

Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten
und Tuberkulose, Berlin-Buch, Poliklinik

EINFLUSS VON ASCORBINSÄURE AUF DEN KLINISCHEN VERLAUF DES
INFEKTBEDINGTEN ASTHMA BRONCHIALE UND DIE BILDUNG VON
REAKTIVEN SAUERSTOFFMETABOLITEN DURCH BAL-ZELLEN

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR

von

Dipl.-Med. Margit Schertling

geboren am 28. 10. 1950 in Arnstadt

Berlin 1989

1. Gutachter: Prof. MR Dr. sc. med. Gudowski
2. Gutachter: Prof. MR Dr. sc. med. Löwe
3. Gutachter: Prof. MR Dr. sc. med. Stojke

Datum des Beschlusses: 28. 11. 89 = Prom

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Funktionen der neutrophilen Granulozyten und Alveolarmakrophagen (AM) im Rahmen der Infektion	1
1.2. Biosynthese von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (RSM) durch Granulozyten und Alveolarmakrophagen	2
1.3. Zellen und Mediatoren des Entzündungsprozesses	6
1.4. Bedeutung der RSM bei der Pathogenese des infekti- bedingten Asthma bronchiale	7
1.5. Neue Aspekte in der Pathogenese des Asthma bron- chiale, Infektionen als Wegbereiter	9
1.6. Effekt von Ascorbinsäure als Antioxidans	12
1.7. Bedarf, Katabolismus und Toleranz von Ascorbin- säure	14
2. Ziel der Untersuchungen	15
2.1. Prüfplan	16
2.1.1. Patientenauswahl und Einschlußkriterien	
2.1.2. Ausschlußkriterien	16
2.2. Studiendesign	16
3. Material und Methoden	18
3.1. Symptomenscore	18
3.2. Peak-flow	19
3.3. Die Testung der bronchialen Hyperreaktivität (BHR) mittels Histaminprovokation	19
3.4. Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	20
3.4.1. Bedeutung der BAL	20

3.4.2.	Technik der Bronchoskopie und BAL bei Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale	21
3.4.3.	Aufarbeitung der BAL	22
3.4.4.	Chemilumineszenzmessung	23
3.4.5.	INT-Test zur Bestimmung der Superoxid-Bildung durch polymorphkernige Leukozyten (PMN) und BAL-Zellen	24
3.4.6.	Bakteriologische Untersuchung der Spülflüssigkeit	25
3.5.	Messung des zeitlichen Verlaufes der Ascorbinsäurekonzentration im Serum	25
3.6.	Globale Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit durch Arzt und Patient	25
3.7.	Statistische Analyse der Meßdaten	26
4.	Ergebnisse	26
4.1.	Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit	26
4.1.1.	Tagebuchparameter (Peak-flow- und Symptomenscore)	26
4.1.2.	Verlauf der bronchialen Hyperreaktivität während der Studie	27
4.1.3.	Korrelation zwischen Verbesserung der Peak-flow-Werte und Senkung der bronchialen Hyperreaktivität	29
4.1.4.	Auswertung der BAL	29
4.1.4.1.	Zelldifferenzierung in der bronchoalveolären Lavage	29
4.1.4.2.	Korrelation Tagebuchparameter - alveoläres Differentialzellbild	33
4.1.4.3.	Beziehung zwischen alveolärem Differentialzellbild und dem Verlauf der bronchialen Reaktivität während der Studie	33
4.1.4.4.	Erfassung der Aktivität der BAL-Zellen	33

4.1.4.5.	Vergleich der Parameter CL - Peak-flow, Symptomenscore bzw. bronchiale Hyperreaktivität	37
4.1.4.6.	Zusammenhang zwischen alveolärem Differentialzellbild und dem oxidativen Metabolismus der BAL-Zellen beim infektbedingten Asthma bronchiale	38
4.1.4.7.	O ₂ ⁻ -Bildung durch neutrophile Granulozyten und BAL-Zellen	38
4.1.4.8.	Bakteriologische Befunde	41
4.1.4.9.	Die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient	41
4.2.	Sicherheitsparameter	41
4.2.1.	Konzentration von Ascorbinsäure im Serum	41
4.2.2.	Nebenwirkungen	42
4.2.2.1.	Allgemeine Verträglichkeit	42
4.2.2.2.	Nebenwirkung der bronchoalveolären Lavage	42
5.	Diskussion	42
6.	Zusammenfassung	49
7.	Literaturverzeichnis	52

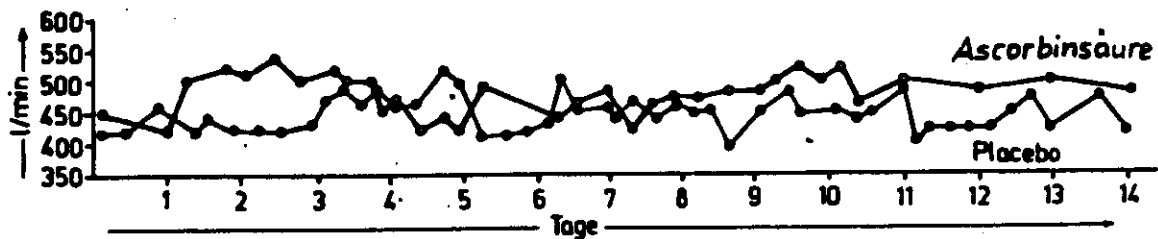
Abkürzungsverzeichnis

AM	Alveolarmakrophagen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BHR	Bronchiale Hyperreaktivität
CL	Chemilumineszenz
HZW	Hefezellwand
INT	Jodphenyl-Nitrophenyl-Phenyltetrazolium- chlorid-Test
LT	Leukotriene
O_2^-	Superoxid
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
Peak-flow	Maximale Ausatemungsgeschwindigkeit
PG	Prostaglandine
RSM	Reaktive Sauerstoffmetabolite
R_{VD}	Verschlußdruckmethode
TX	Thromboxane

4.1.3. Korrelation zwischen Verbesserung der Peak-flow-Werte und Senkung der bronchialen Hyperreaktivität

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde versucht, jene Patienten näher zu charakterisieren, bei denen deutliche therapeutische Effekte nachgewiesen werden konnten (Abb. 7)

Abb. 7 Peak-flow-Verlaufskurve während des gesamten Studienablaufes



Es gelang jedoch nicht, "responder"-typische Gemeinsamkeiten zu finden.

4.1.4. Auswertung der BAL

4.1.4.1. Zelldifferenzierung in der bronchoalveolären Lavage

In der Literatur liegen sehr unterschiedliche Angaben zu Normwerten der BAL-Differentialzytologie vor. Die Angaben über Normwerte sowie Muster pathologischer Zellverteilungen in der Lavageflüssigkeit bei verschiedenen Erkrankungen sind uneinheitlich. Zur Orientierung ist eine Tabelle aus der Literatur angegeben (s. Tab. 4) [30].

Tab. 4 Alveoläres Differentialzellbild - Vergleich verschiedener Normwerte einzelner Autoren

(n.a. = nicht angegeben; R = Raucher; NR = Nicht-raucher) (* Mittelwert \pm SEM; die anderen Autoren geben Mittelwert \pm SD an)

Autor	Rankin	Laviolette	Roth	Arnoux		Dauber'		Velluti	Hunninghake'		Costabel		de Shazo'		
	1983 (7)	1985 (5)	1981 (8)	1979 (1)	1979 (1)	1979 (3)	1984 (10)	1979 (4)	1986 (2)	1983 (9)	1983 (9)	1983 (9)	1983 (9)		
Probanden R/NR	11 R/NR	42 NR	10 NR	13 R	8 NR	8 R	16 NR	12 R	8 NR	7 R	8 NR	11 NR	12 R	7 NR	5 R
Spül- volumen ml	300	300	300	300	300	300	300	300	150	150	100	100	100	n.a.	n.a.
Absaug- rate %	52 \pm 4	69 \pm 7	66 \pm 14	64 \pm 14	n.a.	n.a.	61 \pm 3	44 \pm 7	63 \pm 13	64 \pm 8	n.a.	64 \pm 16	52 \pm 13	n.a.	n.a.
Zellgehalt .10 ⁶	19 \pm 4	6 \pm 3 x 10 ⁶ /ml	28 \pm 14	61 \pm 34	27 \pm 16	52 \pm 20	n.a.	n.a.	15 \pm 3	38 \pm 23	n.a.	7 \pm 3	23 \pm 12	15 \pm 2	41 \pm 20
Alveolar- makro- phagen %	88 \pm 3	89 \pm 8	91 \pm 5	96 \pm 4	89 \pm 7	97 \pm 2	84 \pm 1	93 \pm 1	88 \pm 6	84 \pm 3	93 \pm 3	92 \pm 4	96 \pm 3	89 \pm 1	93 \pm 1
Neutro- phile %	0,8 \pm 0,2	1,7 \pm 1,2	1,2 \pm 0,9	0,7 \pm 0,8	1 \pm 1	1 \pm 1	n.a.	n.a.	0,9 \pm 0,8	0,5 \pm 0,7	1	1 \pm 1	1 \pm 1	5,2 \pm 0,6	1 \pm 1
Eosino- phile %	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,4 \pm 0,3	0,2 \pm 0,2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Lympho- zyten %	12 \pm 3	10 \pm 8	7 \pm 4	3 \pm 4	10 \pm 7	2 \pm 1	11 \pm 1	4 \pm 1	11 \pm 4	8 \pm 3	7 \pm 1	7 \pm 3	3 \pm 2	8 \pm 1	5 \pm 1

Bei der Bewertung der Ergebnisse der alveolären Differentialzellbilder im Rahmen der Studie wurden als Vergleich die Normwerte von Hunninghake (1979) herangezogen.

Befunde:

Tab. 5 Zusammensetzung der zellulären Anteile in der BAL-Flüssigkeit bei infektbedingten Asthmatikern (n = 24)

	Placebo- Periode	Ascorbinsäure- Periode
Zellzahl	5 - 10 x 10 ⁶	5 - 10 x 10 ⁶
	x ± s	x ± s
Zellverteilung:		
Makrophagen	74,96 ± 17,00	80,54 ± 11,61
Lymphozyten	13,92 ± 14,30	10,63 ± 9,78
Granulozyten		
Neutrophile	4,63 ± 3,70	3,04 ± 2,85
Eosinophile	4,20 ± 9,30	3,88 ± 9,94
Basophile	2,29 ± 2,01	1,92 ± 2,86

Die Differenzierung der zellulären Bestandteile der bronchoalveolären Lavage in beiden Prüfperioden ergab eine geringgradige alveoläre Lymphozytose neben einer geringen Vermehrung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten.

Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Zellverteilung bei 24 Patienten während des Studienverlaufes entsprechend der Einteilung: normgerecht, erhöht, stark erhöht, erniedrigt, stark erniedrigt bei Zugrundelegung der Normwerte nach Hunninghake. Es wird die Verteilung der BAL-Zellen in der Verum- und Placeboperiode gegenüber gestellt.

Tab. 6 Analyse der Zellverteilung in der Spülflüssigkeit (Einschätzung der Ergebnisse anhand der Normwerte nach Hunninghake und Crystal)
 (0 = normgerecht, ↑ = erhöht, ↑↑ = stark erhöht, ↓ = erniedrigt, ↓↓ = stark erniedrigt
 M = Makrophagen, L = Lymphozyten, E = Eosinophile, n.G. = neutrophile Granulozyten)

n	Placebo-Periode				Ascorbinsäure-Periode			
	M %	L %	n.G. %	E %	M %	L %	n.G. %	E %
8	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	5↑	0	0	0	0
3	0	15↑	0	0	0	0	0	0
1	62↓	24↑	10↑	0	65↓	28↑↑	5↑	0
1	0	12↑	0	5↑	0	15↑	0	6↑
1	0	0	11↑	0	0	0	8↑	0
1	0	15↑	0	0	0	12↑	0	0
1	59↓	37↑	0	0	67↓	31↑↑	0	0
1	34↓	54↑↑	12↑	0	54↓↓	38↑↑	0	0
1	43↓	14↑	0	38↑↑	50↓↓	0	0	49↑
2	0	0	0	0	0	0	9↑	0
1	0	0	0	0	0	18↑	0	0
1	0	0	9↑	9↑	0	17↑	0	9↑

Die Auswertung ergab, daß 8 von 24 Patienten ein normgerechtes alveoläres Differentialzellbild in beiden Perioden zeigen. Bei 5 Patienten kam es unter der Ascorbinsäurebehandlung zu einer Normalisierung der alveolären Zellzusammensetzung. Weitere 7 Patienten wiesen in beiden Prüfperioden die gleiche bzw. unveränderte Zellverteilung auf, wovon wiederum 3 Patienten mit bemerkenswert hoher alveolärer Lymphozytose während der gesamten Studie beobachtet wurden. Bei einem Patienten persistierte eine hohe alveoläre Eosinophilie. Zu einer Normüberschreitung der Anteile von Lymphozyten und Eosinophilen in der BAL kam es bei 4 Patienten im Verlauf der Ascorbinsäureperiode.

4.1.4.2. Korrelation Tagebuchparameter - alveoläres Differentialzellbild

Bei den 5 Patienten, die mit einer Normalisierung des alveolären Zellbildes unter der Ascorbinsäuretherapie reagieren, ergibt die Analyse der Tagebuchparameter in beiden Prüfperioden keine größeren Schwankungen. Ebenfalls sind die 3 Patienten mit hoher alveolärer Lymphozytose und der 1 Patient mit erhöhter alveolärer Eosinophilie klinisch unauffällig.

4.1.4.3. Beziehung zwischen alveolärem Differentialzellbild und dem Verlauf der bronchialen Reaktivität während der Studie

Von den 5 Patienten mit einer Normalisierung der Zellanteile in der BAL während der Ascorbinsäureperiode konnte gleichzeitig bei 3 Patienten auch eine Negativierung der bronchialen Hyperreaktivität nachgewiesen werden. Außerdem reagierten bei den 7 Patienten, die ein ähnliches Differentialzellbild in beiden Prüfperioden aufwiesen, 5 Asthmatiker mit einer Senkung der bronchialen Hyperreaktivität unter der Ascorbinsäurebehandlung. Darüberhinaus konnte weiterhin bei 3 Patienten trotz erhöhter alveolärer Lymphozytenzahl und einem Patienten mit hoher Eosinophilie die eindeutige Senkung der bronchialen Hyperreaktivität beobachtet werden.

4.1.4.4. Erfassung der Aktivität der BAL-Zellen

Als Indikator der Aktivität der BAL-Zellen (Hauptanteil AM), die durch bronchoalveoläre Lavage isoliert wurden, dient der oxidative Metabolismus dieser Zellen. Die Bildung der RSM kann durch Messung der Chemilumineszenz (CL) der AM erfaßt werden. Da die natürliche CL sehr schwach ist, wurde in den vorliegenden Unter-

suchungen mit CL-Verstärkern (Luminol, Lucigenin) gearbeitet. Die Stimulation der BAL-Zellen von Asthmatikern erfolgte mit opsonierten Hefezellwand-Partikeln (Zymosan).

Zur Auswertung der Meßergebnisse wurde die Impulsrate pro Minute (IPM/min) gegen die Zeit (min) aufgetragen. Als quantitatives Maß für die CL-Ausbeute wurde die Fläche unter der CL-Kurve nach Hefezellwandstimulation bestimmt, wobei jeweils der Wert der Fläche für die spontane CL (Kontrolle; AM ohne Zusätze) subtrahiert wurde. Die Peakhöhen wurden ebenfalls um den Wert der Kontrolle korrigiert.

Tab. 7. Vergleich der Parameter der Chemilumineszenz (CL)-Kurven der Alveolarmakrophagen von Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale (n = 24)

<u>Placebo-Periode</u>	Fläche unter der CL-Kurve (IP 10^{-6})*	Peakhöhe (IPM 10^{-6})**
	x ± s	x ± s
a) Lucigenin	1,78 ± 1,51	2,11 ± 1,93
b) Luminol	2,17 ± 2,94	2,23 ± 2,77
<u>Ascorbinsäure-Periode</u>		
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

Während die spontane lucigenin- bzw. luminolverstärkte CL meistens relativ gering ist, kommt es durch die Hefezellwand-Stimulierung (Phagozytose der HZW-Partikel) schnell zu einem Anstieg des CL-Signals, das nach etwa 60 - 80 min sein Maximum erreicht (Abb. 8a und 8b).

Abb. 8a Spontane und Hefezellwand-induzierte Chemilumineszenz der BAL-Zellen bei Patienten mit einem infektsbedingtem Asthma bronchiale

Differentialzellbild

Makrophagen	34%
Lymphozyten	54%
neutr. Granulozyten	12%

Zusätze:

- Röhrchen 1 : Kontrolle 100 µl PBS
- " 2-4: Stimulation mit HZW (500 µg)
Luminol-verstärkt
- " 5 : Kontrolle 100 µl PBS
- " 6-8: Stimulation mit HZW (500 µg)
Lucigenin-verstärkt

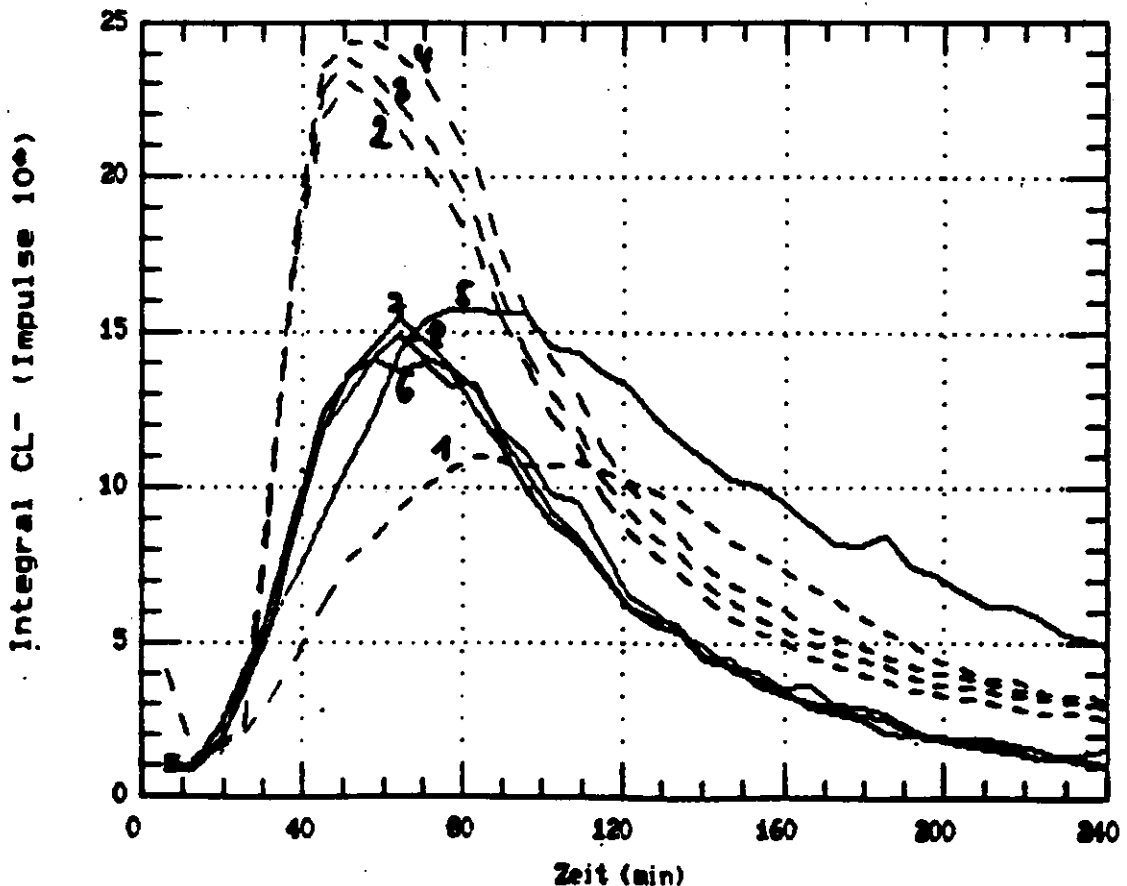


Abb. 8b

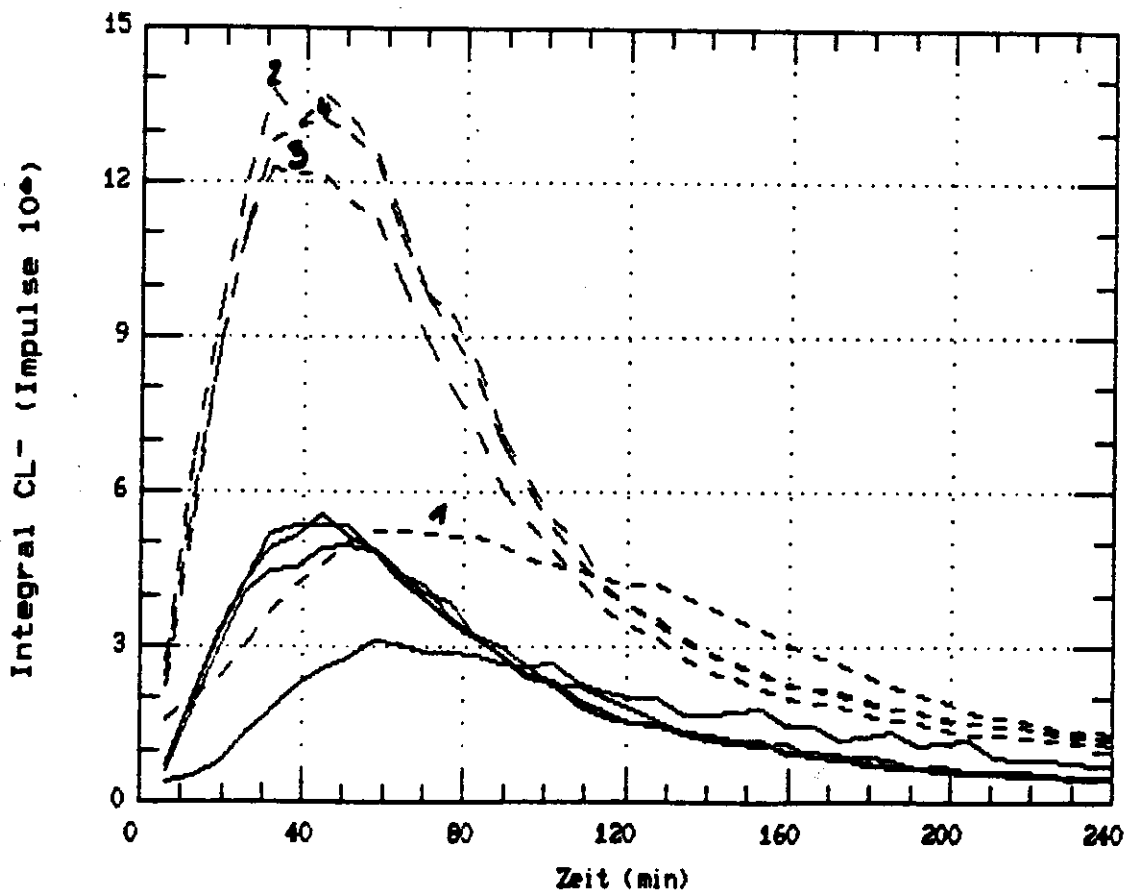
Spontane und Hefezellwand-induzierte Chemilumineszenz der BAL-Zellen von Patienten mit einem infekti- bedingten Asthma bronchiale nach Verabreichung von 5g/d Ascorbinsäure

Differentialzellbild

Makrophagen	54%
Lymphozyten	38%
neutr. Granulozyten	3%
Eosinophile	3%

Zusätze:

- Röhrchen 1 : Kontrolle 100 µl PBS
" 2-4: Stimulation mit HZW (500 µg)
Luminol-verstärkt
" 5 : Kontrolle 100 µl PBS
" 6-8: Stimulation mit HZW (500 µg)
Lucigenin-verstärkt



Die Ergebnisse der CL-Messungen an den BAL-Zellen 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.

Die Differenzen zwischen beiden Gruppen (Placebo-Periode, Ascorbinsäure-Periode) sind für die Peakhöhen statistisch signifikant ($p \sim 0,03$).

4.1.4.5. Vergleich der Parameter CL - Peak-flow, Symptomenscore bzw. bronchiale Hyperreaktivität

Die Veränderung der BAL-Zellen, gemessen an Hand der Bildung der RSM, korrelieren nicht bzw. nur gering mit den Veränderungen der Peak-flow-Werte und Symptomenscores ($r < 0,4$ sowohl bei Lucigenin- als auch bei Luminolverstärkung).

Der Verlauf der BHR korreliert nicht signifikant mit den Ergebnissen der CL-Kurven (Flächen und Peakhöhen) in beiden Prüfperioden.

Zur weiteren Auswertung der Ergebnisse wurden die Patienten in 2 Gruppen geteilt.

1. Gruppe (n = 11): keine Veränderung im Verlauf der BHR in beiden Perioden
2. Gruppe (n = 12): Senkung der BHR in der Ascorbinsäureperiode.

Bei beiden Gruppen waren die Fläche und die Peakhöhe in der Ascorbinsäurephase kleiner als in der Placebophase.

In der 2. Gruppe war die Senkung der CL-Parameter ausgeprägter (aber nicht statistisch signifikant) als in der 1. Gruppe.

4.1.4.6. Zusammenhang zwischen alveolärem Differentialzellbild und dem oxidativen Metabolismus der BAL-Zellen beim infektbedingten Asthma bronchiale

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß von 24 Asthmatikern bei 8 ein normales alveoläres Differentialzellbild während der Studie bestimmt wurde. Von den 8 Patienten weisen 4 eine verminderte Chemilumineszenz-Antwort (Peakhöhe und Fläche unter der CL-Kurve) in der Ascorbinsäure-Periode im Vergleich zur Placebo-Periode auf. Weitere 5 Patienten, bei denen ein Trend zur Normalisierung des alveolären Differentialzellbildes unter der Ascorbinsäurebehandlung auftritt, zeigen bis auf einen Patienten eine Hemmung des CL-Signals.

Dagegen findet man bei 4 Asthmatikern, die unverändert einen ungewöhnlich hohen Lymphozyten- und neutrophilen Granulozytenanteil in beiden Prüfperioden haben und wo die CL-Parameter der BAL-Zellen unter Ascorbinsäurebehandlung nicht beeinflußt wurden.

Bei weiteren 4 Patienten, die mit einer Erhöhung der Zellanteile unter Ascorbinsäureperiode beobachtet wurden, konnte auch keine Verminderung der CL-Antwort nachgewiesen.

4.1.4.7. O_2^- -Bildung durch neutrophile Granulozyten und BAL-Zellen

Eine weitere Möglichkeit, die Erzeugung von radikalen Sauerstoffmetaboliten durch Makrophagen und Granulozyten nachzuweisen, bildet der INT-Test durch Bestimmung der Superoxid-Radikale.

Bei allen 17 Patienten kam es in der Ascorbinsäureperiode zur Hemmung der Superoxidbildung durch neutrophile Granu-

loocyten und BAL-Zellen im Vergleich zur Placeboperiode.

Tab. 8 Superoxid-Bildung durch BAL-Zellen und neutrophile Granulozyten bei Patienten mit einem infektbedingtem Asthma bronchiale (n = 17) unter Ascorbinsäure-Behandlung (INT-Test)

Spontane Bildung (nE O ₂ ⁻)			Stimulierte Bildung (nE O ₂ ⁻) HGG ⁿ 2 ⁿ)			cpo. Zymosan		
Placebo- Periode	Ascorbinsäure- Periode	Inhibition %	Placebo- Periode	Ascorbinsäure- Periode	Inhibition %	Placebo- Periode	Ascorbinsäure- Periode	Inhibition %
BAL-Zellen								
$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
324 _± 124	216 _± 93	33,3	468 _± 146	354 _± 126	24,4	549 _± 142	407 _± 122	25,9
Neutrophile Granulozyten								
197 _± 94	91 _± 17	42,0	526 _± 134	377 _± 104	28,3	1012 _± 253	731 _± 235	27,8

x) hitzeaggregiertes Humangemoglobulin

Zur besseren Anschaulichkeit sind diese Ergebnisse in den Abb. 9 und 10 graphisch dargestellt.

Man erkennt, wie bereits aus der Tab. 8 ersichtlich, daß die Superoxidbildung sowohl die spontane, als auch bei Stimulation mit aggregiertem humanen δ -Globulin (HGG) und bei Stimulation mit Zymosan bei allen untersuchten Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale in der Ascorbinsäureperiode deutlich vermindert wird.

Abb. 9

INT-Test: Superoxid-Bildung durch BAL-Zellen
(n=17)

Spontane Bildung Stimulierte Bildung

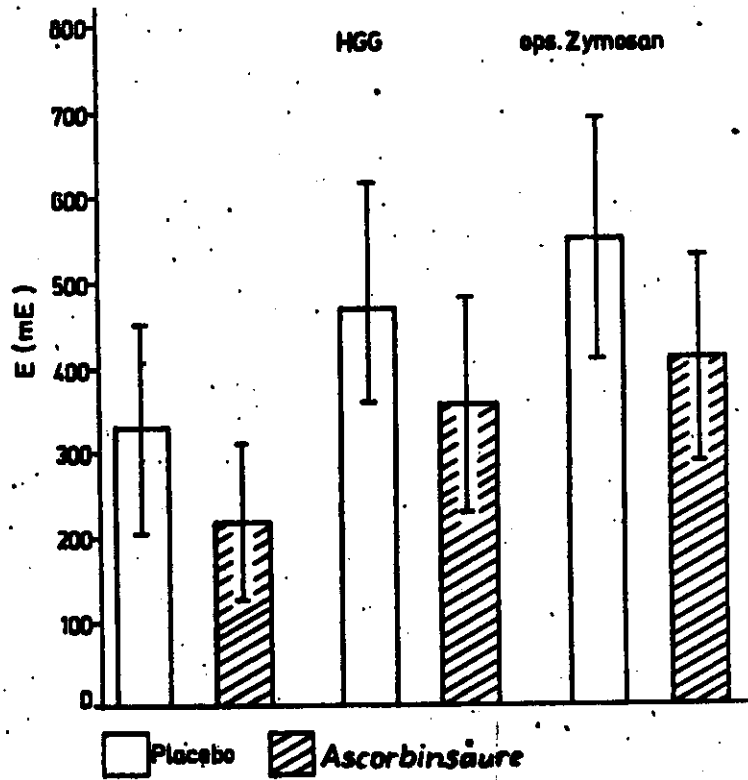
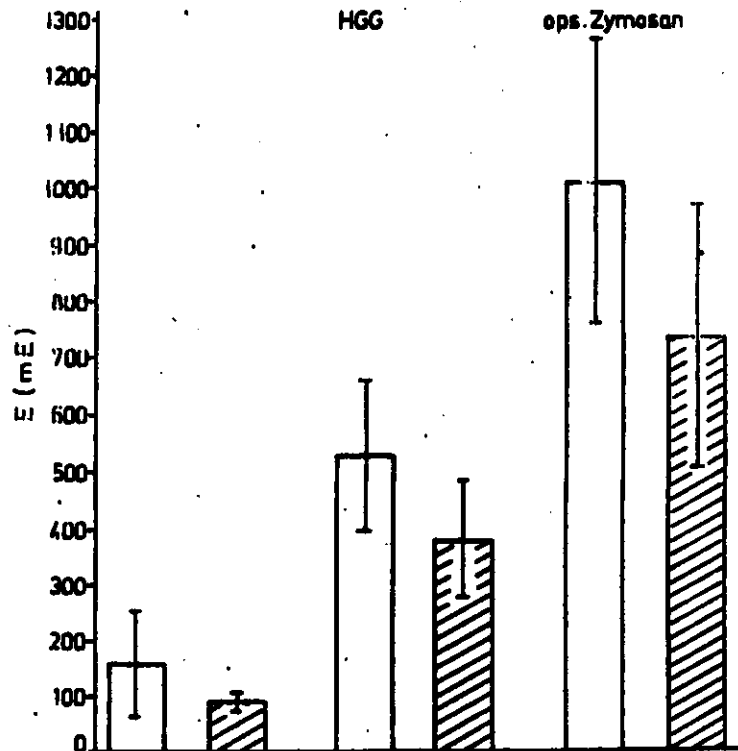


Abb. 10

INT-Test: Superoxid-Bildung durch neutrophile Granulozyten
(n=17)

Spontane Bildung Stimulierte Bildung
HGG eps. Zymosan



4.1.4.8. Bakteriologische Befunde

Bei zwei Patienten wurden im Bronchialsekret *Staphylococcus aureus*, bei einem Patient *Haemophilus inf.* und einem weiteren *Enterobacter* nachgewiesen. Der positive Keimnachweis war jedoch klinisch nicht bedeutsam.

4.1.4.9. Die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient

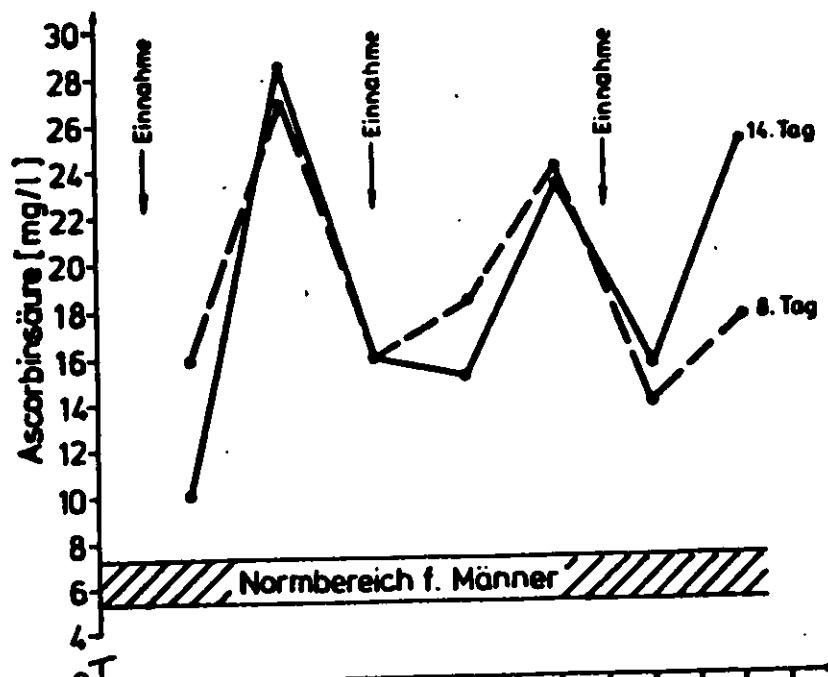
Die Auswertung der globalen Aussage der Wirksamkeit durch Arzt und Patient erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen den Prüfperioden.

4.2. Sicherheitsparameter

4.2.1. Konzentration von Ascorbinsäure im Serum

Entsprechend des Applikationsrhythmus betrugen 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 [85,95,99].

Abb. 11 Tagesprofil des Serumspiegels der Ascorbinsäure bei einem männlichen Asthmatiker



4.2.2. Nebenwirkungen

4.2.2.1. Allgemeine Verträglichkeit

Über Übelkeit in der Ascorbinsäureperiode klagte lediglich 1 Patient, ein weiterer gab ein verstärktes Durstgefühl über die gesamte Prüfperiode hin an.

Die Kontrollen der klinisch-chemischen Parameter konnten keine Auffälligkeiten oder pathologische Veränderungen im Studienzeitraum nachweisen.

4.2.2.2. Nebenwirkungen der bronchoalveolären Lavage

Bei 5 Patienten kam es während und nach der bronchoalveolären Lavage zu einer geringen Zunahme der Obstruktion, die aber durch O₂-Zufuhr, Gabe von β -Sympatikomimetika oder Aminophyllininjektionen mit eventuell zusätzlicher Sedierung reversibel war. 3 Patienten bemerkten Schüttelfrost und damit verbunden einmalige abendliche Temperaturerhöhungen bis 38,2 °C.

Diese Komplikation wird von verschiedenen Autoren bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet.

Ein längerer Verbleib aller 24 untersuchten Patienten am Tage der bronchoalveolären Lavage nach anschließender Nachbeobachtungszeit oder eine stationäre Beobachtung waren nicht erforderlich.

5. Diskussion

Im Vergleich zu den bisherigen Einzeluntersuchungen mit Ascorbinsäure beim Asthma bronchiale, in denen geringere Dosierungen über kürzere Applikationszeiträume angewendet wurden [44,49,54,65,81,91,108], konnte erstmalig in einer komplexen Studie unter Einbeziehung von Lungenfunktion, Sympto-

menscores, 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" nachweisbar und somit ursächlich an der Pathogenese des Asthma beteiligt. Heute wird die bronchiale Übererregbarkeit sogar als der gemeinsame Nenner aller Asthmaformen angesehen [97]. Als etablierte Meßmethode zur Untersuchung der bronchialen Hyperreaktivität hat sich die inhalative Provokation mit Histamin bewährt [73]. Bei 52 % der Asthmatiker kam es zu einer klinisch relevanten Anhebung der Schwelle der bronchialen Reaktivität. Bei 12 Probanden konnte unter Ascorbinsäurebehandlung ein hyperreaktivitätssenkender Effekt gemessen werden.

Eine wirkungsvolle Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität muß heute als entscheidendes Element asthmapräventiver Maßnahmen angesehen werden [96]. Gleichzeitig gilt die bronchiale Hyperreaktivität als wichtigster determinierender Faktor für den Verlauf der Asthmaerkrankung.

Die Lungenfunktionsuntersuchungen ergeben bei Asthmatikern [6,12,83] häufig wechselnde Befunde, in Abhängigkeit 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 Body-

plethysmographie 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 Asthmatikers erfassen.

Die Messung des Peak-flow erfolgte mit dem einfach zu handhabenden Vitalograph. Das Gerät läßt sich gut für Messungen am Arbeitsplatz oder für zu Hause verwenden, auch ist der Einsatz bei weiteren Arzneimittelstudien bei Asthmatikern zu empfehlen.

Die Methode ist allerdings nicht sehr empfindlich, von optimaler Mitarbeit abhängig und in dieser Hinsicht aufwendigeren Methoden wie der Ganzkörperbodyplethysmographie unterlegen.

Die Peak-flow-Profile bieten insgesamt folgende Vorteile:

- Der Arzt lernt die Dynamik der Krankheit kennen.
- Der Meßwert ist aussagefähiger als die Wahrnehmung von Giemen, das bei erheblicher Atemwegsobstruktion fehlen kann ("silent chest").
- Die Meßwerte erleichtern die Bewertung von Patientenangaben: Übertreibung und Dissimulation lassen sich leichter erkennen. Man findet diejenigen Patienten heraus, die eine geringe Perzeption von Atemnot haben und deshalb den Schweregrad ihrer Erkrankung nicht erkennen und nicht angemessen darstellen.
- Der Peak-flow-Verlauf gibt Arzt und Patient die Möglichkeit, die Situation richtig einzuschätzen und die Therapie entsprechend anzupassen.

Die Peak-flow-Werte und Symptomenscores zeigten zwar eine Ten-

denz zur Verbesserung während der Ascorbinsäureperiode. Während der Behandlung kam es zu einer geringen Verbesserung des Symptomenscores sowie zu einem leichten Anstieg der Peak-flow-Werte, die eine schwache broncholytische Wirkung der Ascorbinsäure zeigen. Ein klinisch relevanter broncholytischer Effekt wurde allerdings nicht beobachtet.

Es gelang auch nicht, "responder"-typische Gemeinsamkeiten zwischen Verbesserung der Tagebuchparameter und Senkung der bronchialen Hyperreaktivität zu finden.

Die Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren unsere Erkenntnisse über biochemische Prozesse der Entzündung und bronchialen Hyperreaktivität wesentlich erweitert. Es liegt die Vermutung nahe, daß das meßbare Phänomen "bronchiale Hyperreaktivität" mit einem Phänomen zellulärer Hyperreaktivität und einem bestimmten biochemischen Korrelat verbunden ist.

Ob bestimmte Zelltypen (z. B. AM, Neutrophile oder Eosinophile) oder Mediatoren hierbei eine besondere Rolle spielen, ist noch nicht geklärt [14,29,36,39,63,68,78].

Die vorliegende komplexe Untersuchungsreihe ermöglicht eine gleichzeitige Aussage über bronchiale und zelluläre Reaktionen beim infektbedingten Asthmatiker.

Das alveoläre Differentialzellbild war bei den Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale in beiden Prüfzeiträumen durch eine geringgradige Lymphozytose neben einer geringen Erhöhung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet. Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus der Literatur überein [30].

Ein Zusammenhang zwischen den Tagebuchparametern (Peak-flow und Symptomenscore) und dem alveolären Differentialzellbild konnte

in beiden Prüfperioden nicht nachgewiesen werden.

Beim Vergleich des Verlaufes der bronchialen Hyperreaktivität und der alveolären Zellverteilung erkennt man, daß die Veränderungen unterschiedlich sind. So ist die Senkung der bronchialen Hyperreaktivität nur bei 3 Patienten mit einer Normalisierung des alveolären Differentialzellbildes verbunden. Bei den anderen Patienten mit Senkung der bronchialen Hyperreaktivität ist das alveoläre Differentialzellbild in beiden Perioden nicht wesentlich verschieden.

Darüberhinaus wird in der vorliegenden Doppelblindstudie der Funktionszustand der durch bronchoalveoläre Lavage isolierten BAL-Zellen erfaßt. Ein empfindlicher Indikator der Makrophagenaktivität ist der oxidative Metabolismus dieser Zellen. Bisher liegen nur vereinzelt Untersuchungen der Makrophagenaktivität in der BAL-Flüssigkeit von Asthmapatienten vor. Die meisten Untersuchungen an BAL-Zellen wurden bei Sarkoidosepatienten durchgeführt.

Die Chemilumineszenz-Methode ist durch eine hohe Empfindlichkeit gekennzeichnet, wobei der apparative Aufwand relativ hoch ist. Diese Methode ist deshalb nur speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Die Ergebnisse der Chemilumineszenz-Messungen an Alveolar-makrophagen 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 bronchokonstriktorsch wirksamen Cyclooxygenase- und Lipoxxygenase-Produkten hemmend beeinflussen kann. Ascorbinsäure vermindert wahr-

scheinlich 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 wahrscheinlich reduziert und so unschädlich gemacht, bevor sie mit den Lungenzellen bzw. dem Lungengewebe reagieren können.

Die Veränderungen der BAL-Zellen gemessen anhand der Bildung der RSM korrelieren nicht bzw. nur gering mit den Veränderungen der Peak-flow-Werte und Symptomenscore ($|r| < 0,4$ sowohl bei Lucigenin- als auch bei Luminolverstärkung).

Für die Senkung der bronchialen Hyperreaktivität ist es wahrscheinlich erforderlich, daß eine bestimmte Schwelle der Verminderung der RSM-Produktion unterschritten werden muß, bevor eine Senkung der bronchialen Hyperreaktivität meßbar ist. Diese Schwelle muß bei den 12 Asthmatikern, die mit einer Senkung der bronchialen Hyperreaktivität reagierten, und die gleichzeitig eine ausgeprägte Senkung der CL-Parameter zeigten, unterschritten worden sein.

Bei Asthmatikern mit einem hohen Anteil an Lymphozyten und Granulozyten, die auch unter Ascorbinsäure keinen Trend zur Normalisierung des Differentialzellbildes zeigten, konnte auch keine Verminderung der CL-Antwort in der Ascorbinsäureperiode nachgewiesen werden.

Dies läßt sich wahrscheinlich dadurch erklären, daß bei diesen Patienten der Entzündungsprozeß einen bestimmten Grad übersteigt, so daß die am Wirkungsort vorhandene Ascorbinsäurekonzentration nicht ausreicht, um die Produktion von RSM und anderer Mediatoren ausreichend reduzieren zu können [1,79,116].

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Untersuchungen über den

Funktionszustand der Granulozyten und BAL-Zellen zeigen bei jedem Asthmatiker unter der Ascorbinsäureperiode im Vergleich zur Placeboperiode eine signifikante Reduzierung der Bildung von Superoxidradikalen (O_2^-).

Die Ergebnisse der CL-Messungen im Verlauf der Studie an Asthmatikern werden auch durch die O_2^- -Freisetzung der BAL-Zellen und neutrophilen Granulozyten mittels INT-Testes untermauert.

Mit 2 Methoden, die auf völlig verschiedener Basis beruhen, werden prinzipiell die gleichen Aussagen hinsichtlich der Reduktion der Bildung von RSM von BAL-Zellen und neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale gefunden.

Die Ergebnisse sprechen dafür, 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 kann.

Die Studie unterstreicht den Stellenwert der BAL [30,67,72, 119,120] in der Diagnostik und bei der Analyse der Mechanismen, die zu einer erhöhten bronchialen Hyperreaktivität führen. Die BAL ermöglicht die Klassifizierung und Typisierung entzündlicher Zellen [39,48,64,105,109].

Darüber hinaus gibt die BAL uns die Möglichkeit, aus diesem komplexen Geschehen resultierende pathologische Veränderungen, die zur bronchialen Hyperreaktivität beitragen, und die klinischen Symptome des Asthma bronchiale zu verstehen.

In den Händen erfahrener Bronchologen wurde die BAL unter ambulanten Bedingungen von den Asthmatikern der Studie gut toleriert. Diese risikoarme und mehrfach wiederholbare Untersuchung ermög-

licht die Aussage über die Intensität der Entzündung, eine Verlaufskontrolle und gibt eine Information über den Therapieeffekt von antiasthmatisch/antiallergisch wirksamen Substanzen, wie am Beispiel der Ascorbinsäure gezeigt wurde [3,10,52,92,94,100].

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 kann. Dies muß in entsprechenden klinischen Untersuchungen weiter abgeklärt werden.

Ein Einsatz von Ascorbinsäure als Antioxidans mit medikamentös-präventiver Zielstellung bei Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität oder milden Asthmaformen scheint im Ergebnis der Studie denkbar.

6. Zusammenfassung

In einer Doppelblindstudie wurde eine mögliche antiasthmatische Wirksamkeit von Ascorbinsäure bei Patienten mit einem infektbedingten 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 x 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 (14. Tag) mit Bestimmung des alveolären Differentialzellbildes und Messung der reaktiven Sauerstoffmetaboliten der bronchoalveolären Zellen und Granulozyten im Blut durch Chemilumineszenz und INT-Test
- 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 aber durch Ascorbinsäureeinnahme jedoch eine Senkung der bronchialen Hyperreaktivität erreicht. Das alveoläre Differentialzellbild war bei Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale in beiden Prüfperioden durch eine alveoläre Lymphozytose neben einer geringen Erhöhung der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet. Bei den Mittelwerten des alveolären Differentialzellbildes war ein deutlicher Einfluß von Ascorbinsäure nicht erkennbar. In Einzelfällen wurde eine Normalisierung des alveolären Differentialzellbildes bei Asthmatikern gefunden.

Die Messungen des oxidativen Metabolismus der BAL-Zellen und neutrophilen Granulozyten (CL- und INT-Test) zeigen, daß unter Ascorbinsäure eine Hemmung der Bildung von RSM erfolgt.

Dies könnte eine Ursache für die Senkung der bronchialen Hyperreaktivität bei 52 % der Patienten sein.

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.

7. Literaturverzeichnis

1. Ames, B.N.: Dietary carcinogens and anticarcinogens.
Science 221 (1983) 1256-1264.
2. Anah, C.O.; Jarika, L.N.; Baig, H.A.: High dose ascorbic acid in Nigerian asthmatics.
Trop. geogr. Med. 32 (1980) 132-137.
3. Ancic, P.; Diaz, P.; Galleguillos, F.: Pulmonary function changes after bronchoalveolar lavage in asthmatics patients.
Br. J. Chest 78 (1984) 261-263.
4. Anderson, R.; Lukey, P.T.: A biological role for ascorbate in the selective neutralization of extracellular phagocyte-derived oxidants.
In: Annals New York Academy of Sciences 498 (1987) 229-246.
5. Aubas, P.; Cosso, B.; Godard, Ph.; Michel, F.B.; Clot, J.: Decreased suppressor cell activity of alveolar macrophages in bronchial asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 130 (1984) 875-878.
6. Ayub, M.; Zaidi, S.H.; Burki, N.K.: Spirometry and flow-volume curves in healthy, normal pakistanis.
Br. J. Chest 81 (1987) 35-44.
7. von Baehr, R.; Falck, P.: Entzündung und Immunität.
Med. akt. 11 (1985) 529-531.
8. Baggiolini, M.: Phagocytes use oxygen to kill bacteria.
Experientia 40 (1984) 906-909.
9. Bendich, A.; Machlin, L.J.; Scandurra, O.: The antioxidant role of vitamin C.
Adv. in Free Radical Biol. & Med. 2 (1986) 419-444.
10. Bernstein, I.L.: Bronchoalveolar lavage and asthma: Sampling the humors speed up.
J. Allergy Clin. Immunol. 79 (1987) 320-323.
11. Berns, W.; Michel, C.; Saran, M.: Generation and reactivities of various types of oxygen radicals.
Bull. europ. Physiopath. resp. 17 (Suppl.) (1981) 13-18.

12. Bouhuys, A.; Hunt, V.R.; Kim, B.M.; Zapletal, A.: Maximum expiratory flow rates in induced bronchoconstriction in man. J. Clin. Invest. 48 (1969) 1159-1168.
13. Bragt, P.C.; Bansberg, J.I.; Bonta, I.L.: Antiinflammatory effects of free radical scavengers and antioxidants. Inflammation 4 (1980) 289-299.
14. Bremm, K.D.; König, W.: Die Rolle des neutrophilen Granulozyten bei der mikrobiellen Infektabwehr. Dtsch. med. Wschr. 113 (1988) 392-402.
15. Casale, Th.B.; Wood, D.; Richerson, H.B.; Trapp, S.; Metzger, W.J.; Zavala, D.; Hunninghake, G.W.: Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with methacholine bronchial hyperresponsiveness. J. Clin. Invest. 79 (1987) 1197-1203.
16. Chatham, M.D.; Eppler, Jr., J.H.; Sauder, L.R.; Green, D.; Kulle, Th.J.: Evaluation of the effects of vitamin C on ozone-induced bronchoconstriction in normal subjects. In: Annals New York Academy of Sciences 498 (1987) 269-279.
17. Cathcart, R.F.: The Vitamin C treatment of allergy and the normally unprimed state of antibodies. Submitted to Medical Hypotheses February 13, 1986.
18. Cathcart, R.F.: Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (aids). Medical Hypotheses 14 (1984) 423-433.
19. Cathcart, R.F.: Vitamin C: The nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. Medical Hypothesen 18 (1985) 61-77.
20. Cockcroft, D.W.: Nonallergic airway responsiveness. J. Allergy Clin. Immunol. 81 (1988) 111-119.
21. Cockcroft, D.W.; Kilian, D.N.; Mellon, J.J.A.; Hargreave, F.E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical curves. Clinical Allergy 7 (1977) 235-243.

22. Costabel, U.; Bross, K.J.; Matthys, H.: Bronchoalveoläre Lavage: Klinische Bedeutung zytologischer und immunzytologischer Befunde.
Prax. Klin. Pneumol. 39 (1985) 343-355.
23. Dalton, W.L.: Massive doses of vitamin C in the treatment of viral diseases.
J. Indiana State Medical Assoc. (1962) 1151-1154.
24. Davis, G.S.: Bronchoalveolar lavage and the technological dilemma.
Am. Rev. Respir. Dis. 133 (1986) 181-183.
25. Dawson, W.; West, G.B.: The influence of ascorbic acid on histamine metabolism in guinea pigs.
Brit. J. Pharmacol. 24 (1965) 725-734.
26. Dawson, W.; West, G.B.; Guirgis, H.M.: The nature of the antagonism of bronchospasm in the guinea-pig by ascorbic acid.
Brit. J. Pharmacol. 23 (1965) 725-734.
27. Dawson, W.; Hemsworth, B.A.; Stockham, M.A.: Influence of ascorbic acid on the sensitivity of guinea-pig ileum.
J. Pharm. Pharmacol. 17 (1965) 183.
28. Del Maestro, R.F.; Thaw, H.H.; Björk, J.; Planker, M.; Arfors, K.-E.: Free radicals as mediators of tissue injury.
Acta Physiol. Scand. 492 (Suppl.) (1980) 43-57.
29. Del Maestro, R.F.: Free radical injury during inflammation. In: Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease. Hrsg.: D. Armstrong u. Mitarb., Raven Press, New York 1984, S. 87-102.
30. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Tuberkulose: Empfehlungen zur diagnostischen bronchoalveolären Lavage.
Prax. Klin. Pneumol. 42 (1988) 119-122.
31. Dormandy, T.L.: Plasma antioxidant potential. In: Hemostasis, Prostaglandins, and Renal Disease. Hrsg.: G. Remuzzi, G. Mecca u. G. de Gaetano, Raven Press, New York 1980, S. 251-255.

32. Empey, D.W.; Laitinen, L.A.; Jacobs, L.; Gold, W.M.; Nadel, J.A.: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113 (1976) 131-139.
33. Engel, T.: Die Wertigkeit der bronchoalveolären Lavage (BAL) in der klinischen Routinediagnostik. *Prax. Klin. Pneumol.* 39 (1985) 923-924.
34. Eschenbacher, W.L.; Gravelyn, T.R.: A technique for isolated airway segment lavage. *Chest* 92 (1987) 105-109.
35. Fann, Y.D.; Rothberg, G.; Tremml, P.G. et al.: Ascorbic acid promotes prostanoid release in human lung parenchyma. *Prostaglandins* 31 (1986) 361-368.
36. Farrukh, I.S.; Michael, J.R.; Peters, S.P.: The role of cyclooxygenase and lipoxygenase mediators in oxidant-induced lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 (1988) 1343-1349.
37. Flenley, D.C.: What should an ideal antioxidant do (and not do)? *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23 (1987) 279-285.
38. Fortner, Jr., B.R.; Danziger, R.E.; Rabinowitz, P.S.; Nelson, H.S.: The effect of ascorbic acid on cutaneous and nasal response to histamine and allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69 (1982) 484-488.
39. Gosset, Ph.; Tonnel, A.B.; Joseph, M.; Prin, L.; Mallart, A.; Charon, J.; Capron, A.: Secretion of a chemotactic factor for neutrophils and eosinophils by alveolar macrophages from asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74 (1984) 827-834.
40. Halliwell, B.: The biological effects of the superoxide radical and its products. *Bull. europ. Physiopathol. resp.* 17 (Suppl.) (1981) 21-28.
41. Hanck, A.: Ascorbic acid and cancer. In: *Vitamins and cancer-human cancer prevention by vitamins and micronutrients.* Hrsg.: F.L. Meyskens u. K.N. Frasad, HUMANA PRESS, Inc., Clifton, New Jersey 1985, S. 365-397.

42. Herzig, M.; Müller, M.; v. Baehr, R.: Der JNT-Test, eine Methode zum quantitativen Nachweis der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies durch Phagozyten.
Wiss. Zeitschr. der HU-Berlin, Math.-Nat. R. 35 (1986) 52-55.
43. Housset, B.: Biochemical aspects of free radicals metabolism.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 23 (1987) 287-290.
44. 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.
45. Iljima, H.; Ishii, M.; Yamauchi, K.; Chao, C.-L.; Kimura, K.; Shimura, S.; Shindoh, Y.; Inoue, H.; Mue, S.; Takishima, T.: Bronchoalveolar lavage and histologic characterization of late asthmatic response in guinea pigs.
Am. Rev. Respir. Dis. 136 (1987) 922-929.
46. Johansson, U.; Akesson, B.: Interaction between ascorbic acid and acetylsalicylic acid and their effects on nutritional status in man.
Internat. J. Vit. Nutr. Res. 55 (1985) 197-204.
47. Joka, Th.; Obertacke, U.; Pison, U.; Neudeck, F.; Keinecke, K.O.: Die broncho-alveoläre Lavage als Diagnostikum in der Intensivtherapie.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 20 (1985) 79-83.
48. Joka, Th.; Nakhosteen, J.A.; Obertacke, U.; Herrmann, J.; Coenen, Th.; Brand, M.; Jochum, M.; Zilow, G.; Dwenger, A.; Kreuzfelder, E.: Beeinflusst die bronchoalveoläre Lavage das Milieu in der Alveole?
Prax. Klin. Pneumol. 42 (1988) 705-710.
49. Jones, S.B.; Bylund, D.B.: Ascorbic acid inhibition of alpha-adrenergic receptor binding.
Biochem. Pharmacol. 35 (1986) 595-599.
50. Joseph, M.; Tonnel, A.B.; Torpier, G.; Capron, A.; Arnoux, B.; Benveniste, J.: Involvement of Immunglobulin E in the secretory processes of alveolar macrophages from asthmatics patients.
J. Clin. Invest. 71 (1983) 221-230.
51. Kalyanaraman, B.; Sohnle, P.G.: Generation of free radical intermediates from foreign compounds by neutrophil-derived oxidants.
J. Clin. Invest. 75 (1985) 1618-1622.

52. Kirby, J.G.; O'Byrne, P.M.; Hargreave, F.E.: Bronchoalveolar lavage does not alter airway responsiveness in asthmatic subjects.
Am. Rev. Respir. Dis. 135 (1987) 554-556.
53. König, W.; Bohn, A.; Bremm, K.D.; Brom, J.; Theobald, K.; Spur, B.; Crea, A.: Die Rolle der Mastzelle bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen.
Prax. Klin. Pneumol. 37 (1983) 127-138.
54. Kordansky, D.W.; Rosenthal, R.R.; Norman, P.S.: The effect of vitamin c on antigen-induced bronchospasm.
J. Allergy Clin. Immunol. 63 (1979) 61-64.
55. Körner, W.F.; Weber, F.: Zur Toleranz hoher Ascorbinsäuredosen.
Internat. Z. Vit. Ern. Forschung 42 (1972) 528-544.
56. Kohl, F.V.: Pathogenetische Bedeutung von Rezeptoren bei Asthma bronchiale.
Internist 29 (1988) 438-444.
57. Kreisman, H.; Mitchell, C.; Bouhuys, A.: Inhibition of histamin-induced airway constriction. Negative results with oxtriphylline and ascorbic acid.
Lung 154 (1977) 223-229.
58. Lambelet, P.; Saucy, F.; Löbliger, J.: Chemical evidence for interactions between vitamins E and C.
Experientia 41 (1985) 1384-1388.
59. Lesko, S.; Trpis, L.; Yang, S.: Cytotoxicity and somatic mutation induced in mammalian cells in culture by hyperoxia and ionizing radiation: effect of superoxide dismutase and catalase inhibitors.
In: Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease. Hrsg.: D. Armstrong u. Mitarb., Raven Press, New York 1984, S. 391-396.
60. Lewin, S.: Vitamin C: its molecular biology an medical potential.
Academic Press, New York 1976, S. 184-223.
61. Li, J.T.C.; O'Connell, E.J.: Viral infections and asthma.
Ann. Allergy 59 (1987) 321-328.
62. Liebler, D.C.; Kling D.S.; Reed, D.J.: Antioxidant protection of phospholipid bilayers by -tocopherol.
J. Biol. Chem. 261 (1986) 12114-12119.

63. Lindgren, B.R.: New aspects on the treatment of inflammatory reactions and broncho-obstruction in bronchial asthma.
Eur. J. Respir. Dis. 70 (Suppl. 148) (1987) 17-21.
64. Loos, U.; Eberhardt, H.; Disse, B.; Schwabe, H.K.: Korrelieren Zytologie und biochemische Parameter in der bronchoalveolären Lavage?
Atemw. Lungenkrh. 13 (Suppl. 1) (1987) 145-147.
65. Malo, J.L.; Cartier, A.; Line Pineau R.T. 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.
66. Manning, P.J.; Jones, G.L.; O'Byrne, P.M.: Tachyphylaxis to inhaled histamine in asthmatic subjects.
J. Appl. Physiol. 63 (1987) 1572-1577.
67. Martin II, W.J.; Smith, Th. F.; Brutinel, W.M.; Cockrill III, F.R.; Douglas, W.W.: Role of bronchoalveolar lavage in the assessment of opportunistic pulmonary infections: utility and complications.
Mayo Clin. Proc. 62 (1987) 549-557.
68. McCord, J.M.; Wong, K.; Stokes, St.H.; Petrone, W.F.; English, D.: Superoxide and inflammation: a mechanism for the anti-inflammatory activity of superoxide dismutase.
Acta Physiol. Scand. 492 (Suppl.) (1980) 25-30.
69. Metzger, W.I.; Nugent, K.; Richerson, H.B.: Methods for bronchoalveolar lavage in asthmatics patients. Following bronchoprovocation and local antigen challenge.
Chest 87 (1985) 189-192.
70. Mohsenin, V.: Effect of vitamin C on NO₂-induced airway hyperresponsiveness in normal subjects.
Am. Rev. Respir. Dis. 136 (1987) 1408-1411.
71. Murata, A.; Kawasaki, M.; Motomatsu, H.; Kato, F.: Virus-inactivating effect of D-isoascorbic acid.
J. Nuto. Sci. Vitaminol. 32 (1986) 559-567.
72. Müller, St.; Bergmann, K.-Ch.; Wuthe, H.; Schilling, W.: Kombiniertes Einsatz von inhalativer Antigentestung und bronchoalveolärer Lavage in der Diagnostik exogen allergischer Alveolitiden.
Prax. Klin. Pneumol. 39 (1985) 204-207.

73. Müller, St.; Slapke, J.: Bestimmung der bronchialen Reaktivität durch inhalative Applikation von Kaltluft und pharmakologisch aktiven Substanzen.
Z. Erkrank. Atm.org. 170 (1988) 197-200.
74. Nakhosteen, J.A.: Bronchofiberscopy in asthmatics: a method for minimizing risk of complications.
Respiration 36 (1978) 112-116.
75. Nandi, B.K.; Subramanian, N.; Majumder, A.K.; Chatterjee, I.B.: Effect of ascorbic acid on detoxification of histamine under stress condition.
Biochem. Pharmacol. 23 (1974) 643-647.
76. NHLBI Workshop Summaries.
Summery 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.
77. Nolte, D.: Hyperreaktives Bronchialsystem - Was ist das?
Firmenschrift Boehringer Ingelheim 1984.
78. Nolte, D.: Bronchiale Hyperreaktivität: Pingpong zwischen Zellen, Nerven und Mediatoren.
Med. Klin. 83 (1988) 149-150.
79. Nungester, W.J.; Ames, A.M.: The relationship between ascorbic acid and phagocytic activity.
J. Infections Diseases 82 (1948) 50-54.
80. Obertache, U.; Joha, Th.; Pesou, U.; Riewendt, H.D.: Normalwerte der Zellverteilung und -funktion in der menschlichen Alveole.
Anaesth. Intensivther. Notfallmed. 21 (1986) 224-228.
81. Ogilvi, Ch.S.; Dubois, A.B.; Douglas, J.D.: Effects of ascorbic acid and indomethacin on the airways of healthy male subjects with and without induced bronchoconstriction.
J. Allergy Clin. Immunol. 67 (1981) 363.
82. Okayama M.; Yafuso, N.; Nogami, H.; Lin, Y.-N.; Horio, S.; Hida, W.; Inoue, H.; Takishima, T.: A new method of inhalation challenge with propranolol: Comparison with methacholine-induced bronchoconstriction and role of vagal nerve activity.
J. Allergy Clin. Immunol. 80 (1987) 291-299.

83. Pichurko, B.M.; Ingram, Jr., R.H.: Effects of airway tone and volume history on maximal expiratory flow in asthma. *J. Appl. Physiol.* 63 (1987) 1133-1140.
84. Pociardowska, E.; Puglisi, L.: The effects of L-ascorbic acid and prostaglandins on isolated tracheal smooth muscle. *Acta Physiol. Pol.* 31 (1980) 187-194.
85. Raghoobar, M.; Huisman, J.A.M.; van den Berg, W.B.; van Ginneken, C.A.M.: Characteristics of the transport of ascorbic acid into leucocytes. *Life Sciences* 40 (1987) 499-510.
86. Reif, F.; Hankmann, R.; Luhrs, H.; Lademann: Die Hefen in der Wissenschaft. in: *Die Hefen Band I*, ed. by M. Lademann. Verlag Hans Carl, Nürnberg 1960, S. 356.
87. Reynolds, H.Y.: Bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 (1987) 250-263.
88. Richardson, J.: Vitamin C and immunosuppression. *Med. Hypothesis* 21 (1986) 383-385.
89. Riegler, C.H.L.: Infektionen als Wegbereiter des Asthma bronchiale. *Allergologie* 11 (1988) 316-318.
90. Rubin, R.: Bronchoalveoläre lavage. *Prax. Klin. Pneumol.* 37 (1983) 768-773.
91. Schachter, E.N.; Schlesinger, A.: The attenuation of exercise-induced bronchospasm by ascorbic acid. *Annals of Allergy* 49 (1982) 146-151.
92. Schultze-Werninghaus, G.; Rust, M.: Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage bei Patienten mit Asthma bronchiale. *Pneumologie* 43 (1989) 3-9.
93. Sekizawa, K.; Yanai, M.; Shimizu, Y.; Sasaki, H.; Takishima, T.: Serial distribution of bronchoconstriction in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 (1988) 1312-1316.
94. Skoza, L.; Snyder, A.; Kikkawa, Y.: Ascorbic acid in bronchoalveolar wash. *Lung* 161 (1983) 99-109.

95. Slade, R.; Stead, A.G.; Graham, J.A.; Hatch, G.E.: Comparison of lung antioxidant levels in humans and laboratory animals.
Am. Rev. Respir. Dis. 131 (1985) 742-746.
96. Slapke, J.; Müller, St.; Adolph, J.; Förster, R.; Glende, M.; Meiske, W.; Beck, E.; Malmberg, : Asthma prevention in high risk individuals by inhaled steroids.
Allergy 43 Suppl. Nr. 7 (1988) 100.
97. Slapke, J.: Pathomechanismen des Asthma und der bronchialen Hyperreaktivität.
Z. ärztl. Fortbild. 82 (1988) 699-701.
98. Smith, R.J.; Bowman, B.J.: Generation of hydrogen peroxide by human neutrophils.
Clin. Immunol. Immunopathol. 24 (1982) 194-203.
99. Smith, J.L.; Hodges, R.E.: Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and nonsmokers.
In: Annals New York Academy of Sciences 498 (1987) 144-152.
100. Snyder, A.; Skoza, L.; Kikkawa, Y.: Comparative removal of ascorbic acid and other airway substances by sequential bronchoalveolar lavages.
Lung 161 (1983) 111-121.
101. Stagnaro, R.; Pierri, I.; Piovano, F.; Baracco, F.; De Palma, M.; Indiveri, F.: Thiol containing antioxidant drugs and the human immune system.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 23 (1987) 303-307.
102. Subramanian, N.: Histamine degradative potential of ascorbic acid.
Agents and Actions 8/9 (1978) 484-487.
103. Subramanian, N.; Nandi, B.K.; Majumder, A.K.; Chatterjee, I.B.: Effect of ascorbic acid on detoxification of histamine in rats and guinea Pigs under drug treated conditions.
Biochem. Pharmacol. 23 (1974) 637-641.
104. Takahama, U.: Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidative function.
Phytochemistry 24 (1985) 1443-1446.

105. Terpstra, G.K.; Wassink, G.A.; Huidekoper, H.J.: Changes in the broncho-alveolar lavage fluid in smokers and patients with chronic obstructive lung disease.
Int. J. Clin. Pharm. Res. VII (5) (1987) 357-361.
106. Theron, A.; Anderson, R.: Investigation of the protective effects of the antioxidants ascorbate, cysteine, and dapson on the phagocyte-mediated oxidative inactivation of human alpha-1-protease inhibitor in vitro.
Am. Rev. Respir. Dis. 132 (1985) 1049-1054.
107. Thomas, W.R.; Holt, P.G.: Vitamin C and immunity: an assessment of the evidence.
Clin. exp. Immunol. 32 (1978) 370-379.
108. Ting, S.; Mansfield, L.E.; Yarbrough, J.R.N.: Effects of ascorbic acid on pulmonary functions in mild asthma.
J. Asthma 20 (1983) 39-42.
109. Tomioka, M.; Ida, S.; Shindoh, Y.; Ishihara, T.; Takishima, T.: Mast cells in bronchoalveolar lumen of patients with bronchial asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 129 (1984) 1000-1005.
110. Tonnel, A.B.; Joseph, M.; Gosset, Ph.; Fournier, E.; Capron, A.: Stimulation of alveolar macrophages in asthmatic patients after local provocation test.
Lancet (1983) 1406-1408.
111. Tsuda, H.; Fukushima, S.; Imaida, K.; Sakata, T.; Ito, N.: Modification of carcinogenesis by antioxidants and other compounds.
Acta Pharmacol. Toxicol. 55 (Suppl. II) (1984) 125-143.
112. Van Wauwe, J.; Goossens, J.: Effects of antioxidants on cyclooxygenase and lipoxygenase activities in intact human platelets: comparison with indomethacin and etya.
Prostaglandins 26 (1983) 725-730.
113. Villa, S.; Lorico, A.; Morazzoni, G.; de Gaetano, G.; Semeraro, N.: Vitamin E and vitamin C inhibit arachidonate-induced aggregation of human peripheral blood leukocytes in vitro.
Agents and Actions 19 (1986) 127-131.

114. Ward, P.A.; Duque, R.E.; Sulavik, M.C.; Johnson, K.J.:
In vitro and in vivo stimulation of rat neutrophils and
alveolar macrophages by immune complexes.
Am. J. Pathopl. 110 (1983) 297-309.
115. Wardlaw, A.J.; Cromwell, O.; Celestino, D.; Fitzharris, P.;
Collins, J.V.; Kay, A.B.: Bronchoalveolar lavage mast
cells in asthma and other respiratory diseases.
Thorax 40 (1985) 717.
116. Wayner, D.D.M.; Burton, G.W.; Ingold, K.U.: The antioxidant
efficiency of vitamin C is concentration-dependent.
Biochim. et Biophys. Acta 884 (1986) 119-123.
117. Weller, P.F.: Eosiniphilia.
J. Allergy Clin. Immunol. 73 No. 1, Part 1 (1984) 1-10.
118. White, L.A.; Freeman, C.Y.; Forrester, B.D.; Chappell, W.A.:
In vitro effect of ascorbic acid on infectivity of herpes-
viruses and paramyxoviruses.
J. Clin. Microbiol. 24 (1986) 527-531.
119. Wiesner, B; Dürschmied, H.; Lenich, R. et al.: Bronchoal-
veoläre Lavage - Entwicklung, Stand, Perspektiven.
Dt. Gesundh.-Wesen 39 (1984), Heft 31, 1205-1209.
120. Wießmann, K.-J.: Was leistet die bronchoalveoläre Lavage?
Dtsch. med. Wschr. 112 (1987) 1523-1525.
121. Winsel, K.: Oxidativer Methabolismus.
Z. Erkrank. Atm-org. 170 (1988) 301-302.
122. Winsel, K.; Christ, R.; Eckert, H. et al.: Chemilumineszenz-
Messungen an Alveolarmakrophagen bei Sarkoidose-Patienten.
Z. Erkrank. Atm.org. 168 (1987) 23-32.
123. Wolf, Ch.: Die bronchiale Reagibilitätsprüfung mit Histamin.
Prax. Klin. Pneumol. 41 (1987) 324-327.
124. Wulff, K.; Allen, R.C.: Chemiluminigenic probing of
phagocyte oxygenation activity.
Tropcs in Biochemistry, Boehringer, Mannheim, 1982.
125. Zach, M.: Empfehlungen zur Standardisierung der inhalati-
ven Provokation zur Messung der unspezifischen bronchialen
Reaktivität der AG für klinische Atemphysiologie der öster-
reichischen Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tbk von
1986.
126. Zuskin, E.; Lewis, A.J.; Bauhuys, A.: Inhibition of
histamine-induced airway constriction by ascorbic acid.
J. Allergy Clin. Immunol. 51 (1973) 218-226.

Thesen:

1. Von den Zellen der Phagozytose spielen die neutrophilen Granulozyten im Blut und die Makrophagen an der Alveolaroberfläche (AM) eine besondere Rolle bei der Abwehr von Infektionen. Ein charakteristisches Merkmal des Entzündungsprozesses ist die Anhäufung und Persistenz von Zellen des Phagozytosesystems am Entzündungsort.
2. Durch verschiedene Stimuli werden aus den phagozytischen Zellen (neutrophile Granulozyten und Alveolarmakrophagen) Entzündungsfaktoren freigesetzt (z. B. Leukotriene, proteolytische Enzyme, reaktive Sauerstoffmetabolite). Der Vorgang der Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten durch stimulierte phagozytische Zellen wird als "respiratory burst" bezeichnet.
3. Von den Zellen der Atemwege und Alveolen spielen offensichtlich beim pathogenetischen Geschehen des Asthma bronchiale die Alveolarmakrophagen, neutrophile und eosinophile Granulozyten (inflammatorische Zellen) neben den Mastzellen eine zentrale Rolle.
4. Wenn die natürlichen antioxidativen Schutzmechanismen der Lunge überfordert werden, kommt es zur Überproduktion der reaktiven Sauerstoffmetaboliten, die gemeinsam mit hydrolytischen Enzymen durch ihre destruktive Wirkung am Bronchialepithel an der Öffnung der sog. "tight junctions" die Zugänglichkeit zu den Irritant-Rezeptoren ermöglichen. Sie bewirken ferner eine Aktivierung der Phospholipase A₂ und verändern die Zellmembran. Diese Prozesse führen zu einer verstärkten Arachidonsäurefreisetzung, zum anderen werden auch Proteaseinhibitoren durch reaktive Sauerstoffmetabolite inaktiviert.
5. Die Mechanismen, die zu einer bronchialen Hyperreaktivität führen, sind heute immer noch nicht befriedigend geklärt. Es gibt experimentelle Hinweise dafür, daß bei Personen mit gesteigerter bronchialer Reaktivität eine erhöhte zelluläre Reaktivität vorliegt.
6. Die "Entzündung" im weitesten Sinne und bronchiale Hyperreaktivität sind eng miteinander verkoppelt. Spezifische und unspezifische inflammatorische Prozesse sind die bedeutendsten Verstärkermechanismen für die bronchiale Hyperreaktivität.
7. Eine Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung der inflammatorischen Prozesse beim Asthma bronchiale könnte das Abfangen der reaktiven Sauerstoffmetabolite durch Antioxidantien sein. Ausgehend von Hinweisen in der Literatur ist es wahrscheinlich, daß durch die antioxidativen Eigenschaften der Ascorbinsäure ein positiver Einfluß auf die bronchiale Hyperreaktivität und den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale denkbar ist.

8. In einer Doppelblindstudie wurde die Hypothese der anti-asthmatischen Wirksamkeit von Ascorbinsäure bei einer Dosis von 5 g/d über 35 Tage im Cross-over-design im Vergleich zu Placebo bei 29 Patienten mit infektsbedingtem Asthma bronchiale unter ambulanten Bedingungen geprüft. Die Wahl der Prüfperioden erfolgte zufällig.
9. Folgende Parameter wurden untersucht und beurteilt:
 - Asthmasymptomenscore tgl.
 - 4 x tgl. Messung des expiratorischen Peak-flow während des gesamten Studienverlaufes
 - Testung der bronchialen Hyperreaktivität mittels Histaminprovokation zu 3 Zeitpunkten im Studienverlauf
 - bronchoalveoläre Lavage am Ende der Prüfperioden (14. Tag) mit Bestimmung des alveolären Differentialzellbildes und Messung der reaktiven Sauerstoffmetaboliten der BAL-Zellen und Granulozyten im Blut durch Chemilumineszenz und Jodphenyl-Nitrophenyl-Phenyltetrazoliumchlorid-Test.Darüber hinaus erfolgte eine globale Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt und Patient.
10. Im Vergleich zu bisherigen Einzeluntersuchungen konnte erstmalig in einer komplexen Studie unter Einbeziehung von Lungenfunktion, Symptomenscore, bronchialer Hyperreaktivität und bronchoalveolärer Lavage ein meßbarer therapeutischer Effekt von Ascorbinsäure nachgewiesen werden, der vor allem in der signifikanten Senkung der bronchialen Hyperreaktivität (inhalative Provokation mit Histamin) bei 52 % der Patienten mit infektsbedingtem Asthma bronchiale seinen Ausdruck findet.
11. Der geringe Peak-flow-Anstieg von 9 l/min und die geringfügige Abnahme der Beschwerden von 0,07 Punkten unter der Ascorbinsäurebehandlung zeigte zwar eine Tendenz zur Verbesserung, aber keine klinisch relevante broncholytische Wirkung der Ascorbinsäure.

Die während der Studie 4mal täglich gemessenen Peak-flow-Werte erfassen die täglichen Schwankungsbereiche der Lungenfunktion bei Asthmatikern repräsentativer als punktuelle Messungen. Die Messung des Peak-flow als objektiver Lungenfunktionsparameter mit dem einfach zu handhabenden Vitalographen ist für den Einsatz von weiteren Arzneimittelstudien bei Asthmatikern zu empfehlen.
12. Die vorliegenden komplexen Untersuchungsergebnisse ermöglichen gleichzeitig eine Aussage über bronchiale und zelluläre Reaktionen beim infektsbedingten Asthma bronchiale.
13. Das alveoläre Differentialzellbild war bei den Patienten mit infektsbedingtem Asthma bronchiale in beiden Prüfperioden durch eine geringgradige Lymphozytose neben einer geringen Erhöhung der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet. In Einzelfällen wurde unter der Ascorbinsäurebehandlung eine Normalisierung des Differentialzellbildes bei Asthmatikern gefunden.

14. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Doppelblindstudie der Funktionszustand der durch bronchoalveoläre Lavage isolierten BAL-Zellen und Granulozyten im Blut erfaßt. Ein empfindlicher Indikator dieser Zellen ist der oxidative Metabolismus dieser Zellen. Die Ergebnisse der Chemilumineszenz-Messungen an den BAL-Zellen zeigen, daß es unter Ascorbinsäure sowohl bei der Lucigenin- als auch der Luminol-Verstärkung zu einer Verminderung der Chemilumineszenz-Antwort kommt (Hemmung 33,2 % bzw. 14,3 %). Die Differenzen zwischen den Prüfperioden sind für die Peakhöhen statistisch signifikant ($p \sim 0,03$).
15. Mit einer weiteren Methode zur Bestimmung der Superoxid-Radikale, dem Jodphenyl-Nitrophenyl-Phenyltetrazoliumchlorid-Test (INT), wurde eine signifikante Reduzierung der Superoxidbildung bei allen Patienten mit infektbedingtem Asthma bronchiale ermittelt. Die Hemmung der Bildung von Superoxidradikalen der BAL-Zellen beträgt im Mittel 33,3 %, 24,4 % bzw. 29,9 % und für die neutrophilen Granulozyten 42 %, 28,3 % bzw. 27,8 % für die spontane Bildung bzw. stimulierte Bildung mit humanem γ -Globulin und opsoniertem Zymosan.
16. Die Studie unterstreicht den Stellenwert der BAL in der Diagnostik und bei der Analyse der Mechanismen, die zu einer erhöhten bronchialen Hyperreaktivität führen. Die BAL ermöglicht eine Aussage über die Intensität der Entzündung einer Verlaufskontrolle und gibt eine Information über den Therapieeffekt von antiasthmatisch/antiallergisch wirksamen Substanzen, wie am Beispiel der Ascorbinsäure gezeigt wurde.
17. Ascorbinsäure in hoher Dosierung ist ein geeignetes Antioxidans zur Reduktion der Radikalbildung beim infektbedingten Asthma bronchiale und kann somit den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale günstig beeinflussen. Die Ergebnisse lassen einen Einsatz mit medikamentös-präventiver Zielstellung bei Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität oder milden Asthmaformen zu.

Für die Überlassung des Themas und die gewährte großzügige Unterstützung sowie die Förderung und Betreuung der vorliegenden Arbeit gilt mein aufrichtiger Dank Herrn MR Doz. Dr. sc. med. J. Slapke, Chefarzt des Bereiches Asthmaklinik und 1. Stellvertreter des Ärztlichen Direktors des FLT.

Herrn Dr. sc. nat. K. Winsel bin ich für fachlichen Rat, fördernde Beratung und Anregung zutiefst zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. rer. nat. W. Meiske möchte ich für die Betreuung der Arbeit auf dem Gebiet der Biostatistik und die rechentechnische Auswertung der Ergebnisse danken.

Weiterhin gilt mein Dank den Abteilungen des FLT, die an den Untersuchungen für die Studie beteiligt waren, sowie den Mitarbeitern der Poliklinik, ohne deren Hilfe die komplexen Untersuchungen nicht möglich gewesen wären.

Zu Dank verpflichtet bin ich weiterhin Herrn Prof. v. Baehr und Frau OA G.M. Müller vom Institut für Medizinische Immunologie des Bereiches Medizin (Charité).

Bedanken möchte ich mich bei den Kolleginnen der Bibliothek des FLT für die Beschaffung der Literatur.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und keine, außer den angegebenen Hilfsmitteln verwendet zu haben.

Margit Flury

Berlin, Juni 1989