



Duster-Verlag
Dr. Karl Feistle
München-
Deisenhofen

Organ der Gesellschaft für Lungen- und Atmungsforschung,
Bochum, der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für
Krankheiten der Atmungsorgane, der Rheinisch-Westfälischen
Vereinigung für Lungen- und Bronchialheilkunde, Düsseldorf,
und der Österreichischen Gesellschaft für Lungenerkrankungen
und Tuberkulose

Jahrgang 16
Juli 1990
Heft 7

This journal is regularly listed in Current Contents / Clinical Practice

Hyperreagibilität Asthma Obstruktive Bronchitis Emphysem

8000 MÜNCHEN 22

BAYER-STAATSBLIOTHEK
POSTFACH 150

05A05 500706 *89

Inhalt (Fortsetzung)

- 276 Bewertung der Wirkdauer eines neuen β_2 -Agonisten (Formoterol) bei lungengesunden Rauchern
H. Kronbenberger, T. Kullmer, R. Siekmeier, H. Lintl, U. Schröter, G. Schultze-Werninghaus und J. Meier-Sydow
-
- 278 Der Einfluß von Theophyllin auf die Expression und Funktion von β_2 -Adrenozeptoren an peripheren Lymphozyten von Asthmatikern
I. Langenmayer, E. Haen, H.-P. Emslander, R. Hauck, B. Liebl und J. Remien
-
- 280 Stimulierende Wirkung von Aminophyllin auf die körpereigene Kortisol-Freisetzung bei Asthma-Kranken im Verlauf langjähriger Glukokortikoid-Therapie
B. Piotrowska, W. Droszcz, E. Walajtys-Rode, M. Madalińska und D. Brzostek
-
- 281 Theophyllin und Ösophagusmotilität bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung und unterschiedlich schwerem Lungenemphysem
G.H. Micklefield, D. Schött, U. Schwegler, B. May und W.T. Ulmer
-
- 284 Der Wirkungsanteil von Ethylendiamin in Aminophyllin auf die Atmung bei azetylcholinbedingten Bronchokonstriktionen
G. Kozińska-Burghof, H. Kiwull-Schöne und P. Kiwull
-
- 286 Wirkung von Picumast auf die allergische Reaktion des Respirationstrakts: Unterschiede zu reiner H_1 -Blockade
B. Piepenbrink, S. Zwerenz und H.-L. Hahn
-
- 287 Fehlende Hemmwirkung von Gammaglobulin auf allergische Reaktionen von Haut, Nase und Bronchialtrakt
H.-L. Hahn, B. Bendel, H. Marquardt, W.-J. Mieseler und E. Schewe
-
- 289 Einfluß pharmakoninduzierter Bronchokonstriktion bzw. Bronchodilatation auf die Dispersion inhalierter Aerosolpulse
R. Siekmeier, J. Gebhardt, H. Kronenberger, Ch.F. Schiller-Scotland, G. Schultze-Werninghaus, J. Heyder und J. Meier-Sydow
-
- 291 Experimentelle Bestimmung der Ablagerungswahrscheinlichkeit hygroskopischer Aerosolteilchen im menschlichen Atemtrakt
A. Anselm, T. Heibel und J. Gebhardt
-
- 292 Zur Diagnostik der iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz mittels CRH-Test bei kortikoidbedürftigem Asthma bronchiale
H. Worth, E. Juli, P. Riddrskamp und R. Schlagbecke
-
- 294 Daten zur Spiroergometrie bei Patienten mit Schlaf-Apnoe
H. Hein, C. Mandel, C. Maurer, J.H. Peter und P. v. Wichert
-
- 296 Überlebenszeit-beeinflussende Faktoren bei sauerstofflangzeittherapiepflichtiger respiratorischer Insuffizienz
G. Würtemberger, J. Zielinski, P. Sliwinski, C. Auw-Haedrich, G. Klein, J. Olszewski und H. Matthys
-
- 300 Besteht ein biochemischer Zusammenhang zwischen obstruktiver Atemwegserkrankung und Lungenemphysem? Is there a biochemical link between chronic obstructive airway disease and emphysema?
M. Schmidt, J. Heinrich und M. Pfeifer
-
- 303 α_1 -Proteinase-Inhibitor (α_1 PI)-Substitution bei Patienten mit homozygotem α_1 PI-Mangel Replacement therapy with α_1 -proteinase-inhibitor in patients with homozygous α_1 -antitrypsin deficiency
J. Braun, S. Welle, W.G. Wood, K. Dalhoff und K.-J. Wießmann
-
- 306 Aerosol-Morphometrie und Aerosol-Dispersion im Vergleich zu konventioneller Lungenfunktionsanalyse bei obstruktiven Ventilationsstörungen
T. Beinert, J. Behr, P. Brand, J. Heyder, A. Huber, H. Schulz, W. Stahlhofen und G. Fruhmann
-

Inhalt (Fortsetzung)

- 307 Abhängigkeit des gesamten, des zentralen und des peripheren Bronchialvolumens von der endinspiratorischen Atemlage beim Lungengesunden
N. Weiler und W. K. R. Barnikol
-
- 309 Zur Wirkung von Atemmanövern auf den Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen
K. Rasche, W. Marek, H. P. Hoffmann und W. T. Ulmer
-
- 310 Atemmechanische Grundlagen der Druck-Strömungs-Beziehung bei verschiedenen Kurvenformen (B)
H. P. Hoffarth, W. Marek und W. Seidl
-
- 312 Variabilität morphometrischer Meßgrößen der Fluß-Volumen-Kurve
C. Steppert und G. Habich
-
- 314 Zum Stellenwert der Fluß-Volumen-Kurve bei der Diagnostik chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen
H. P. Hoffarth, K. Piontek, M. Liedtke, G. Reichel und W. T. Ulmer
-
- 316 Supprimierter Arachidonsäuremetabolismus von Alveolarmakrophagen bei Sarkoidose
U. R. Jürgens und A. Overlack
-

Der Einfluß von Theophyllin auf die Expression und Funktion von β_2 -Adrenozeptoren an peripheren Lymphozyten von Asthmatikern

I. LANGENMAYER¹, E. HAEN¹, H.-P. EMSLANDER², R. HAUCK³,
B. LIEBL¹ und J. REMIEN¹

¹ *Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität München,*

² *Medizinische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar,*

³ *Medizinische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München*

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale – β_2 -Adrenozeptoren (Lymphozyten) – cAMP – Theophyllin – zirkadiane Schwankung (Lungenfunktion, β -Rezeptoren).

Key words: Bronchial asthma – β_2 -Adrenoceptors – cAMP – theophylline – circadian variation.

Einleitung

Seit vielen Jahren werden Untersuchungen an β -Rezeptoren peripherer Lymphozyten zur Aufklärung der Ätiologie des Asthma

bronchiale, aber auch zur Aufklärung der Wirkungsmechanismen antiasthmatischer Medikamente durchgeführt. Für die Substanzgruppe der β_2 -Mimetika wurde eine ausgeprägte »Down-Regulation« der Rezeptordichte [1, 2, 3] bei unveränderter Affinität der Rezeptoren zu ihren Liganden beschrieben, die mit einem verminderten basalen cAMP-Gehalt der Zellen und einer verminderten Stimulierbarkeit der Adenylatzyklase durch Isoprenalin einhergeht [2, 5, 7, 10].

Die Auswirkungen einer Therapie mit Theophyllin wurden in ähnlicher Weise interpretiert [12]. Gesunde Probanden zeigten nach einwöchiger oraler Theophyllinmedikation eine Verminderung ihrer Rezeptorzahlen um 25%, begleitet von einer um 22% verminderten Stimulierbarkeit der cAMP-Produktion. Dieser Befund steht im Widerspruch zur gegenwärtigen Vorstellung der Theophyllinwirkung: Über Phosphodiesterasehemmung einerseits und Adenosinantagonismus andererseits wird eine intrazelluläre cAMP-Erhöhung verursacht; der erhöhte cAMP-Spiegel inhibiert die Freisetzung inflammatorisch aktiver Mediatoren und potenziert die Wirkung der β_2 -Mimetika [6, 8, 11].

Wir berichten im folgenden von 7 vorher unbehandelten exogen-allergischen Asthmatikern, bei denen wir den Effekt von zweimal täglich oral verabreichtem Theophyllin auf Rezeptordichte und -funktion verfolgten.

Material und Methoden

Wir untersuchten 7 männliche Asthmtiker im Alter von 19–37 Jahren ohne weitere Begleiterkrankungen. Die exogen-all-

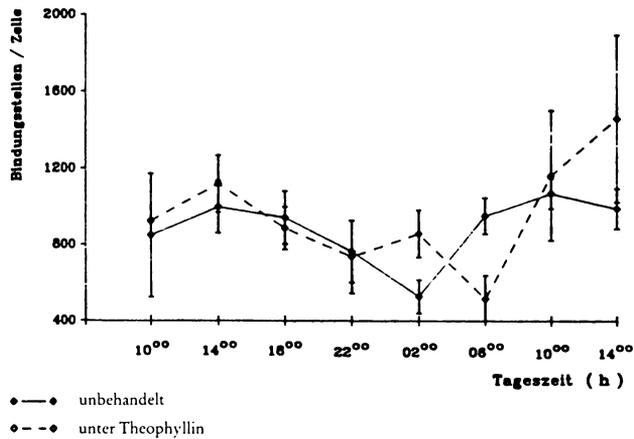


Abb. 1 Tageszeitliche Variation der β_2 -Adrenozeptordichte auf Lymphozyten unbehandelter Asthmatiker vor und nach Theophyllintherapie ($x \pm S.E.$, $n = 7$, Anova $p < 0,01$).

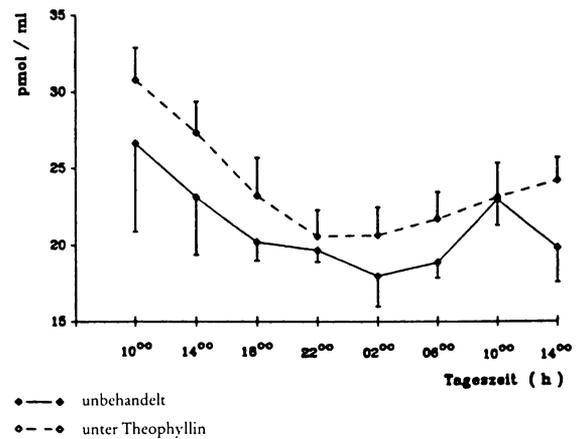


Abb. 2 Zirkadiane Variation der cAMP-Konzentration im Plasma von Asthmatikern vor und nach Theophyllin-Behandlung ($x \pm S.E.$, $n = 7$, Anova $p < 0,01$, t-Test $p < 0,01$).

gische Genese der asthmatischen Beschwerden wurde durch Anamnese, Intrakutantest, den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und Allergenexposition gesichert.

Den Versuchspatienten wurde alle 4 Stunden (siebenmal innerhalb von 24 Stunden) venöses Blut aus der Kubitalvene entnommen. Anschließend wurde die Lungenfunktion mit einem computergetützten Spirometer, durch Messung des Ein-Sekunden-Expirationsvolumens (FEV₁), erfasst. Die peripheren mononukleären Zellen wurden durch Dichtegradzentrifugation mit Lymphopaque gewonnen und mit ¹²⁵Iodozyanopindolol inkubiert [4].

Die Zellen wurden teils ohne und teils mit Zusatz von 10^{-7} mol/l(-)Isoproterenol über 5 Minuten bei 37 Grad Celsius inkubiert, hitzezerstört und der basale und stimulierte cAMP-Gehalt in einem Radio-Immuno-Assay bestimmt. Der cAMP-Gehalt im Plasma wurde im gleichen Radio-Immuno-Assay gemessen. Die Untersuchung wurde nach siebentägiger Therapie mit Theophyllin (350 mg Bronchoretard um 8 Uhr, 700 mg um 22 Uhr) wiederholt.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde für zirkadiane Schwankungen die Varianzanalyse (Anova), zum Vergleich unbehandelter Asthmatiker/mit Theophyllin behandelter Asthmatiker wurde der t-Test nach Student verwendet.

Ergebnisse

Unbehandelte ebenso wie mit Theophyllin behandelte Asthmatiker zeigten eine deutliche tageszeitliche Schwankung der β_2 -Adrenozeptordichte, die jeweiligen Minima fanden sich parallel zur Verschlechterung der Lungenfunktion in der zweiten Nachthälfte um 2 bzw. um 6 Uhr (528 ± 88 bzw. 515 ± 124 Rez./Zelle $\pm S.E.$), die Maxima um 10 bzw. 14 Uhr (1069 ± 80 bzw. 1458 ± 436 Rez./Zelle, $p < 0,01$). Die Schwankungsbreite um den 24-Stunden-Mittelwert betrug 63% respektive 102%. Kurvenverlauf, Schwankungsbreite und 24-Stunden-Mittelwerte sowie Rezeptoraffinität wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

Die cAMP-Konzentration in den Lymphozyten vor Stimulation mit Isoproterenol (Basalwert) war nach Theophyllin-Medikation mit $5,5 \pm 0,6$ pmol/ 10^6 Zellen (24-Stunden-Mittelwert $\pm S.E.$)

gegenüber $4,0 \pm 0,3$ pmol/ 10^6 Zellen deutlich höher. Durch 10^{-7} mol/l Isoproterenol ließ sich der intrazelluläre cAMP-Gehalt um 144% vor bzw. 147% nach Theophyllin steigern.

Die cAMP-Konzentration im Plasma zeigte nach Behandlung zu allen Meßzeitpunkten um 13% höhere Werte als ohne Therapie ($23,9 \pm 1,0$ bzw. $21,2 \pm 1,2$ pmol/ml 24-Stunden-Mittelwerte $\pm S.E.$, t-Test $p < 0,01$). Der Verlauf der Kurve zeigte eine signifikante zirkadiane Schwankung (Anova $p < 0,01$) und eine gute Korrelation mit der β_2 -Adrenozeptordichte ($p < 0,05$).

Diskussion

Ebenso wie die Lungenfunktionswerte zeigte die β_2 -Adrenozeptordichte pro Lymphozyt in den frühen Morgenstunden einen Tiefpunkt an. Die FEV₁-Werte ließen sich durch die Theophyllintherapie deutlich bessern, während die Rezeptoren weiterhin einen frühmorgendlichen Einbruch aufwiesen. Weder die Messung der Rezeptordichtewerte noch die Affinität, die im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen als vermindert beschrieben wurde [4], spiegeln den klinischen Erfolg der Theophyllintherapie wieder.

Als wesentlicher Mechanismus der Theophyllinwirkung erscheint die nicht über den β_2 -Rezeptor laufende Erhöhung des intrazellulären und systemischen cAMP-Gehaltes. Die bei Gesunden im Vergleich zu unbehandelten Asthmatikern signifikant höheren cAMP-Plasma-Konzentrationen liefern einen weiteren Hinweis zur Bedeutung dieses »second messenger« für die Symptomatik des Asthma bronchiale [9].

Unsere Ergebnisse sind gut vereinbar mit den postulierten Wirkmechanismen der Theophylline: Phosphodiesterasehemmung und Adenosin antagonistismus ergänzen sich in der cAMP-Erhöhung; cAMP wiederum inhibiert die Freisetzung von Histamin, Leukotrienen sowie des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF) [6, 8, 11]. Als wichtige Voraussetzung einer synergistisch-potenzierenden Wirkung mit β_2 -Mimetika ist die durch Theophyllin nicht »down-regulierte« Rezeptordichte zu betrachten.

Die von [12] beschriebene »Down-Regulation« der Rezeptordichte und der Stimulierbarkeit der cAMP-Produktion ist wohl durch die deutlichen tageszeitlichen Schwankungen der gemessenen Parameter zu erklären, die bisher nicht berücksichtigt wurden.

Danksagung

Ohne die hervorragende technische Unterstützung unserer Mitarbeiterinnen Iris Reithmeier, Sybille Reder und Ulrike Schwaiger wäre die Untersuchung nicht durchführbar gewesen.

LITERATUR

- [1] *Aarons R.D., A.S. Nies, J.G. Gerber, P.B. Molinoff*: Decreased beta adrenergic receptor density on human lymphocytes after chronic treatment with agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 224, 1–6 (1983).
- [2] *Brodde O.-E., M. Brinkmann, R. Schemuth, N. O'Hara, A. Daul*: Terbutaline-induced desensitization of human lymphocyte β_2 -adrenoceptors. *J. Clin. Invest.* 76, 1096–1101 (1985).
- [3] *Galant S.P., L. Duriseti, S. Underwood, P.A. Insel*: Decreased beta-adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy. *New Engl. J. Med.* 299, 933–936 (1978).
- [4] *Haen E., H.P. Emslander, B. Liebl, I. Langenmayer, J. Remien*: Zirkadiane Variationen bei der Expression von β_2 -Adrenozeptoren auf peripheren Lymphozyten von Gesunden und Asthmatikern. *Atemw.-Lungenkrkh.* 15, 387–389 (1989).
- [5] *Köeter G.H., H. Meurs, H.F. Kauffman, J.G.R. de Monchy, H.J. Sluiter, K. de Vries*: Changes in the beta-adrenergic system in bronchial asthma induced by terbutaline. *Agents and actions* 13, 259–264 (1983).
- [6] *Kuehl F.A.Jr., M.E. Zanetti, D.D. Soderman, D.K. Miller, E.A. Ham*: Cyclic AMP-dependent regulation of lipid mediators in white cells. A unifying concept for explaining the efficacy of theophylline in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136, 210–213 (1987).
- [7] *Martinsson A., K. Larsson, P. Hjerdahl*: Reduced β_2 -adrenoceptor responsiveness in exercise-induced asthma. *Chest* 88, 594–600 (1985).
- [8] *Nielson C.P., J.J. Crownley, M.E. Morgan, R.E. Vestal*: Polymorphonuclear leukocyte inhibition by therapeutic concentrations of theophylline is mediated by cyclic-3',5'-adenosine monophosphate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137, 25–30 (1988).
- [9] *Pangerl A.*: Zirkadiane Schwankungen der β -Adrenozeptordichte menschlicher Lymphozyten bei gesunden Probanden. *Med. Diss. München* 1987.
- [10] *Parker Ch.W., J.W. Smith*: Alterations in cyclic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma: I. Leukozyte responsiveness to β -adrenergic agents. *J. Clin. Invest.* 52, 48–59 (1973).
- [11] *Pauwels R.A.*: New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 83, 548–553 (1989).
- [12] *Scarpace P.J., M.R. Littner, D.P. Tashkin, I.B. Abrass*: Lymphocyte beta-adrenergic refractoriness induced by theophylline or metaproterenol in healthy and asthmatic subjects. *Life Sci.* 31, 1567–1573 (1982).

Dr. med. E. Haen
Walter Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Nußbaumstraße 26
D-8000 München 2