

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. Slopke

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, Symptomen- score bzw. bronchiale Hyperreaktivität	37
4.1.4.6.	Zusammenhang zwischen alveolärem Differentialzell- bild 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 _{VP}	Verschlußdruckmethode
TX	Thromboxane

1. Einleitung

1.1. Funktionen der neutrophilen Granulozyten und Alveolar-Makrophagen (AM) im Rahmen der Infektion

Das System der Phagozyten besteht aus mobilen polymorphkernigen und mononucleären Leukozyten und sessilen Makrophagen.

Die polymorphkernigen Leukozyten schließen neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten ein. Die neutrophilen Granulozyten machen den Hauptanteil unter den Phagozyten aus und spielen eine besondere Rolle bei der Abwehr von Infektionen.

Sie entstehen aus pluripotenten Stammzellen und reifen im Knochenmark innerhalb 6 - 14 Tagen heran. Dabei treten Promyelozyten auf, die reich an azurophilen Granula und Mitochondrien sind sowie Myelozyten, die einen geringeren Anteil an azurophilen Granula und Mitochondrien tragen. Im Verlauf der Reifung füllt sich das Zytoplasma der Granulozyten mit besonderen Organellen, den spezifischen Granula. Nach dem Austritt aus dem Knochenmark zirkulieren die Granulozyten für einige Stunden im Blut, heften sich an Endothelzellen und wandern ins Gewebe. Besondere Eigenschaften sind maßgebend dafür, daß der Granulozyt das Gewebe vor eindringenden Mikroorganismen schützt. Diese speziellen Eigenschaften sind Adhärenz, Verformbarkeit, Orientierung, Beweglichkeit, Chemotaxis, Erkennung fremder Partikel, Phagozytose, Freisetzung von Sauerstoffprodukten und intrazelluläres Abtöten von Mikroorganismen. Die Adhärenz an das vasculäre Endothel erfolgt als Antwort auf Entzündungsmediatoren. Die Verformbarkeit macht es dem Granulozyten möglich, zwischen den Endothelzellen ins Gewebe einzudringen. Bakterien oder andere Fremdpartikel stimulieren die Orientierung des Granulozyten und seine Bewegung entlang einem chemotaktischen Gradienten

Ober verschiedenen Mechanismen, wie Hydrophobizität, Oberflächenladung und spezifische Rezeptoren für Opsonine wie C_3 und IgG-Antikörper, erfolgt die Anlagerung von Bakterien oder fremden Partikeln an die äußere Membran des Granulozyten oder anderen Phagozyten [5,39,110,114].

Makrophagen entstehen aus Monozyten, die aus dem Knochenmark als unreife Zellen entlassen werden. Diese Zellen zirkulieren nur ganz kurz im Blut, bevor sie in verschiedene Organsysteme angesiedelt werden und zu hochspezifischen Makrophagen heranreifen. Makrophagen sind sessile Phagozyten, die in der Leber als Kupffer-Zellen und im Zentralnervensystem als Gliazellen bezeichnet werden. In der Lunge befindet sich der größte Teil der Makrophagen im Interstitium. Ein Teil dieser Makrophagen wird an die Alveolaroberfläche abgegeben.

Die phagozytische Zelle der Lunge ist der Alveolarmakrophage (AM). Er ist eingebettet in ein Surfactantsystem, welches dem Alveolarepithel aufgelagert ist und bildet dort das wichtigere zelluläre Infektabwehrsystem [7,8,14,53,80].

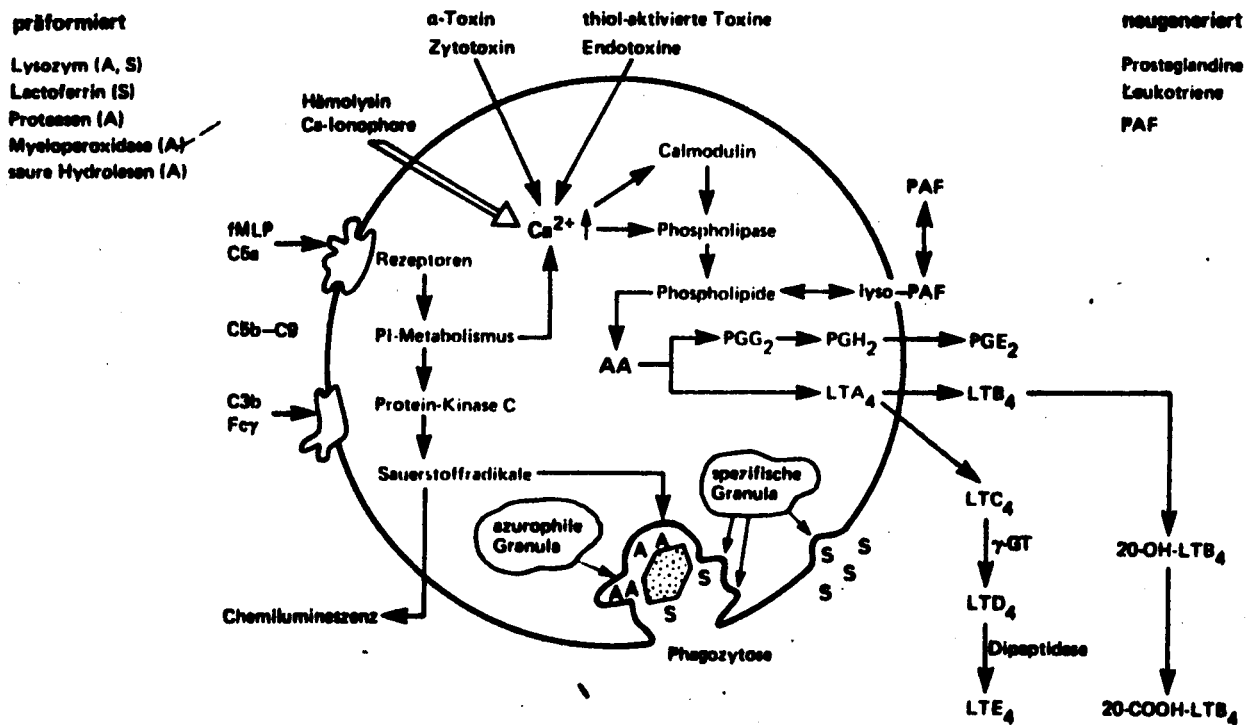
1.2. Biosynthese von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (RSM) durch Granulozyten und Alveolarmakrophagen

Ein charakteristisches Merkmal des Entzündungsprozesses ist die Anhäufung und Persistenz von Zellen des Phagozytosesystems am Entzündungsort. Obwohl eine Vielzahl von Zellen an diesem Prozeß beteiligt sind, spielen die inflammatorischen Zellen eine zentrale Rolle.

Durch Stimulierung mit geeigneten Substanzen, wie Zymosan, Bakterien, Ca-Ionophor kommt es zur verstärkten Bildung und Freisetzung von reaktiven O_2 -Metaboliten (O_2^- , H_2O_2 , $\cdot OH$, 1O_2)

und einer Reihe anderer biologisch aktiver Verbindungen, wie z. B. abbauende Enzyme (Hydrolasen, Proteasen, Kollagenasen und Elastasen), chemotaktischen Faktoren, Plasminogenaktivatoren, bestimmte Wachstumsfaktoren und Arachidonsäure-Metaboliten: Prostaglandine (PG), Thromboxane (TX), Leukotriene und thrombozytenaktivierender Faktor (PAF) (Abb. 1) [7,11,14,31].

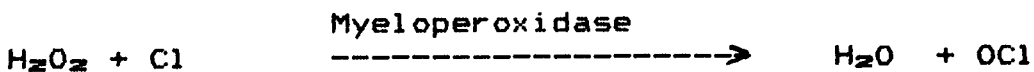
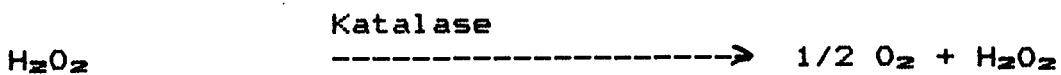
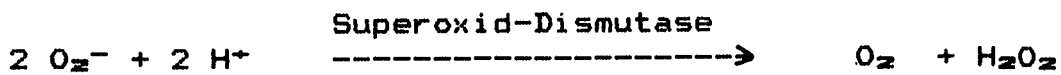
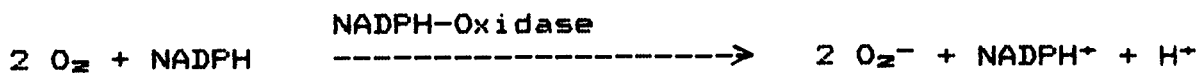
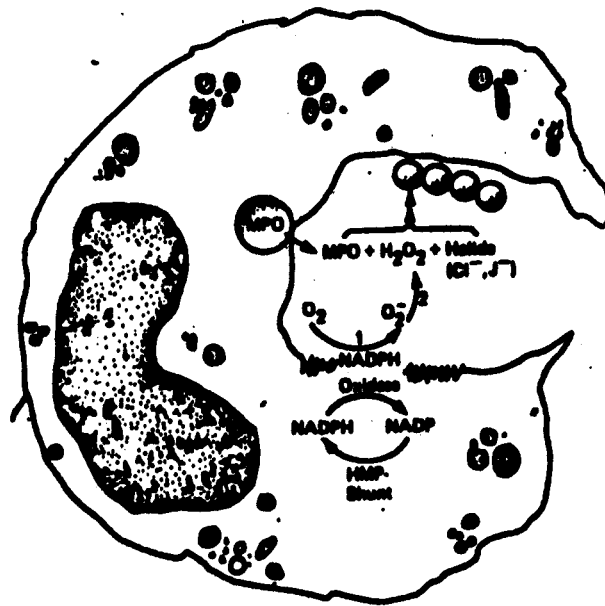
Abb. 1 Mechanismen der membranbiochemischen Aktivierung an phagozytierenden Zellen



Die bei der Aktivierung freiwerdenden Mediatoren unterteilt man in präformierte und neugenerierte Faktoren. Die präformierten Mediatoren werden entweder aus spezifischen (S) oder azurophilen (A) Granula freigesetzt. Für die neugenerierten Granulozyten stellt die Arachidonsäure (AA) die zentrale Substanz dar. Wird die Arachidonsäure durch eine calciumabhängige Phospholipase aus den Phospholipiden freigesetzt, so kann der Phospholipidrest zum thrombozytenaktivierenden Faktor (PAF) metabolisiert werden. Die Arachidonsäure wird entweder durch die Cyclooxygenase zu den Prostaglandinen (PG) umgesetzt oder durch die Lipooxygenase zu den Leukotrienen (LT) metabolisiert.

Der Vorgang der Bildung der RSM durch stimulierte phagozytische Zellen wird als "respiratory burst" bezeichnet [36,40,43]. Ausgangsverbindung der RSM ist das Superoxid-Anion (O_2^-) im Phagosom, das durch Reduktion von molekularem Sauerstoff mit NADPH in Gegenwart der NADPH-Oxidase entsteht (Abb. 2).

Abb. 2 Bildung von Sauerstoffradikalen



(Haber-Weiss-Reaktion)

Die zur Bildung des NADPH aus NADP erforderlichen Reduktionsäquivalente werden durch die Aktivierung des Hexosemonophosphat-Shunts geliefert. Das primär gebildete Superoxid-Anion (O_2^-) wird durch Superoxid-Dismutase (SOD) in Wasserstoffperoxid und Sauerstoff umgewandelt. Durch das Myeloperoxidase-System werden Wasserstoffperoxid und Chloridionen in Hypochlorit (OCl) überführt. Durch Folgereaktionen entstehen Singulett-Sauerstoff (1O_2) und Hydroxyl-Radikale ($\cdot OH$).

Hypochlorit und Hydroxyl-Radikale sind besonders zelltoxisch [51, 59, 98, 104].

RSM werden z. B. außerdem während der enzymatischen Lipidperoxidation der Arachidonsäure durch zelluläre Cyclooxygenase und Lipooxygenase von phagozytischen Zellen gebildet (Tab. 1).

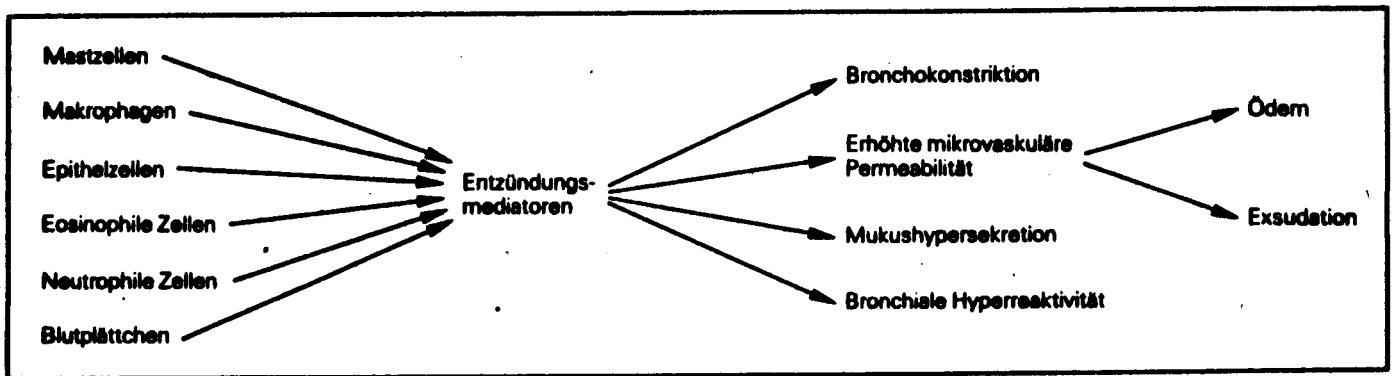
Tab. 1 Freisetzung von Entzündungsfaktoren aus phagozytischen Zellen (neutrophile Granulozyten und AM) durch verschiedene Stimuli
 + = vorhanden, - = nicht vorhanden, n.b. = nicht bekannt, LT = Leukotriene, PG = Prostaglandine

Stimulus	Degranulation der			Arachidonsäure-Metabolite
	azurophilen Granula	spezifischen Granula	Sauerstoffradikale	
spezialisierte Partikel	+	+	+	LT + PG
Immunkomplexe	+	+	+	LT
aggregiertes IgG	+	+	+	n.b.
A 23187 (10 μ mol)	+	+	+	LT + PG
CSa	+	+	+	LT
FMLP	+	+	+	-
Phorbolacetat	-	+	+	-
Concanevalin A	-	+	+	-
A 23187 (1 μ mol)	-	+	+	LT
CSb	-	-	+	n.b.

1.3. Zellen und Mediatoren des Entzündungsprozesses

Mediatoren, die Bronchokonstriktion und Entzündungen auslösen, werden von verschiedenen Zellen erzeugt. Von den Zellen der Atemwege und der Alveolen spielen offensichtlich beim pathogenetischen Geschehen des Asthma bronchiale die Alveolarmakrophagen, die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten (inflammatorische Zellen), neben den Mastzellen [53] eine zentrale Rolle (Abb. 3).

Abb. 3 Ursprung und Wirkung der Entzündungsmediatoren in den Atemwegen



Die Alveolarmakrophagen regulieren durch Biosynthese und Sekretion von chemotaktischen Faktoren die Rekrutierung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten aus dem Blut in die Atemwege und das Lungenparenchym. Die Stimulation von Makrophagen und Granulozyten mit verschiedenen Stimulatoren führt zur Bildung und extrazellulären Freisetzung von verschiedenen Arachidonsäuremetaboliten (HPETE, HETE, Leukotriene, Prostaglandine, Thromboxane), unterschiedlichen reaktiven Sauerstoffmetaboliten (O_2^- , H_2O_2 , $\cdot OH$, $OC1$) und einer Vielzahl anderer biologisch aktiver Substanzen [7,13,14,28,68].

Die Leukotriene (slow reacting substance of anaphylaxis) sind als

Mediatoren der Kontraktion der glatten Muskulatur der "small airways" von wesentlicher Bedeutung bei der Pathogenese sämtlicher Formen des Asthma bronchiale. Auf diesen pathomechanistischen Vorstellungen basiert die Anwendung von Lipoxygenasehemmstoffen zur therapeutischen Beeinflussung des Asthma bronchiale [36,63,104,112].

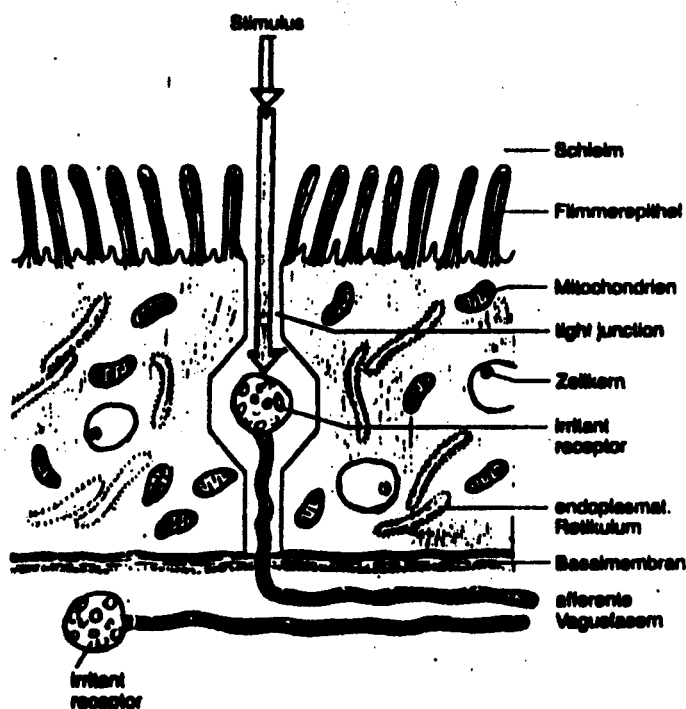
1.4. Bedeutung der RSM bei der Pathogenese des infekti- bedingten Asthma bronchiale

Neben den Leukotrienen können die gleichzeitig bei der Zellaktivierung gebildeten reaktiven Sauerstoffmetaboliten das pathogenetische Geschehen beim Asthma bronchiale in vielfältiger Weise beeinflussen [29,97].

Die RSM bewirken durch Reaktion mit Makromolekülen der Lungenzellen und den Strukturzelle-Komponenten der Lunge eine Destruktion des Lungengewebes und der Atemwege. Sie erhöhen die Permeabilität der Lungenkapillaren. RSM beteiligen sich wahrscheinlich gemeinsam mit den hydrolytischen Enzymen durch ihre destruktive Wirkung am Bronchialepithel an der Öffnung der sog. "tight junctions" (Berührungszonen zwischen zwei benachbarten Bronchialepithelzellen). Dies erhöht bzw. ermöglicht die Zugänglichkeit für Irritation zu den "irritant receptors" [56,77].

Eine Öffnung dieser Region führt dazu, daß exogene Reize physikalischer, chemischer oder pharmakologischer Art die "irritant receptors) erreichen können, die sich sowohl zwischen den Epithelzellen als auch unterhalb der Basalmembran in der Submukosa befinden. Die "tight junctions" nehmen in der Pathogenese des hyperreaktiven Bronchialsystems eine Schlüsselrolle ein [77,97].

Abb. 4 Bedeutung der "tight junctions" für die Abdichtung des Bronchialepithels



Die reaktiven O_2^- -Metaboliten bewirken ferner eine Aktivierung der Phospholipase A_2 und verändern die Zellmembranstruktur, wodurch die Angreifbarkeit der Zellmembranlipide durch die Phospholipase erhöht wird. Diese Prozesse führen zu einer verstärkten Arachidonsäure-Freisetzung und damit zur vermehrten Bildung von Leukotrienen, die starke bronchokonstriktive und entzündungsfördernde Eigenschaften besitzen und damit die Erhöhung der bronchialen Reaktivität forcieren.

Zum anderen werden auch Proteaseinhibitoren durch RSM aktiviert, deren Folge eine Erhöhung der proteolytischen Aktivität ist. Die genannten Wirkungen der RSM sind dann zu erwarten, wenn die natürlichen antioxidativen Schutzmechanismen (Superoxidase, Glutathion-Peroxidase, Katalase, Vitamin E, Ascorbinsäure) der Lunge überfordert werden, z. B. bei einem plötzlichen "respiratory burst" der AM und Granulozyten infolge eines Infektes [68,121].

1.5. Neue Aspekte in der Pathogenese des Asthma bronchiale, Infektionen als Wegbereiter

Asthma bronchiale ist charakterisiert als eine vorwiegend anfallsartig auftretende Atemwegsobstruktion auf dem Boden eines hyperreaktiven Bronchialsystems, die durch zahlreiche spezifische und unspezifische Reize ausgelöst und verstärkt werden kann.

Klinisch äußert sich die Hyperreaktivität des Asthmapatienten in einer überschießenden Reaktion auf thermische, mechanische und chemische Reize (O_3 , SO_2 , NO_x) oder pharmakodynamische Reize (Histamin, Acetylcholin, Metacholin, Carbachol, Prostaglandine, Leukotriene, Kinine, β -Rezeptorenblocker, auch körperliche Belastung) [21,66,73,82,123,125]. Die Mechanismen, die zu dieser bronchialen Hyperreaktivität führen (Synonyma: Hyperreagibilität, Hypersensivität, Hyperirritabilität, überempfindliches Bronchialsystem) sind heute immer noch nicht befriedigend geklärt [2,77,78]. Es gilt heute als sicher, daß bei den verschiedenen Asthmaformen die bronchiale Hyperreaktivität als genetisch determiniert dispositioneller Faktor für die Entstehung eines Asthma bronchiale betrachtet werden kann [97].

Als dispositioneller Faktor wird sie bei über 1/7 der Population vermutet, hat aber allein keinen Krankheitswert. Die Faktoren, die als Auslöser verantwortlich gemacht werden können, ob aus einem "Hyperreaktiven" ein manifest "Kranker" wird, müssen weiter erforscht werden [32,93].

Es gibt einige experimentelle Hinweise dafür, daß bei Personen mit gesteigerter bronchialer Reaktivität eine erhöhte zelluläre Reaktivität vorliegt:

- vermehrte Freisetzung von Histamin, reaktiven Sauerstoffmetabo-

liten bzw. PAF-Acether aus AM, Mastzellen bzw. Lymphozyten spontan bzw. nach Stimulation (Ionophor A 23187, Anti-IgE, Allergene) bei Asthmatikern und hyperreaktiven Patienten im Vergleich zu Normalpersonen [92]

- größere 5-Lipoxygenase-Aktivität der neutrophilen Granulozyten bei Asthmatikern im Vergleich zu gesunden Personen
- erhöhte Freisetzung von LTD₄ aus Alveolarmakrophagen von exogenallergischen Asthmatikern im Vergleich zu Normalpersonen
- erhöhte Luminol-abhängige Chemilumineszenz bei Patienten mit Asthma bronchiale im Vergleich zu Gesunden.

Untersuchungen an Asthmatikern, die im Anfall verstorben sind, waren gekennzeichnet durch ausgeprägte nichtbakterielle Entzündungen in den Atemwegen. Es wurde eine Infiltration mit eosinophilen Granulozyten, eine Zerstörung des Atemwegsepithels und eine Mucushypersekretion nachgewiesen. In einer anderen Studie wird die Zahl der eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in der BAL bei Asthmatikern deutlich höher als bei normalen Probanden beschrieben. Andere beobachteten eine geringgradige alveoläre Lymphozytose [92].

Die Entzündung der Atemwege könnte mithin ein wichtiger Faktor bei der Auslösung der bronchialen Hyperreaktivität sein. Die klinischen als auch experimentellen Beobachtungen weisen alle daraufhin, daß Entzündungen wesentlich zur Erstauslösung des Asthma bronchiale beitragen. Wenn bereits ein manifestes Asthma bronchiale vorhanden ist, spielen Infektionen ebenfalls eine wichtige Rolle [32,61,89].

Klinisch ist der Zusammenhang zwischen Asthma und Infekten seit langem bekannt. Bei der Mehrzahl von Asthmapatienten läßt sich in der Anamnese ein Zusammenhang zwischen viralem oder bakteriellem Infekt mit dem Auftreten des ersten Asthmaanfalls vollziehen.

Eine bronchiale Hyperreaktivität kann sich auch passager nach Virusinfekten entwickeln. Wahrscheinlich wird durch eine Störung der Barrierefunktion des Bronchialepithels die BHR soweit gesteigert, daß sie klinische Symptome auslöst. Eine Läsion des Bronchialepithels durch infektiöse, allergische, physikalische oder chemische Einwirkungen mit Freilegung der sog. "irritant receptors" in der Submucosa (siehe Abb. 4) setzt die Barrierefunktion für exogene Reize, neu synthetisierte oder präformierte Mediatoren herab.

Andererseits ist es auch möglich, daß eine erhöhte Mediatorfreisetzung die erhöhte Permeabilität des Bronchialepithels bedingt. Neben der allergischen Entzündung können auch respiratorische Viren das Epithel schädigen. Für Rhinoviren wird z. B. eine "Trigger-Wirkung" im Hinblick auf entzündliche und allergische Reaktionen vermutet.

Die "Entzündung" im weitesten Sinne und bronchiale Hyperreaktivität sind eng miteinander verkoppelt. Spezifische und unspezifische inflammatorische Prozesse sind die bedeutensten Verstärkermechanismen für die bronchiale Hyperreaktivität.

Um die Ätiologie des Asthma bronchiale zu verstehen, muß das komplexe pathophysiologische Geschehen analysiert werden.

Verschiedene Zellen (Mastzellen, Makrophagen, Lymphozyten, Eosinophile und Neutrophile) sind bei der Pathogenese des Asthma bronchiale beteiligt und setzen eine Vielzahl von Mediatoren mit

breitem Wirkungsspektrum frei [7,14,53,117].

In früheren Jahren wurde der Mastzelle eine dominierende Rolle in der Pathogenese des Asthma zugeschrieben. Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, daß Mastzellen zwar durch die immunologisch vermittelte Mediatorfreisetzung die Sofortreaktion nach Allergenexposition bestimmen, aber bei der Ausbildung der bronchialen Hyperreaktivität keine Hauptrolle spielen.

Aus den Interaktionen der Mediatoren mit den Bronchial- und Alveolarepithel-Zellen resultieren die pathologischen Veränderungen, die zur bronchialen Hyperreaktivität beitragen und die klinische Symptome des Asthma bronchiale erklären (s. Abb. 3). Neuere Forschungsergebnisse lassen auch Veränderungen in der Synthese und Spaltung von Neuropeptiden vermuten [97].

1.6. Effekt von Ascorbinsäure als Antioxidans

Aus den bisher geschilderten Erkenntnissen ergeben sich mehrere Ansatzpunkte für eine Pharmakotherapie beim infektbedingtem Asthma bronchiale. Eine Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung der inflammatorischen Prozesse beim Asthma bronchiale könnte das Abfangen der RSM durch Antioxidantien sein.

Bei erhöhter Aktivität der inflammatorischen Zellen der Lunge beim Asthma bronchiale kann das Gleichgewicht zwischen oxidativer und antioxidativer Kapazität in der Lunge zugunsten der oxidativen Prozesse verschoben sein. Lipidperoxide und reaktive Sauerstoffmetabolite (O_2^- , H_2O_2 , OCl^- , $\cdot OH$), 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 Lipoxygenase-Produkten.

Generell schützen in vivo verschiedene Antioxidansenzyme als sog. Radikalfänger die Lunge vor Schädigung durch RSM und Lipidperoxide. Es gibt aber auch Kontraindikationen für den Einsatz von Antioxidantien, z. B. bei purulenten Infektionen, da Antioxidantien auch die bakteriozide Wirkung von Makrophagen und Granulozyten vermindern können.

Zur Abklärung der Wirkung von Antioxidantien auf die Bildung von RSM durch AM wurde bereits im FLT in vitro der Einfluß von Ascorbinsäure auf die Phagozytose induzierte Chemilumineszenz der AM bei Patienten mit Sarkoidose und Bronchial-Ca untersucht [122]. Die Ergebnisse zeigen, daß die durch AM gebildeten RSM durch Reaktion mit Ascorbinsäure abgefangen wurden. Darüberhinaus wurde der Effekt von Ascorbinsäure auf die Arachidonsäure ausgelöste Kontraktion von Lungenparenchymstreifen des Meerschweinchen im Organbad studiert. Unter Ascorbinsäure kam es zur Hemmung der induzierten Kontraktion der Lungenparenchymstreifen [35,84].

Ausgehend von diesen Untersuchungsergebnissen in unserem Hause und entsprechenden Hinweisen in der internationalen Literatur [16,17,18,23,41,46,58] ist es wahrscheinlich, daß durch die antioxidativen Eigenschaften [4,9,19,25,26,27,37] der Ascorbinsäure ein positiver Einfluß auf die bronchiale Hyperreaktivität und den Verlauf des Asthma bronchiale denkbar ist.

In den letzten 40 Jahren wurde eine Reihe von Arbeiten publiziert [60,71,88,103,107,111,113], die sich mit dem Einfluß von Ascorbinsäure [70,101,106,108] 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 von

Ascorbinsäure [38,44,54,65,75] auf den pharmakodynamisch- oder allergeninduzierten Bronchospasmus bzw. auf den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale nachgewiesen wurde [2,79,91,102,108,126], konnte in anderen Fällen keine Wirkung von Ascorbinsäure gefunden werden [57]. In der vorliegenden Arbeit soll die Hypothese der antiasthmatischen Wirkung von Ascorbinsäure, in höherer Dosierung und über einen längeren Zeitraum appliziert, geprüft werden.

1.7. Bedarf, Katabolismus und Toleranz von Ascorbinsäure

1920 wurde erstmalig von Drummund die Ascorbinsäure als Vitamin C bezeichnet. Szent-Györgyi hat 1933 den entgeltigen Namen "Ascorbinsäure" geprägt. Englischen Forschern gelang im gleichen Jahr die Aufklärung der chemischen Struktur. Wenige Jahre später konnte man sie aus Zucker künstlich herstellen.

Der Übertritt von der Ascorbinsäure aus der Nahrung beginnt bereits in der Mundhöhle. Im Dünndarm vollzieht sich die Hauptresorption und die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen mit dem Harn. Sie beträgt total 3 % des body-pools und verteilt sich auf Ascorbinsäure-Dehydroascorbinsäure (ca. 25 %), 2,3-Diketogulonsäure (ca. 20 %) und Oxalat (ca. 55 %). Der Gesamtbestand eines gesunden Erwachsenen liegt bei Sättigungszustand zwischen 30-40 mg Ascorbinsäure/kg KM.

Innerhalb von etwa 15 Tagen werden etwa 50 % des Gesamtbestandes durch Abbau und Ausscheidung umgesetzt.

In den letzten Jahren wird die Tendenz, Ascorbinsäure in Grammdosen über längere Zeit einzunehmen, verzeichnet [2,23,88]. Und es stellt sich die Frage einer möglichen Toxizität oder Toleranz von Ascorbinsäure. Zahlreiche Arbeiten, die über hohe systemische

Ascorbinsäuregaben [19] erschienen, verneinen Nebenwirkungen und Überempfindlichkeitsreaktionen. Es sind jedoch von anderen Autoren Nebenwirkungen mit untergeordneter Bedeutung wie gesteigerte Darmperistaltik, leichte Gastroenteritiden und Allergien geäußert worden [55].

2. Ziel der Untersuchungen

Aufgabe der Untersuchungen war es, in einer Doppelblindstudie eine mögliche antiasthmatische Wirksamkeit von Ascorbinsäure im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem infektbedingtem Asthma bronchiale zu prüfen.

Folgende spezifische Parameter wurden untersucht und beurteilt:

- Asthmasymptomenscore täglich
- 4mal 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, Messung der reaktiven Sauerstoffmetaboliten der bronchoalveolären Zellen und neutrophilen Granulozyten im Blut durch Chemilumineszenz und Messung der O_2^- -Freisetzung mittels Jodphenyl-Nitrophenyl-Phenyltetrazoliumchlorid-Test (INT-Test).

Als weiterer Wirksamkeitsparameter galt die globale Beurteilung der Wirksamkeit von Ascorbinsäure im Vergleich zu Placebo durch Arzt und Patient. Außerdem erfolgte die Bestimmung des Ascorbinsäurespiegels und die Einschätzung der Verträglichkeit der Prüfmedikation.