliche Arzneimittel ungenügend oder verzögert ansprechen oder wiederholte Anwendung erfordern

Beschwerden können sein: anfallsweise Atemnot, pfeifende Atmung, morgendliches Engegefühl oder trockener Reizhusten

festgelegt, das entspricht 40 Atemzügen. Die BHR ($PD_{50} R_{VD}$) wurde bei einer kumulativen Provokationsdosis von $\leq 1 \mu\text{mol}$ Histamin als positiv, bei $> 1 \mu\text{mol}$ Histamin als negativ deklariert.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Die Alveolarmakrophagen (AM) wurden unter ambulanten Bedingungen durch bronchoalveoläre Lavage gewonnen. Die BAL erfolgte im Mittellappen mit einem Fiberbronchoskop in Lokalanästhesie mit steriler physiologischer NaCl-Lösung in Einzelportionen (5–7mal von 20 ml) (18, 20, 21, 31). Die Spülflüssigkeiten wurden in einem mit Eiswasser gekühlten, silikonisierten Erlenmeyerkolben gepoolt, anschließend durch ein Drahtsieb (250 μm) filtriert und bei 4°C zentrifugiert (500 g, 10 min). Das Zellsediment wurde 10 min bei 4°C mit 10 ml sterilem Erythrozyten-Lyse-Puffer (pH = 7,4) behandelt, anschließend 2mal mit Phosphat gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (PBS) gewaschen und eine Zelldichte von 10^6 AM/ml PBS eingestellt.

Zytologische Untersuchungen: Die Gesamtzellzahl und der Anteil von AM in der Zellsuspension wurde in der Zählkammer nach Neubauer an Hand von morphologischen Kriterien und durch den Esterase-Test mit α -Naphthylacetat bestimmt. Die Zelldifferenzierung wurde nach Anfärbung der Zellsuspension mit einer Mischung aus gleichen Teilen von 1% wäßriger Nilblauschwarz und Thionin-Weinsäure-Lösung nach Feyrter (1 g Thionin + 0,5 g Weinsäure/100 ml dest. H_2O) im Verhältnis 1:1 vorgenommen.

Chemilumineszenz (CL)-Messung

Meßtechnik: Die Messung wurde mit dem Flüssigkeitsszintillationszähler Isocap300 (Searle Nuclear Chicago Division, Holland) in „out of coincidence“-Schaltung und „recycling“-Arbeitsweise durchgeführt. Die Meßzeit je Probe betrug 0,2 min im Abstand von etwa 6 min. Zur Messung wurden Polypropylen-Röhrchen (sog. Mini-Vials) verwendet (Meßtemperatur 24°C). Der Arbeitsraum wurde vollständig abgedunkelt und mit einer roten Dunkelkammerbeleuchtung ausgestattet (33).

Reagenzien: Als Medium für die CL-Messung wurde Veronal gepufferte physiologische NaCl-Lösung mit einem Zusatz von Albumin, Glukose, Ca^{2+} und Mg^{2+} entsprechend den Angaben von Wulf und Mitarb. (34) verwendet. Die Hefezellwände für die Stimulation der AM wurden aus Bäckerhefe isoliert (23). Die Opsonierung der Hefezellwände erfolgte mit Humanserum (Konzentration der Hefezellwand-Dispersion 5 mg/1 ml PBS). Luminol (CL-Verstärker) wurde in einer Konzentration von 6 mg/3 ml PBS unter Zusatz von 24 μl Diethylamin durch Ultraschallbehandlung in Lösung gebracht. Lucigenin (Cl-Verstärker) wurde in PBS gelöst (10,2 mg/2 ml).

Meßansatz: 2 ml Veronal-Puffer, 20 μl Luminol- bzw. Lucigenin-Lösung und 100 μl der AM-Suspension ($1 \cdot 10^5$ AM) wurden in einem Meßröhrchen gemischt und etwa 15 min mit Flüssigkeitsszintillationszähler vorinkubiert. Danach wurde die Hefezellwand-Suspension (500 μg) hinzugefügt und die CL-Messung vorgenommen.

Die Luminol- und Lucigenin-verstärkte CL wurde hierbei parallel gemessen¹⁾. Zur quantitativen Auswertung der Meßergebnisse wurden die Peakhöhe (IPM) und die Flächen unter den CL-Kurven (IP) innerhalb von 200 min nach Stimulation mit der Hefezellwand-Suspension bestimmt.

Zur Charakterisierung der Pharmakokinetik von Ascorbinsäure bei dem angewendeten Therapieregime wurde das Tagesprofil des Serumspiegels der Ascorbinsäure mit dem L-Ascorbinsäure-Farb-

¹⁾ Die Lucigenin-verstärkte Chemilumineszenz zeigt die Bildung von Superoxidanion (O_2^-) an, während die Luminol-abhängige Chemilumineszenz für Hypohalogenit spezifisch ist.

test (Boehringer, Mannheim, BRD) enzymatisch bestimmt. Durch Patient und Arzt wurde die globale Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit aufgezeichnet.

Zur statistischen Auswertung der Meßgrößen wurden die arithmetischen Mittelwerte (\bar{x}) und die Standardabweichung (s) ermittelt.

Der statistische Vergleich der Gruppen erfolgte mit dem gepaarten t-Test und Wilcoxon-Test.

Ergebnisse

Das Gesamtmittel der Peak-flow-Werte für alle Asthmiker betrug in der Placebophase 410 l/min und in der Verumphase 419 l/min. Dieser geringe Anstieg von durchschnittlich 9 l/min in der Ascorbinsäure-Gruppe war statistisch nicht signifikant und dürfte auch klinisch nicht relevant sein. Ein ähnliches Bild ergab die Analyse der Symptomenscores. Die Mittelwerte lagen in der Placebophase bei 0,72 Punkten und unter Ascorbinsäure bei 0,65 Punkten. In der Behandlungsperiode mit Ascorbinsäure ist somit eine geringe Abnahme der Beschwerden zu beobachten.

Die Untersuchungen zur bronchialen Hyperreaktivität erfolgten zu 3 Zeitpunkten jeweils in der Vorperiode, nach 8 Tagen und am 29. Tag. Der Verlauf der bronchialen Hyperreaktivität bei 23 Probanden während der Untersuchungsperiode ist in Tabelle 2 aufgeführt. Bei 11 Asthmati-

Tabelle 2 Verlauf der bronchialen Hyperreaktivität (BHR) mit Ascorbinsäure oral (5 g/die über 35 Tage) im Vergleich zu Placebo (n = 23) Positivkriterien: $PD_{50} R_{VD} \leq 1 \mu\text{mol}$ Histamin

BHR in der Placebo-Periode	BHR in der Ascorbinsäure-Periode		
	positiv	negativ	
positiv	9	12	21
negativ	0	2	2
	9	14	23

Tabelle 3 Zellverteilung in der bronchoalveolären Flüssigkeit bei Patienten mit infektiertem Asthma bronchiale; 0 = normgerecht, \uparrow = erhöht, $\uparrow\uparrow$ = stark erhöht (Einschätzung der Ergebnisse anhand der Normwerte nach Hunninghake und Crystal [31])

n	Placebo-Periode		Ascorbinsäure-Periode	
	Lymphozyten	Eosinophile	Lymphozyten	Eosinophile
8	0	0	0	0
2	0	(5%) \uparrow	0	0
3	(15%) \uparrow	0	0	0
3	(15%) \uparrow	(5%) \uparrow	0	(5%) \uparrow
3	(34%) \uparrow	(3%) \uparrow	(53%) $\uparrow\uparrow$	0
1	(16%) \uparrow	(8%) \uparrow	(14%) \uparrow	(25%) \uparrow
1	0	(8%) \uparrow	(18%) \uparrow	0
1	(17%) \uparrow	0	0	(5%) \uparrow
1	0	0	(53%) $\uparrow\uparrow$	0
1	(16%) \uparrow	0	(26%) \uparrow	(8%) \uparrow

24

kern trat keine Veränderung in beiden Perioden auf. Bei 12 Probanden war in der Placebophase eine bronchiale Hyperreaktivität nachweisbar, während in der Ascorbinsäure-Phase eine negative Reaktion beobachtet wurde. Der umgekehrte Fall trat nicht auf. Diese Asymmetrie ist signifikant ($p < 0,0003$; Test auf der Basis der Binominalverteilung). Demzufolge konnte bei 52% der Patienten mit Asthma bronchiale die bronchiale Hyperreaktivität wirkungsvoll gesenkt werden.

Die Auswertung der bronchoalveolären Lavage ergab, daß 8 von 24 Patienten ein normgerechtes alveoläres Differenzialzellbild in beiden Prüfperioden zeigten. Bei 5 Patienten kam es unter Ascorbinsäure-Behandlung zu einer Normalisierung des alveolären Zellbildes, und bei weiteren 6 Pa-

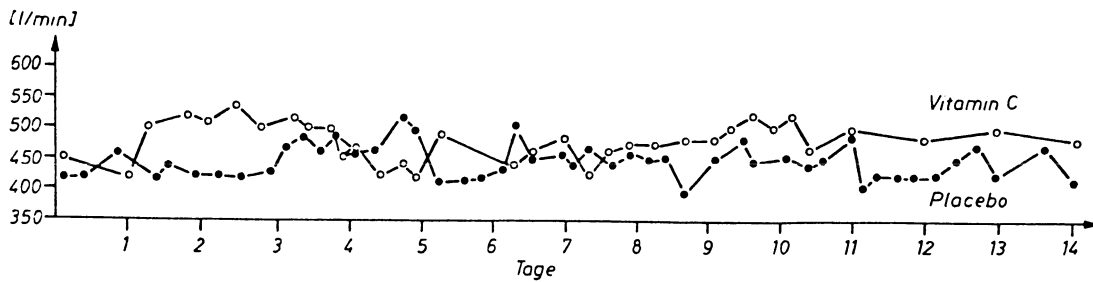


Abb. 2 Peak-flow-Verlaufskurve eines Asthmapatienten während der gesamten Studie.

tienten klang die primär vorhandene alveoläre Lymphozytose ab. In 3 Fällen persistierte eine alveoläre Eosinophilie. Bemerkenswert war bei 3 Patienten eine erhebliche Lymphozytose (> 28%) in beiden Perioden (Tabelle 3). Die Ergebnisse der CL-Messungen an AM aus der BAL-Flüssigkeit zeigen, daß es unter Ascorbinsäure sowohl bei der Lucigenin- als auch der Luminol-Verstärkung zu einer Verminderung der Chemilumineszenz-Antwort kommt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Vergleich der Parameter der Chemilumineszenz (CL)-Kurven der Alveolarmakrophagen von Patienten mit infektiertem Asthma bronchiale (n = 24)

Placebo-Periode	Fläche unter der CL-Kurve IP 10 ⁻⁴ *) x ± s	Peakhöhe (IPM 10 ⁻⁴ **) x ± s
a) Lucigenin	1,78 ± 1,51	2,11 ± 1,93
b) Luminol	2,17 ± 2,94	2,23 ± 2,77
Ascorbinsäure-Periode		
c) Lucigenin	1,29 ± 0,74	1,41 ± 0,87
d) Luminol	1,81 ± 1,72	1,91 ± 2,07
Statistik	a:c p ~ 0,08	a:c p ~ 0,03
Wilcoxon-test	b:d p ~ 0,09	b:d p ~ 0,03

* IP = Impulse

**IPM = Impulse pro Minute

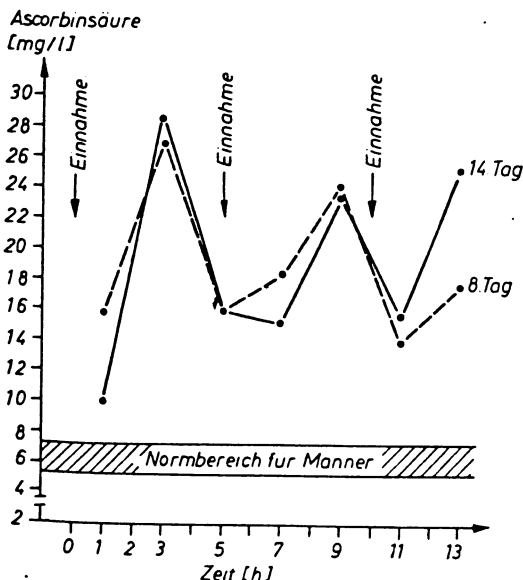


Abb. 3 Tagesprofil des Serumspiegels der Ascorbinsäure bei einem männlichen Asthmatiker.

Die Differenzen zwischen den beiden Gruppen (Placebo-Periode, Ascorbinsäure-Periode) sind für die Peakhöhen statistisch signifikant (p ~ 0,03). Die Veränderungen der Alveolarmakrophagenaktivität, ge-

messen an Hand der Bildung der RSM, korrelieren nicht bzw. nur gering mit den Veränderungen der Peak-flow-Werte und Symptomenscores ($|r| < 0,4$ in allen Fällen). Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde versucht, jene Patienten näher zu charakterisieren, bei denen deutliche therapeutische bzw. hyperreaktivitätssenkende Effekte nachgewiesen werden konnten (Abb. 2). Es gelang jedoch nicht, „responder“-typische Gemeinsamkeiten zu finden.

Entsprechend dem Applikationsrhythmus betragen die Serumspiegel am 8. Tag 13,8–26,8 mg und am 14. Tag 10,1–28,4 mg Ascorbinsäure/l. Sie lagen damit, wie zu erwarten, erheblich über dem für Männer gültigen Normbereich (Abb. 3).

Die Auswertung der Verträglichkeit des Prüfpräparates durch Arzt und Patient erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen den Prüfperioden.

Über Übelkeit in der Ascorbinsäure-Periode klagte lediglich 1 Patient, ein weiterer gab verstärktes Durstgefühl über die gesamte Prüfperiode an. 3 Patienten bemerkten einmalig abendlich am Tage der bronchoalveolären Lavage Temperaturerhöhungen bis 38,2°C.

Diskussion

Im Vergleich zu den bisherigen Einzeluntersuchungen mit Ascorbinsäure beim Asthma bronchiale, in denen geringere Dosierungen über kürzere Applikationszeiträume angewendet wurden (11, 15, 17, 19, 25, 30), konnte erstmalig in einer komplexen Studie unter Einbeziehung von Lungenfunktion, Symptomenscores, bronchialer Hyperreaktivität und bronchoalveolärer Lavage ein therapeutischer Effekt der Ascorbinsäure nachgewiesen werden, der vor allem in einer signifikanten Senkung der bronchialen Hyperreaktivität seinen Ausdruck findet. Die bronchiale Hyperreaktivität ist ein wichtiges, objektivierbares Merkmal der Asthmaerkrankung. Eine Hyperreaktivität ist in der Regel schon vor der Manifestation des „klinischen Asthma“ erkennbar und somit ursächlich an der Pathogenese des Asthma beteiligt. Heute wird die bronchiale Übererregbarkeit sogar als der gemeinsame Nenner aller Asthmaformen angesehen (27). Als etablierte Meßmethode zur Untersuchung der bronchialen Hyperreaktivität hat sich die inhalative Provokation mit Histamin bewährt (20). Bei 52% der Asthmatiker kam es zu einer klinisch relevanten Anhebung der Schwelle der bronchialen Reaktivität, und zwar konnte im Unterschied zur Placeboperiode bei 11 Probanden unter Ascorbinsäurebehandlung ein hyperreaktivitätssenkender Effekt gemessen werden.

Eine wirkungsvolle Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität muß heute als entscheidendes Element asthmapräventiver Maßnahmen angesehen werden (26). Gleichzeitig gilt die bronchiale Hyperreaktivität als wichtigster determinierender Faktor für den Verlauf der Asthmaerkrankung. Die Lungenfunktionsuntersuchungen ergeben bei Asthmatikern häufig wechselnde Befunde, in Abhängig-

keit von äußeren Einflüssen, Tagesrhythmus und Medikation. Deswegen wurde als objektivierbarer Lungenfunktionsparameter der Peak-flow-Wert 4mal täglich gemessen und im Tagebuch dokumentiert. Relativ seltene, punktuelle Messungen der Lungenfunktionsparameter durch aufwendigere Meßmethoden wie Spirometrie oder Bodyplethysmographie ergeben trotz höherem personell-technischen Aufwand keine verlässlicheren Aussagen als die wesentlich häufiger gemessenen Peak-flow-Werte, die repräsentativer die täglichen Schwankungsbereiche der Lungenfunktion des Asthmikers erfassen. Die Peak-flow-Werte und die Symptom scores zeigten zwar die Tendenz zur Verbesserung während der Ascorbinsäuretherapie, jedoch waren die Unterschiede in beiden Prüfzeiträumen nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Chemilumineszenz-Messungen an Alveolarmakrophagen ergaben, daß unter Ascorbinsäurebehandlung eine verminderte Chemilumineszenz-Antwort erfolgt. Dies spricht dafür, daß Ascorbinsäure die Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten bei Patienten mit Asthma bronchiale reduziert und somit auch die Biosynthese von bronchokonstriktorisch wirksamen Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Produkten hemmend beeinflussen könnte. Ascorbinsäure vermindert wahrscheinlich nicht direkt die Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten z. B. durch das NAD(P)H-Oxydasesystem der inflammatorischen Zellen. Die entstehenden Sauerstoffradikale und toxischen Oxidantien werden reduziert und so unschädlich gemacht, bevor sie mit den Lungenzellen bzw. dem Lungengewebe reagieren können.

Darüber hinaus unterstreicht die vorliegende Studie den Stellenwert der bronchoalveolären Lavage beim Asthma bronchiale (13, 24, 32). Durch das alveoläre Differentialzellbild können Aussagen über den Entzündungsgrad beim infektbedingten Asthma bronchiale und den Therapieeffekt von antiasthmatisch/allergisch wirksamen Substanzen getroffen werden (14, 22). Aus den Ergebnissen kann geschlußfolgert werden, daß Ascorbinsäure in hoher Dosierung (5 g/die) ein geeignetes Antioxidans zur Reduktion der Radikalbildung beim infektbedingten Asthma bronchiale ist und somit den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale günstig beeinflussen könnte. Dies muß in weiteren umfassenden Untersuchungen weiter abgeklärt werden.

Literatur

- Anah, C. O., L. N. Jarika u. H. A. Baig: High dose ascorbic acid in Nigerian asthmatics. *Trop. geogr. Med.* 32(1980), 132–137.
- Bendich, A., L. J. Machlin u. O. Scandurra: The antioxidant role of vitamin C. *Adv. in Free Radical Biol. & Med.* 2(1986), 419–444.
- Bragt, P. C., J. J. Bansberg u. I. L. Bonta: Antiinflammatory effects of free radical scavengers and antioxidants. *Inflammation* 4(1980), 290–299.
- Cathcart, R. F.: Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (aids). *Medical Hypothese* 14(1984), 423–433.
- Cathcart, R. F.: Vitamin C: The nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. *Medical Hypothesen* 18(1985), 61–77.
- Dawson, W., G. B. West u. H. M. Guirgis: The nature of the antagonism of bronchospasm in the guinea-pig by ascorbic acid. *Brit. J. Pharmacol.* 23(1965), 725–734.
- Fann, Y. D., G. Rothberg, P. G. Tremml et al.: Ascorbic acid promotes prostanoid release in human lung parenchyma. *Prostaglandins*, 31(1986), 361–368.
- Farrukh, I. S., J. R. Michael u. S. P. Peters: The role of cyclooxygenase and lipoxygenase mediators in oxidant-induced lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137(1988), 1343–1349.
- Flenley, D. C.: What should an ideal antioxidant do (and not do)? *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23(1987), 279–285.
- Housset, B.: Biochemical aspects of free radicals metabolism. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23(1987), 287–290.
- Hundt, H. B.: Ascorbic acid in bronchial asthma—report of a therapeutic trial on twenty-five cases. *Brit. med. J.* April 2(1938), 726–727.
- Jones, S. B., u. D. B. Bylund: Ascorbic acid inhibition of alpha-adrenergic receptor binding. *Biochem. Pharmacol.* 35(1986), 595–599.
- Kirby, J. G., P. M. O'Byrne u. F. E. Hargreave: Bronchoalveolar lavage does not alter airway responsiveness in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135(1987), 554–556.
- König, W., A. Bohm, K. D. Bremm, J. Brom, K. Theobald, B. Spur u. A. Crea: Die Rolle der Mastzelle bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen. *Prax. Klin. Pneumol.* 37(1983), 127–138.
- Kordansky, D. W., R. R. Rosenthal u. P. S. Norman: The effect of vitamin c on antigen-induced bronchospasm. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63(1979), 61–64.
- Kreisman, H., C. Mitchell u. A. Bouhuys: Inhibition of histamin-induced airway constriction. Negative results with oxtriphylline and ascorbic acid. *Lung* 154(1977), 223–229.
- Malo, J. L., A. Cartier, R. T. Line Pineau et al.: Lack of acute effects of ascorbic acid on spirometry and airway responsiveness to histamine in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78(1986), 1153.
- Metzger, W. I., K. Nugent u. H. B. Richerson: Methods for bronchoalveolar lavage in asthmatic patients. Following bronchoprovocation and local antigen challenge. *Chest* 87(1985), 189–192.
- Murata, A., M. Kawasaki, H. Motomatsu u. F. Kato: Virus inactivating effect of D-isoascorbic acid. *J. Nuto. Sci. Vitaminol.* 32(1986), 559–567.
- Müller, St., u. J. Slapke: Bestimmung der bronchialen Reaktivität durch inhalative Applikation von Kaltluft und pharmakologisch aktiven Substanzen. *Z. Erkrank. Atm.org.* 170(1988), 197–200.
- NHLBI Workshop Summaries. Summary and recommendations of a workshop on the investigative use of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132(1985), 180–182.
- Obertache, U., Th. Joha, U. Pesou u. H. D. Riewendt: Normalwerte der Zellverteilung und -funktion in der menschlichen Alveole. *Anaesth. Intensivther. Notfallmed.* 21(1986), 224–228.
- Reif, F., R. Hankmann, H. Luhrs u. Lademann: Die Hefen in der Wissenschaft. S. 356. in: *Die Hefen Band I*, ed. by M. Lademann. Verlag Hans Carl, Nürnberg 1960.
- Rubin, R.: Bronchoalveoläre Lavage. *Prax. Klin. Pneumol.* 37(1983), 768–773.
- Schachter, E. N., u. A. Schlesinger: The attenuation of exercise-induced bronchospasm by ascorbic acid. *Annals of Allergy* 49(1982), 146–151.
- Slapke, J., St. Müller, J. Adolph et al.: Asthma prevention in high risk individuals by inhaled steroids. *Allergy*, 43, Suppl. Nr. 7(1988), 100.
- Slapke, J.: Pathomechanismen des Asthma und der bronchialen Hyperreaktivität. *Z. ärztl. Fortbild.* 82(1988), 699–701.
- Subramanian, N.: Histamine degradative potential of ascorbic acid. *Agents and Actions* 8/9(1978), 484–287.
- Thomas, W. R., u. P. G. Holt: Vit C and immunity: an assessment of the evidence. *Clin. Exp. Immunol.* 32(1978), 370–379.
- Ting, S., L. E. Mansfield u. J. R. N. Yarbrough: Effects of ascorbic acid on pulmonary functions in mild asthma. *J. Asthma* 20(1983), 39–42.
- Wiesner, B., H. Dürschmied, R. Lenich et al.: Bronchoalveoläre Lavage – Entwicklung, Stand, Perspektiven. *Dt. Gesundh.-Wesen* 39(1984), 1205–1209.
- Wießmann, K.-J.: Was leistet die bronchoalveoläre Lavage? *Dtsch. med. Wschr.* 112(1987), 1523–1525.
- Winsel, K., R. Christ, H. Eckert et al.: Chemilumineszenz-Messungen an Alveolarmakrophagen bei Sarkoidose-Patienten. *Z. Erkrank. Atm.org.* 168(1987), 23–32.
- Wulff, K., u. R. C. Allen: Chemiluminigenic probing of phagocyte oxygenation activity. *Topics in Biochemistry*, Boehringer, Mannheim, 1982.
- Zuskin, E., A. J. Lewis u. A. Bauhuys: Inhibition of histamine-induced airway constriction by ascorbic acid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 51(1973), 218–226.