H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten 64 (11) 1036—1037 · Eingegangen am 17.12.1988 · © Grosse Verlag Berlin 1989

G. Ionescu und R. Kiehl

Erhöhte Plasma-Noradrenalin-Werte bei schwerem atopischem Ekzem

High Plasma Levels of Noradrenaline in Severe Atopic Dermatitis

Forschungsabteilung, Spezialklinik Neukirchen
(Med. Leiter: Priv. Doz. Dr. med. E.W. Jecht)

Schlüsselwörter: Atopisches Ekzem — Dopamin-ß-hydroxylase — Katecholamine

Key words: atopic dermatitis — dopamine ß-hydroxylase — catecholamines

Zusammenfassung: Die freien Plasma-Katecholamine wurden mittels einer standardisierten HPLC-Methode in 41 erwachsenen Patienten mit schwerem atopischem Ekzem und in 18 gesunden Freiwilligen gemessen. Die zirkulierenden Noradrenalin-Konzentrationen waren in der atopischen Gruppe signifikant erhöht ($p < 0.005$); im Gegensatz dazu wurden nur leichte Abweichungen in den Adrenalin- und Dopamin-Konzentrationen gefunden. Die möglichen Mechanismen, die zu diesen Änderungen — bei gleichzeitig normaler DBH-Aktivität — führen, werden diskutiert.

Summary: By means of a standardized HPLC method, we determined free plasma catecholamines both in 41 adult patients with severe atopic dermatitis and in 18 healthy volunteers. The levels of circulating noradreanline were significantly higher in the atopic group ($p < 0.005$), whereas the concentrations of adrenaline and dopamine, in contrast, were only slightly elevated. We discuss the possible mechanisms leading to these changes in spite of normal activities of DBH.

Einleitung

Abnorme Vasomotorik gegenüber Adrenalin und Acetylcholin, niedere Blutdruckwerte während der Krankheitsschübe, Störungen der Schweißdrüsentätigkeit, sowie eine verringerte intrazelluläre cAMP-Produktion nach Stimulation mit ß-Agonisten sind gut bekannte Kennzeichen des atopischen Ekzems (AE), was auf eine beeinträchtigte ß-adrenerge Reaktion bei diesen Patienten deutet (7).

Obige Befunde legen Änderungen in den zirkulierenden Katecholamin-Konzentrationen nahe, außerdem zeigen 2 frühere Studien mit verschiedenen Techniken widersprechende Resultate zu diesem Thema (2, 8). Wir entschlossen uns deshalb, den in vivo Spiegel der Plasma-Katecholamine in Patienten mit schwerem AE mittels sensitiver HPLC Methode zu messen.

Krankengut und Methoden

41 erwachsene Patienten (Alter: 17 bis 46 Jahre) mit klinisch gesichertem, schweren atopischen Ekzem (AE) (3) und 18 gesunde Probanden ohne allergische Vorgeschichte (Alter: 19 bis 40 Jahre) gaben ihre Einwilligung an dieser Studie teilzunehmen. Alle Patienten waren während des letzten Monats vor Blutentnahme kortikoid-frei, und keine asthmatischen Symptome waren vorhanden.

Venenblut wurde genommen auf Na-EDTA in liegender Position um 9 Uhr nach 10 Minuten Bettruhe. Die Konzentrationen der Plasma-Katecholamine wurden mit ‚Reverse phase' HPLC und elektrochemischer Detektion gemessen (10). Chromatographische Trennung wurde an einer C-18 Plasma-Katecholamin-Säule (5 x 150 mm, kugelförmige Partikel, Größe: 5 µm) nach Al_2O_3 Extraktion durchgeführt. Ausrüstung, standardisierte Methode sowie Reagentien waren von Waters, Millipore, BRD. Die Resultate wurden in pg/ml ausgedrückt und die Standard-Abweichung von 2 Messungen war kleiner als 15 pc.

Serum-Dopamin-ß-hydroxylase (DBH) Aktivität wurde in 19 AE-Patienten und 16 Kontrollen wie beschrieben (6), ohne die Dowex-H^+ Säulen Stufe (1), gemessen. Tyramin wurde als Substrat benutzt und die Reaktionsmischung enthielt in µmol: Natriumacetatpuffer, pH 5,0, 200; Fumarat, 10; Ascorbat, 10; Pargylin, 1; Cu^{2+}, 0,005; Tyramin, 20; und Katalase, 1650 U. Die Reaktion wurde mit 50 µl Serum gestartet; die Absorption bei 333 nm wurde an einem Shimadzu-UV-160-Spektrophotometer gemessen.

Abkürzungen: AE: atopisches Ekzem
HPLC: high-performance-liquid chromatography
DBH: Dopamin-ß-hydroxylase

Tab. 1: Katecholamin-Konzentrationen und DHB-Aktivität in atopischen Ekzem-Patienten und gesunden Kontrollen.

	Adrenalin pg/ml	Noradrenalin pg/ml	Dopamin pg/ml	DBH µmol/min l
Atopische Ekzem – Patienten (n=41)	36,4 ± 17,5	401,3 ± 164,5	21,2 ± 18,4	99,3 ± 58,3 (n=19)
Kontrollen (n=18)	43,1 ± 22,2	174,3 ± 55,8	16,6 ± 13,7	124,3 ± 70,1 (n=16)
stat. Auswertung Student-t-Test	NS	p < 0,005	NS	NS

Ergebnisse und Diskussionen

Die Plasma-Noradrenalin-Konzentrationen waren in unserer Studie bei schweren AE-Fällen signifikant erhöht ($p < 0{,}005$; Tabelle 1). Leicht erniedrigte Konzentrationen von Adrenalin und leicht erhöhte Konzentrationen von Dopamin wurden in demselben Patienten-Kollektiv gefunden, die Differenz war aber statistisch nicht signifikant, wenn man mit der Kontrollgruppe verglich. Ähnliche Resultate wurden in 6 Patienten mit akutem allergischen Asthma festgestellt (nicht gezeigt), ein Ergebnis, das von anderen schon beschrieben wurde (4). In einer früheren Arbeit wurden signifikant erhöhte Plasma-Noradrenalin-Konzentrationen bei Kinden mit chronischem AE in stehender Position beschrieben; nach einer kurzen Ruhe in liegender Position wurden normale Werte gemessen.

Es ist interessant zu bemerken, daß in unserer Studie die erhöhten Noradrenalin-Werte lediglich bei Erwachsenen mit schwerem AE in liegender Position beobachtet wurden.

Man kann spekulieren, daß entweder Streßbedingte Krankheitsschübe oder ein abnormer Noradrenalin-Abbauweg für die erhöhten zirkulierenden Konzentrationen des Neurotransmitters verantwortlich sind.

Wie auch immer, wenn die erhöhten Noradrenalin-Werte von einem hohen Krankheitsstreß hervorgerufen wären, dann wären auch erhöhte Adrenalin-Werte zu erwarten gewesen, was nicht der Fall ist. Auf der anderen Seite ist eine erhöhte Noradrenalin-Produktion normalerweise mit einer erhöhten DBH-Aktivität verbunden. Wie in Tabelle 1 gezeigt, ist dies auch nicht der Fall, die fast normalen DBH Aktivitäten in der atopischen Gruppe machen diese Annahme unwahrscheinlich.

Wir schlagen deshalb vor, daß ein veränderter Noradrenalin-Abbauweg einschließlich erniedrigter Katechol-O-Methyltransferase- und Phenylethanolamin-Methyltransferase-Aktivitäten für die obigen Veränderungen verantwortlich sein mögen. Untersuchungen an diesem Thema sind in unserem Labor im Gange.

Andererseits ist die Möglichkeit einer unkontrollierten Ausschüttung des Neurotransmitters vom Sympathikus über einen gestörten Regulationsmechanismus nicht völlig auszuschließen.

Es wurde gezeigt, daß erhöhte Noradrenalin-Konzentrationen in Tieren Subsensivität der ß-Adrenorezeptoren hervorrufen (5). Diesre Mechanismus könnte auch für die gestörte ß-adrenerge Antwort in atopischen Patienten (7, 9) verantwortlich sein.

Literatur

1. Aunis, D., M.T. Miras-Protugal, P. Mandel (1973): Inhibition of adrenal dopamine-ß-hydroxylase by 6-hydroxydopamine. Biochem. Pharmacology 22, 2581–2589.
2. Crepsi, H., J. Armando, O. Tumilsaci, G. Levin, J. Massimo, M. Barontini, C. Perec (1982): Catecholamines levels and parotid secretion in children with chronic atopic dermatitis. J Invest Dermatol 78, 493–497.
3. Hanifin, J.M., W.C. Lobitz (1977): Newer concepts of atopic dermatitis. Arch. Dermatol 113, 663–670.
4. Ind, P.W., R.C. Causon, M.J. Brown, P.J. Barnes (1985): Circulating catecholamines in acute asthma. Br. Med. J 290, 267–269.
5. Mukherjee, C., M.G. Caron, R.J. Lefkowitz (1975): Catecholamine-induced subsensitivity of adenilate cyclase associated with loss of beta adrenergic receptor binding sites. Proc Natl Acad Sci 72, 1945–1949.
6. Negatsu, T., S. Udenfried (1972): Photometric assay of dopamine-ß-hydroxylase activity in human blood. Clin. Chemistry 18, 980–983.
7. Reed, Ch.E., W.W. Busse, P.T. Lee, (1976): Adrenergic mechanisms and the adenyl cyclase system in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 67, 333–338.
8. Solomon, L.M., H.E. Wentzel (1963): Plasma catecholamines in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 4, 401–404.
9. Szentivany, A., O. Heim, P. Schiltze, J. Szentivany (1980): Adrenoceptor binding studies with (^{3}H) diydroalprenolol and (^{3}H) dihydroergocryptine on membranes of lymphocytes from patients with atopic disease. Acta Dermatovener (Stockh) Suppl 92, 19–21.
10. Weicker, H., M. Feraudi, H. Hägele, R. Pluto (1984): Electrochemical detection of catecholamines in urine and plasma after separation with HPLC. Clin. Chim. Acta. 141, 17–25.

Anschriften: Dr. G. Ionescu,
Dr. R. Kiehl, Spezialklinik Neukirchen,
Krankenhausstr. 9, D-8497 Neukirchen b. Hl. Blut.