R. Kiehl, G. Ionescu, Ph. Manuel, L. P. Stern, V. Peters, G. Peters, A. Niemann, J. Müller-Steinwachs

Klinische, immun- und lipidmodulatorische Effekte einer Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren bei atopischer Dermatitis*

Clinical, Immuno- and Lipid Modulating Effects of Unsaturated Fatty Acids in Patients with Atopic Eczema

Spezialklinik Neukirchen, Neukirchen
(Med. Leiter: J. Müller-Steinwachs)

Zusammenfassung: Diese Placebo-kontrollierte Studie wurde durchgeführt, um die Effekte von Linolsäure (LA), Gamma-Linolensäure (GLA) und Zink auf 1. das Immunsystem und das klinische Bild von 39 Kindern mit atopischem Ekzem und 2. die Plasma-Lipide von 18 atopischen Erwachsenen zu verfolgen. Alle Patienten waren frei von Kortikosteroiden, immunmodulatorischen Medikamenten, erhielten eine Standardhypoallergene Diät und eine antimikrobielle lokale Therapie während dieser Studie. Keine Änderungen des Immunstatus (IgE-, IgG-, IgM-, IgA-Konzentrationen, Lymphozyten-Subpopulationen und Blutbild) und des klinischen Bildes (ADASI-score) wurden nach 4 Wochen Borretschöl oder Placebo-Behandlung bei den atopischen Kindern aufgrund eben jener Fettsäuren-Behandlung gefunden. Es zeigte sich nur ein kleiner Anstieg der Plasma-Konzentrationen von LA (35,2 ± 7,1 vs 33,2 ± 7,3, p = 0,081) und GLA (0,40 ± 0,14 vs 0,31 ± 0,15, p = 0,046) nach 4 Wochen Nachtkerzenöl-Behandlung bei der erwachsenen atopischen Gruppe. Im Gegensatz dazu war ein signifikanter Anstieg der Plasma-GLA-Konzentrationen (0,48 ± 0,18 vs 0,31 ± 0,15, p = 0,003) durch Zinkgabe (0,15 mmol/Tag) in Addition zur Nachtkerzenöl-Behandlung zu verzeichnen und vor allem stieg die Konzentration der katabolen Produkte von GLA in der erwachsenen atopischen Untergruppe von 10 Patienten an. Eine schnellere Verbesserung des klinischen Bildes wurde in der Zink-behandelten Untergruppe beobachtet. Unsere Resultate unterstützen nicht frühere Studien, die eine Verbesserung der Immunparameter, des klinischen Bildes oder der Fettsäure-Folgeprodukt-Konzentrationen (Prostaglandin) nach 4 Wochen Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren zeigen.

Summary: This placebo controlled study was designed to investigate the effects of linoleic acid (LA), gamma-linolenic acid (GLA) and zinc supplementation on 1. the immune system and the clinical picture of 39 children with atopic eczema and 2. the plasma fatty acids of 18 atopic adults. All patients were free of corticosteroids or immunmodulatory medication and received a standard hypoallergenic diet as well as an antimicrobial local therapy during this study. No significant changes were found in the immune profile (IgE, IgG-, IgM-, IgA-levels, lymphocytic subpopulations and differential blood picture) or in the ADASI-score following 4 weeks supplementation with borage oil or placebo in the atopic children. Only a small increase in the plasma concentrations of LA (35.2 ± 7.1 vs 33.2 ± 7.3, p = 0.081) and GLA (0.40 ± 0.14 vs 0.31 ± 0.15, p = 0.046) was apparent after 4 weeks supplementation with evening primrose oil in the adult atopic group. By contrast, zinc (0.15 mmol/day) supplementation in addition to the evening primrose oil resulted in a significant increase of the plasma GLA concentrations (0.48 ± 0.18 vs 0.31 ± 0.15, p = 0.003) and its catabolic products in an adult atopic subgroup of 10 patients. A faster improvement in the clinical course was observed in the zinc supplemented subgroup. Our results do not support earlier reports indicating an improvement in immune or clinical parameters and fatty acid derivatives (prostaglandines) following a 4 week supplementation with unsaturated fatty acids.

* Zum Teil aus der Dissertationsarbeit von Ph. Manuel

Einleitung

Seit den Fütterungsversuchen von Burr und Burr im Jahre 1929 ist bekannt, daß einige ungesättigte Fettsäuren lebensnotwendige Nahrungsbestandteile für Ratten sind (1). Diese bedeutsame Beobachtung wurde in den folgenden drei Jahrzehnten in vielen Studien bestätigt und auf andere Tierspezies ausgedehnt. In ausführlichen Übersichtsartikeln sind die Symptome des Mangels an essentiellen Fettsäuren beschrieben worden (2).

Vor mehr als 50 Jahren berichtete Hansen über erniedrigte Konzentrationen ungesättigter Fettsäuren im Blut von Kindern mit atopischer Dermatitis (3). Daraufhin wurden erfolgversprechende Ergebnisse über eine Ekzemtherapie unter Zusatz von pflanzlichen und tierischen Ölen zur Nahrung veröffentlicht (4–6). Ein Versuch der Therapie, im Jahre 1954, mit relativ hohen Dosen an Linolsäure, war erfolglos (7).

Einen weiteren Versuch in dieser Richtung unternahmen Wright und Burton (8). Sie verwendeten Nachtkerzen-Samenöl (70% LA, 10% GLA), wobei nach hoher Dosierung (ca. 5 g ungesättigte Fettsäuren pro Tag) eine signifikante klinische Besserung der atopischen Dermatitis eingetreten war. Neuere Studien (9, 10) zeigen ebenfalls Verbesserungen des klinischen Bildes und zum ersten Mal eine positive Beeinflussung des lymphozytären Systems (10). Bestimmungen des Blutplasmaspiegels von essentiellen Fettsäuren (11, 12) ergaben Hinweise auf einen biochemischen Defekt in der Funktion der Delta-6-Desaturase, was zu einer Anhäufung von Linolsäure (LA) und einem Mangel an den nachfolgenden Stoffwechselprodukten (u. a. GLA) führt. Weitere Untersuchungen, die eingebauten ungesättigten Fettsäuren im Blut und Plasma von atopischen Ekzem-Patienten nach Gabe freier ungesättigter Fettsäuren sowie den Therapie-Erfolg betreffend, sind nicht überzeugend und zum Teil recht widersprüchlich (13–19). Auch die theoretischen und praktischen Ansätze einer Erklärung der möglichen Beeinflussung von atopischer Dermatitis über den Weg LA→GLA→$PGE_{1/2}$→ Immunsystem (20–22) sind bisher nicht beweiskräftig gewesen.

Die bisherigen unbefriedigenden Ergebnisse stellen uns nun vor die Frage: Gibt es einen direkten Nachweis für die durch LA/GLA-Behandlung einer Atopie mögliche lipidmodulatorische Wirkung sowie den Zusammenhang mit dem klinischen und immunologischen Gesamtbild von entsprechenden Atopie-Patienten? Dieser Frage versuchen wir in dieser doppelblind-durchgeführten Studie mit den zur Zeit möglichen Methoden (ADASI-score, Lymphozyten-Typisierung, Fettsäurenanalyse, etc.) zu beantworten.

Patientengut und Methoden

39 Kinder mit klinisch gesichertem atopischem Ekzem (AE) (23, 24) (Alter: 1–12 Jahre) waren an der Placebo-kontrollierten Studie zur klinisch-immunmodulatorischen Wirkung von Borretschöl (LA, GLA) beteiligt. Die Einwilligung zur Teilnahme kam von den Eltern. 23 erwachsene Patienten ebenfalls mit AE (Alter: 17–48 Jahre) nahmen auch an der Studie zur lipidmodulatorischen Wirkung von Nachtkerzen-Samenöl (LA, GLA) nach entsprechender Einwilligung teil. Diese Patienten waren während des letzten Monats vor der Studie kortikoidfrei.

Der Schweregrad des AE wurde bei der Aufnahme, bei der Entlassung sowie bei der Kontrolle nach 12 Wochen mit Hilfe des ADASI-scores ermittelt (25).

Behandlung: 28 Kinder bekamen Glandol (Borretschöl, PG-Naturpharma, Wasserburg) über einen Zeitraum von drei Monaten mit einer Anfangsdosis von 4 x 1 Kapsel (entspricht 480 mg GLA) sowie einer Erhaltungsdosis (nach 4 Wochen) bei 1–3jährigen Kindern von 2 x 1 Kapsel und bei 4–12jährigen Kindern von 3 x 1 Kapsel. Elf Kinder bekamen anstelle des Glandols über den gleichen Zeitraum und in gleicher Dosierung Placebos (Miglyol, PG-Naturpharma, Wasserburg).

Infektionsherde auf der Haut wurden lokal antibiotisch und/oder antimykotisch behandelt. Eine Sanierung der bei Neurodermitikern häufigen Darmcandidose erfolgte mit oralen Antimykotika während der Studie.

Antihistaminika kamen bei starkem Juckreiz zur Anwendung. Ansonsten wurden keine zusätzlichen, das Immunsystem beeinflussend, Medikamente verwendet, vor allem wurde die Anwendung von Corticosteroiden – sowohl intern als auch extern – strengstens vermieden.

Die Patienten bekamen während der gesamten Behandlungsphase und darüber hinaus Rotationsdiät (26) verabreicht.

Von 23 erwachsenen Patienten (Alter: 17–48 Jahre) bekamen 18 Epogam (Nachtkerzen-Samenöl, Beiersdorf) über einen Zeitraum von 4 Wochen in einer Anfangsdosierung von 2 x 6 Kapseln (entspricht 40 mg GLA/Kapsel) während 10 Tagen, gefolgt von 3 x 2 Kapseln. Die Kinder wurden mit Glandol behandelt, da der Wirkstoff GLA in den verabreichten Kapseln höher konzentriert ist als in den entsprechenden Epogam-Kapseln, welche den Erwachsenen verabreicht wurden. Den Kindern konnten hiermit entsprechend weniger Kapseln verordnet werden. Der Wirkstoff GLA (LA) ist bei beiden Präparaten derselbe und somit ein Vergleich zwischen beiden Altersgruppen gewährleistet. Zehn Patienten bekamen zusätzlich Zink (Unizink) in einer Dosierung von 2 x 1 Tbl. (entspricht 0,15 mmol Zn^{2+}). Da ein möglicher Effekt von Zink auf einer Stimulierung der Delta-6-Desaturase beruht und nicht ohne (mit niederen) Substrat-Konzentrationen zu sehen ist, wurde auf die Durchführung der Behandlung mit Zink ohne LA/GLA verzichtet.

Die Lymphozyten-Typisierung erfolgte mit Hilfe des Coulter EPICS PROFILE II (Coulter Electronics GmbH, Krefeld). Gemessen wurden dazu zuerst die Leukozyten im großen Blutbild an den Geräten Coulter-Counter-T840 sowie -VCS (Coulter Electronics GmbH, Krefeld). Die absoluten Lymphozyten-Zellzahlen erlaubten dann die Bestimmung der absoluten Zellzahlen der T-, B-, T4-(Helfer-), T8(Suppressor-), NK-Zellen sowie der T4/T8-Verhältnisse.

Gesamt- und spezifisches IgE im Serum wurden mittels Total-IgE-Microplate (EIA) sowie Allercoat™ Rapid EAST™ (Pasteur Diagnostics, Kallestadt, Freiburg) bestimmt.

Die Immunglobulin (IgA-, IgG-, IgM-)Bestimmung erfolgte mit entsprechenden Antisera mittels eines Testkits (Baxter, Unterschleißheim) turbidimetrisch. Eine Serum-Elektrophorese wurde unter anderem zur

Gamma-Globulinbestimmung durchgeführt (Gelman, Michigan). Die Blut-Abnahmen bei den Patienten und Kontrollen erfolgten zu allen Messungen wie üblich in nüchternem Zustand.

Die Bestimmung der Fettsäuren im Plasma und in den roten Blutzellen erfolgte bei Scotia Pharmaceuticals (Guildford, England) sowie bei Beiersdorf (Hamburg) (27–29). Die Harrison-Kontrollwerte sind von Scotia Pharmaceuticals. Bei Patienten unter Epogam-Behandlung wurde 24 Stunden vor der Blutentnahme zur Fettsäuren-Bestimmung das Epogam abgesetzt. Es wurde sichergestellt, daß die Blut- und Plasmaproben tiefgefroren und schnell bei den betreffenden Firmen ankamen.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem Student-T-Test mit Ausnahme der Fettsäure-Ergebnisse, welche direkt von der Firma nach dem Wilcoxon-Test durchgeführt wurden.

Resultate

Tabelle 1 zeigt das Gesamtbild der humoralen und zellulären Immunantwort bei den atopischen Ekzem-Patienten (Kinder) während der Glandol-Behandlung. Im Gegensatz zu den Werten der T8-, der NK-Zellen und der Monozyten sowie des IgA, IgG, IgM und der Gamma-Globuline, die im Normbereich lagen, waren die Werte für die Lymphozyten, die T-, die T4- und B-Zellen, das T4/T8-Verhältnis sowie die Eosinophilen und das Gesamt-IgE vor der Behandlung deutlich erhöht. Nach 12wöchiger Therapie haben sich die Werte nicht signifikant verändert.

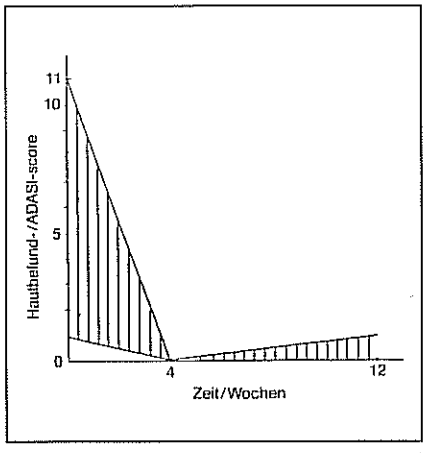

Abb. 1: Beurteilung des Hautbefundes der Patienten bei Aufnahme nach 4- sowie 12-wöchiger Behandlung mit Glandol anhand des ADASI-score

Aus Abbildung 1 ist zu ersehen, daß der klinische Hautbefund nach 4 Wochen Therapie eine drastische Besserung zeigte, so daß die Kinder nach dieser Zeit erscheinungsfrei entlassen werden konnten. Außerdem kann man aus der Abbildung entnehmen, daß es nach 8wöchiger ambulanter Weiterbehandlung wieder zu einer geringen Verschlechterung des Hautbefundes gekommen ist – meistens wegen Nichteinhaltung der Diätvorschriften.

Das Gesamtbild der humoralen und zellulären Immunantwort sowie der klinische Hautbefund (Abb. 2) bei den mit Placebo behandelten Patienten zeigten keine wesentlichen Unterschiede zum beschriebenen immunologischen und klinischen Gesamtbild der mit Glandol behandelten Patienten.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen den Fettsäurespiegel der Plasma- und roten Blutzell-Phospholipide von atopischen Ekzem-Patienten. Während die gesättigten Fettsäuren signifikant erhöht und die n-3 ungesättigten Fettsäuren signifikant erniedrigt sind, ist das Bild bei den n-6 ungesättigten Fettsäuren uneinheitlich. Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten-Phospholipide zeigt im Vergleich zu der Zusammensetzung der Plasmalipide keine signifikanten Unterschiede. Unsere Ergebnisse können somit nicht die von Manku und Horrobin (11, 12) gefundenen Werte der essentiellen Fettsäuren im Blutplasma bestätigen. Insbesondere haben wir keine Erhöhung von Linolsäure in Koppelung zu einer Erniedrigung von Gamma-Linolensäure feststellen können.

Tabelle 4 zeigt den Fettsäurespiegel im Plasma atopischer Ekzem-Patienten (Erwachsene) vor und nach 4 Wochen LA plus GLA- sowie LA, GLA plus Zink-Behandlung. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, sind bei den Patienten die Konzentrationen der n-6 ungesättigten Fettsäuren nach 4 Wochen Nachtkerzen-Samenöl-Einnahme uneinheitlich und nicht signifikant verändert. Während LA und GLA einen leichten Anstieg

Tab. 1: Gesamtbild der humoralen und zellulären Immunantwort bei 28 Patienten während der Glandol-Behandlung

		Lymphozyten	T-Zellen	B-Zellen	T4-Zellen	T8-Zellen	T4/T8-Verhältnis	NK-Zellen
Normwerte[a)]		1200–3400	1360–2270	180–430	700–1290	370–830	1.15–2.1	140–300
Patienten-Werte[a)]								
Behandlungs-	0:	2585–4785	2007–3799	275–945	972–2804	417–977	1.6–4.16	57–309
dauer in	4:	2986–5386	2400–3952	378–1118	1348–3112	437–979	2.3–4.25	31–391
Wochen	12:	2523–5005	1676–3782	279–1033	1175–2585	429–997	1.8–3.9	27–333
Änderung:		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Werte:		E	E	E	E	N	E	N
		Mon./Makroph. %	Eosinoph. %	IgE U/ml	IgA mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl	γ-Glob. g/l
Normwerte		1–11	1–5	<100	71–223	660–1360	60–173	4.5–13.7
Patienten-Werte								
Behandlungs-	0:	4.7–9.6	2.2–10.8	43–3419	44–128	589–1189	54–130	6.2–12.8
dauer in	4:	5.1–9.5	2.9–8.5	188–3048	39–127	415–989	44–128	7.3–16.1
Wochen	12:	4.7–8.9	0.4–9.4	17–2339	41–139	578–1320	34–118	6.8–14.6
Änderung:		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Werte:		N	E	E	N	N	N	N

NS = nicht signifikant, E = erhöht, N = normal. a) = absolute Zellzahlen

ihrer Konzentrationen zeigen, fällt die Konzentration von AA nicht signifikant ab. Eine hoch signifikante Steigerung von GLA-Konzentrationen (p = 0,003) und der Folgeprodukt-Konzentrationen ist erst bei zusätzlicher Gabe von Zink zu verzeichnen (Tab. 4).

Alle Patienten werden nach ca. 4 Wochen klinisch erscheinungsfrei entlassen.

Diskussion

Der von verschiedenen Autoren angenommene Enzymdefekt der Delta-6-Desaturase soll für die mangelnde Entstehung von Gamma-Linolensäure aus Cis-Linolsäure verantwortlich sein (11, 12).

Gamma-Linolensäure wird weiter zu Dihomo-Gamma-Linolensäure verstoffwechselt. Aus Dihomo-Gamma-Linolensäure entsteht durch die Cyclooxygenase PGE 1 und durch die Delta-5-Desaturase Arachidonsäure. Durch Einwirkung des Enzymes Cyclooxygenase entsteht aus Arachidonsäure PGE 2. Der Mangel an Gamma-Linolensäure führt nun konsequenterweise zu verminderten Konzentrationen an den Folgeprodukten, nämlich an PGE 1 sowie Arachidonsäure und PGE 2.

Der PGE-Mangel könnte bei an Neurodermitis erkrankten Kindern zwei negative Wirkungen entfalten: Zum einen könnte, vorwiegend durch PGE-1-Mangel, die frühkindliche Reifung und Differenzierung von T-Zell-Vorstufen im Thymus beeinträchtigt sein. Zum anderen könnte, vorwiegend durch PGE-2-Mangel, eine Funktionsschwäche der T-Suppressor-Lymphozyten mit unzureichender Kontrolle der B-Lymphozyten und überschießende IgE-Synthese die Folge sein.

Abb. 2: Beurteilung des Hautbefundes der Patienten bei Aufnahme, nach 4- sowie 12-wöchiger Behandlung mit Placebo anhand des ADASI-score

Unsere Placebo-kontrollierte Studie hatte das Ziel, den möglichen biochemischen Defekt der Delta-6-Desaturase zu umgehen und durch Substitution von Gamma-Linolensäure den frühkindlichen Reifungs- und Differenzierungsprozeß der T-Zellen im Thymus mittels forcierter Prostaglandin-Synthese zu aktivieren und hierbei auch den PGE-Rezeptor-Mangel zu beseitigen. Besonders erhofft wurde dabei eine Steigerung der T-Suppressor-Lymphozyten- und der NK-Zellzahlen.

T-Lymphozyten, insbesondere T-Suppressor-Lymphozyten, exprimieren PGE-Rezeptoren, die mit höherer Affinität PGE 2 als PGE 1 binden. Über diese PGE-Rezeptor-

Tab. 2: Fettsäurespiegel im Plasma von 23 erwachsenen atopischen Ekzem-Patienten

Plasma Phospholipide		atopisches Ekzem %	Harrison %	Harrison vs atopisches Ekzem, T-Test, p
16:0	Palmitinsäure	29.1 ± 3.4	26.7 ± 1.7	0.002
18:0	Stearinsäure	13.9 ± 1.7	9.1 ± 2.0	0.000
18:2n6	Linolsäure (LA)	22.2 ± 3.7	26.8 ± 3.4	0.000
18:3n6	γ-Linolensäure (GLA)	0.0 ± 0.0	0.01 ± 0.03	0.042
20:3n6	Dihomo-γ-Linolsäure (DGLA)	3.0 ± 0.8	2.9 ± 0.7	0.827
20:4n6	Arachidonsäure (AA)	0.37 ± 0.3	0.32 ± 0.1	0.023
20:5n3	Eicosapentaensäure (EPA)	0.7 ± 0.4	1.4 ± 0.8	0.000
22:5n3	Docosapentaensäure	0.7 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.001
22:6n3	Docosahexaensäure	3.6 ± 1.2	4.3 ± 1.0	0.013

Tab. 3: Fettsäurespiegel in roten Blutzellen von 23 erwachsenen atopischen Ekzem-Patienten

Phospholipide der roten Blutzellen		atopisches Ekzem %	Harrison %	Harrison vs atopisches Ekzem, T-Test, p
16:0	Palmitinsäure	24.8 ± 4.7	22.0 ± 4.0	0.012
18:0	Stearinsäure	13.8 ± 2.4	11.2 ± 2.5	0.000
18:2n6	Linolsäure (LA)	14.6 ± 3.8	15.2 ± 3.2	0.785
18:3n6	γ-Linolensäure (GLA)	0.18 ± 0.45	0.0 ± 0.0	0.036
20:3n6	Dihomo-γ-Linolsäure (DGLA)	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.5	0.778
20:4n6	Arachidonsäure (AA)	15.5 ± 4.0	18.2 ± 4.2	0.011
20:5n3	Eicosapentaensäure (EPA)	0.6 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.000
22:5n3	Docosapentaensäure	1.7 ± 1.0	2.7 ± 0.7	0.000
22:6n3	Docosahexaensäure	4.3 ± 1.8	6.3 ± 1.5	0.000

Tab. 4: Fettsäurespiegel im Plasma von 18 erwachsenen atopischen Ekzem-Patienten vor und nach 4 Wochen Nachtkerzensamenöl- sowie Nachtkerzensamenöl- und Zink-Behandlung

Plasma-Lipide		vor der Behandlung n = 18; %	nach Nachtkerzensamenöl n = 8; %	Wilcoxon-Test, p	nach Nachtkerzensamenöl + Zink n = 10; %	Wilcoxon-Test, p
16:0	Palmitinsäure	28.1 ± 2.9	27.2 ± 4.3	0.39	28.4 ± 2.6	0.31
18:0	Stearinsäure	6.7 ± 1.0	7.1 ± 0.7	0.34	7.3 ± 0.9	0.046
18:2n6	Linolsäure (LA)	33.2 ± 7.3	35.2 ± 7.1	0.081	34.3 ± 5.0	0.44
18:3n6	γ-Linolensäure (GLA)	0.31 ± 0.15	0.40 ± 0.14	0.046	0.48 ± 0.18	0.003
20:3n6	Dihomo-γ-Linolsäure (DGLA)	1.53 ± 0.40	1.61 ± 0.50	0.131	1.88 ± 0.40	0.023
20:4n6	Arachidonsäure (AA)	6.3 ± 1.3	5.7 ± 1.6	0.10	6.8 ± 1.5	0.121
20:5n3	Eicosapentaensäure (EPA)	0.46 ± 0.18	0.38 ± 0.18	0.20	0.53 ± 0.24	0.166
22:5n3	Docosapentaensäure	0.20 ± 0.09	0.17 ± 0.07	0.017	0.19 ± 0.07	0.242
22:6n3	Docosahexaensäure	1.43 ± 0.36	1.27 ± 0.44	0.264	1.53 ± 0.58	0.193

bindung und nachfolgende Induktion der Adenylatzyklase erfolgt eine Aktivierung von T-Suppressor-Lymphozyten, die eine Feed-Back-Hemmung von Entzündungsreaktionen bewirkt (30). So inhibiert PGE 2 beispielsweise die Bildung von Interleukin 2 (31) sowie die Expression des IL-2-Rezeptors, hemmt die Proliferation mitogenstimulierter T-Zellen als auch die Antikörperproduktion mitogenstimulierter B-Lymphozyten (32).

Die Reifung und Differenzierung der T-Zell-Vorstufen erfolgt durch einen Anstieg des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (33).

Rocklin und Thistel konnten zeigen, daß T-Lymphozyten von Atopikern im Vergleich zu Nichtatopikern weniger als die Hälfte an PGE-2-Rezeptoren exprimieren (34).

Dieser Befund erklärt die verminderte Sensitivität atopischer Lymphozyten gegenüber PGE 2 (35) und läßt den Schluß zu, daß Entzündungsreaktionen und T-Zell-Proliferationen bei Atopikern via PGE-Feed-Back-Schleife nicht ausreichend gehemmt werden können.

Von den Zellen des peripheren Blutes besitzen die Monozyten-Makrophagen die höchste Kapazität zur PGE-Synthese. Gerüstet sind sie für diese Aufgaben durch ihren hohen Arachidonsäuregehalt. Atopische Monozyten weisen dagegen nicht nur einen verminderten Arachidonsäuregehalt auf (36), sondern auch eine stark verminderte PGE-2-Sekretion nach Stimulation mit Histamin-induziertem Suppressorfaktor (HSF) (37).

Da überwiegend die T-Suppressor-Lymphozyten PGE-Rezeptoren exprimieren (32), könnte ein Mangel an PGE-Vorstufen und PGE-Rezeptoren die Ausreifung insbesondere dieser T-Zellpopulationen beeinträchtigen.

Die pathologisch gesteigerte IgE-Synthese atopischer B-Lymphozyten wird auf eine unzureichende Hemmung durch T-Suppressor-Lymphozyten zurückgeführt (38), die bei Atopikern in Zahl und Funktion vermindert sind. Aufgrund dieser Überlegungen haben Melnik und Mitarbeiter in vitro PGE 1 sowie PGE 2 zu mononukleären Blutzellen von Patienten mit atopischer Dermatitis zugesetzt und im Vergleich zu Kontrollansätzen ohne PGE-Zugabe die sezernierte IgE-Menge im Zellüberstand mittels Radio-Immuno-Assay bestimmt. Die PGE-Zugabe bewirkte eine signifikante Suppression der IgE-Synthese. Dagegen führte die Zugabe von Indometacin zu einem weiteren IgE-Anstieg (39, 40).

Prostaglandine, insbesondere Prostaglandin E2, PGD2 und PGE2 Alpha, haben sowohl entzündungsfördernde als auch entzündungshemmende Eigenschaften (41). Das heißt, die Rolle der Prostaglandine in der Pathogenese der Entzündung ist sehr komplex.

Als Ergebnis unserer Studie fanden wir nun nach 12wöchiger Behandlung sowohl in der Gamma-Linolensäure- als auch in der Placebogruppe keine signifikante Verbesserung der immunologischen Daten. Erwartungsgemäß waren bei der Aufnahme der Patienten die Basiswerte der Lymphozyten, der T4-, der T- und B-Zellen, der T4/T8-Quotient, das Gesamt-Immunglobulin E und die Eosinophilen im Vergleich zu den Kontrollgruppen sowohl in der Gamma-Linolensäure- als auch in der Placebogruppe deutlich erhöht.

Diese immunologischen Dysbalancen im Zusammenhang mit dem atopischen Symptomkomplex sind allgemein bekannt. Genetische Disposition sowie Veränderungen der humoralen und zellulären Immunität tragen nicht zuletzt aufgrund verschiedener Umweltfaktoren und neurohormoneller Veränderungen psychischer Basis zur Ätiopathogenese der atopischen Dermatitis bei (42–45).

Die Basiswerte der NK-Zellen sind bei der Aufnahme der atopischen Kinder statistisch im Normbereich. Dieses Resultat unserer Arbeit weicht von dem Ergebnis anderer Autoren, die eine verminderte NK-Zellzahl bei schwerer atopischer Dermatitis (Erwachsene) angeben, zum Teil ab (46). Man muß dazu bemerken, bei uns waren von 40 Patienten nur 6 schwer (auch mit verminderter NK-Zellzahl) befallen, was unsere statistischen „Normwerte" zu erklären vermag. Auch die T8-Zellen (T-Suppressor-Zellen) waren bei der Aufnahme unserer Patienten im Normbereich.

Viele Autoren (47–52) konnten eine verminderte T8-Zellzahl bei Erwachsenen mit Neurodermitis feststellen. Arbeiten über die gleiche Veränderung im Kindesalter konnten wir nicht finden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die alleinige Gabe von Gamma-Linolensäure (GLA) das Immunsystem unserer Neurodermitis-Patienten während der kurzen Zeit von 3 Monaten nicht beeinflußte.

Wie schon in unserer Einleitung angedeutet, sind die Untersuchungen, die eingebauten ungesättigten Fettsäuren im Blut und Plasma von atopischen Ekzem-Patienten nach Gabe freier ungesättigter Fettsäuren sowie den Therapie-Erfolg betreffend, nicht überzeugend und zum Teil recht widersprüchlich (8–22).

Zusätzlich sind die theoretischen und praktischen Ansätze einer Erklärung der möglichen Beeinflussung von atopischer Dermatitis über den Weg LA→GLA→$PGE_{1/2}$→Immunsystem bisher nicht beweiskräftig gewesen. Die Autoren vorgenannter Arbeiten haben zum Teil zur GLS-Gabe Glukokortikoide extern verwendet und zum anderen sind deren Ergebnisse nicht verifizierbar, da die genauen Patienten-Behandlungen fehlen. Da die Langerhans'schen Zellen der Epidermis zusätzliche IgE-Moleküle exprimieren (53, 54), könnte eine externe Kortisonverwendung das komplexe Immungeschehen beeinflussen. Ein anderer Punkt sind die zum Teil sehr kurzen Behandlungszeiten mit GLA. Nach unserer Studie hat eine 4wöchige GLA-Dosierung keinen meßbaren Effekt im Fettsäurenmuster von Plasma- und Blutproben der behandelten Patienten und zum anderen nach 3 Monaten Dosierung keinen sichtbaren Einfluß auf das Immunsystem eben dieser Patienten. Das heißt, daß erst bei einer sehr viel längeren Dosierung mögliche rezidivfreie Intervalle sowie eine schnellere Beherrschbarkeit der Rezidive zu erwarten wären.

Ein weiterer wichtiger Punkt einer GLA-Therapie ist die Verfügbarkeit von Cofaktoren (wie Zn, Mg, Ca, Cu, Biotin, Pyridoxine, Niacin, Vitamin C) für die Synthese der Arachidonsäure und der Prostaglandine (22). Dies gilt insbesondere für die Cofaktoren der Delta-6-Desaturase, wie wir durch die Gabe von Zink zeigen konnten. Zink steigert die Aktivität dieses Enzyms hoch signifikant und führt zur vermehrten Synthese von GLA

und der Folgeprodukte aus LA. Unsere Ergebnisse erklären zum Teil die positiven klinischen Effekte einer Zink-Supplementierung bei Neurodermitis-Patienten.

Als letztes möchten wir noch bemerken, daß auch eine Inkorporation der den Patienten dargebotenen ungesättigten Fettsäuren (LA, GLA) in die Zellmembran (vor Synthese von Arachidonsäure und folgend der Prostaglandine) erfolgen muß. Diese Inkorporation benötigt unter anderem Energie (in Form von ATP), d. h. den Patienten müßten energiereiche Substrate angeboten werden – wozu unter anderem auch die ungesättigten Fettsäuren gehören.

Die klinische Besserung bei unseren Patienten beruht zum einen auf der intensiven antibakteriellen und antimykotischen Sanierung der Haut- und Darmherde mit anschließender Pflege der Dermis mit Harnstoff- und Vitamin-haltigen Externa, zum anderen auf der Ernährung mit der hypoallergenen und individuell angepaßten Rotationsdiät frei von allergieverursachenden Stoffen. □

Danksagung
Wir danken Herrn Professor Dr. W. H. Kunau, Bochum, für seine Patenschaft über die Doktorarbeit von Herrn Ph. Manuel, Frau B. Karl für die Durchführung vieler Messungen sowie Frau D. Träger für das Schreiben dieses Manuskriptes.

Betreue: R. Kiehl
April 22, 2009

Korrespondenzanschrift:
Dr. Reinhold Kiehl
Forschungsabteilung, Spezialklinik Neukirchen,
Krankenhausstr. 9
D-93453 Neukirchen b. Hl. Blut

Literatur

1. Burr, G. O. and M. M. Burr (1929): A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. J. Biol. Chem. 82: 345–367.
2. Kunau, W. H. (1976): Chemistry and biochemistry of unsaturated fatty acids. Angewandte Chemie, Int. Ed. 15: 61–74.
3. Hansen, A. E. (1933): Serum lipid changes and therapeutic effects of various oils in infantile eczema. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31: 160–161.
4. Cornbleet, T. (1935): Use of maize oil (unsaturated fatty acids) in the treatment of eczema. Arch. Dermatol. Suppl. (Chicago) 31: 224–234.
5. Finnernd, C. W., P. L. Kesler and H. F. Weise (1941): Ingestion of lard in the treatment of eczema and allied dermatoses. Arch. Dermatol. Suppl. (Chicago) 36: 849–1035.
6. Ginsberg, J. E. and C. Bernstein (1937): Effects of oils containing unsatturated fatty acids on patients with dermatitis. arch. Dermatol. Suppl. (Chicago) 36: 1033–1035.
7. Pettit, J. H. S. (1954): Use of unsatturated fatty acids in the eczemas of childhood. Brit. Med. J. 1: 79–81.
8. Wright, S. and J. L. Burton (1982): Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. The Lancet 20: 1120–1122.
9. Weigel, W., Dettke, T., E.-M. Meigel and K. Lenze (1987): Additive orale Therapie der atopischen Dermatitis mit ungesättigten Fettsäuren. Z. Hautkr. 62, Suppl. 1: 100–103.
10. Wehrmann, W., H. Niedecken und R. Bauer (1987): Klinische und immunmodulatorische Effekte einer Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren bei atopischer Dermatitis. Z. Hautkr. 62, Suppl. 1: 111–115.
11. Manku, M. S. and D. F. Horrobin (1982): Clinical uses of essential fatty acids. Eden Press, Montreal, pp. 73–80.
12. Manku, M. S., D. F. Horrobin, N. Morse, V. Kyte and J. Kenneth (1982): Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients. Prostaglandines Leukotrienes and Medicine 9: 615–628.
13. Pettit, J. S. (1954): Use of unsaturated fatty acids in the eczemas of childhood. Brit. Biomed. J. 9: 79–81.
14. Bamford, T. M., R. W. Gibson and C. M. Reiner (1985): Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil. J. of Am. Ac. of Derm. 13: 959–965.
15. Schalin-Karrila, M., L. Mattila, C. T. Jansen and P. Uotila (1987): Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema. Brit. J. of Derm. 117: 11–19.
16. Biagi, P. L., A. Bordini, M. Mari, G. Ricci, C. Fanelli, A. Patrizi and E. Ceccolini (1988): A long-term study on the use of evening primrose oil (Efamol) in atopic children. Drugs Exptl. Clin. Res. XIV (4): 285–290.
17. Bordini, A., P. L. Biagi, M. Masi, C. Ricci, C. Fanelli, A. Patrizi and E. Ceccolini (1988): Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of children with atopic eczema. Drugs Expl. Clin. Res. XIV (4): 291–297.
18. Nissen, H. P., W. Wehrmann, K. Kroll und H. W. Kreysel (1988): Veränderungen in Plasma-Lipid-Muster bei Patienten mit Neurodermitis. Fat. Sci. Technol. 7: 268–271.
19. Morse, P. F., D. F. Horrobin, M. S. Manku, J. C. M. Stewart, R. Allen, S. Littlewood, S. Wright, J. Burton, D. J. Gould, P. J. Holts, C. T. Jansen, L. Mattila, W. Meigel, Th. Dettke, D. Wexler, L. Guenther, A. Bordoni and A. Patrizi (1989): Metaanalysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Brit. J. of Derm. 121: 75–90.
20. Melnik, B. C. and G. Plewig (1989): Is the origin of atopy linked to deficient conversion of w6-fatty acids to prostaglandin E_1? J. of the Amer. Acad. of Derm. 21: 557–563.
21. Melnik, B. C., G. Plewig and T. Tschung (1991): Disturbances of essential fatty acid- and prostaglandin E-mediated immunoregulation in atopy. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 42: 125–130.
22. Horrobin, D. F. (1990): Gamma-linoleic acid. Rev. Contemp. Pharmacother. 1: 1–45.
23. Hanifin, J. M. and G. Rajka (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermat. Venerol. (Stockh.) Suppl. 92: 44–47.
24. Diepgen, T. L., M. Fartasch und O. P. Hornstein (1991): Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. Dermatosen 39: 79–83.
25. Bahmer, F. A., J. Schäfer and H. Schubert (1992): Atopic Dermatitis Area and Severity Index – the ADASI-score. Arch. Dermatol. (Chicago), im Druck, person. Mitteilung.
26. Calatin, A. (1987): Die Rotationsdiät. Heyne Verlag, Ed. Calatin.
27. Manku, M. S., D. F. Horrobin, Y.-S. Huang and N. Morse (1983): Fatty acids in plasma and red cell membranes in normal humans. Lipids 18: 906–908.
28. Hoving, E. B., G. Jansen and M. Volmer (1988): Profiling of plasma cholesterol ester and triglyceride fatty acids. J. of Chromatography 434: 395–409.
29. Roemen, T. H. M., H. Keizer, G. J. van der Vusse (1990): Quantitative assessment of Gamma-linolenic acid. J. of Chromatography 528: 447–452.
30. Goodwin, J. S. and J. Ceuppens (1983): Regulation of the immune response by prostaglandin. J. Clin. Immunol. 3: 295–315.
31. Chouaib, S., L. Chatenoud, D. Klatzmann and D. Fradelizi (1984): The mechanism of inhibition of human IL2 production. II. PGE2 induction of suppressor T lymphocytes. J. Immun. 132: 1851–1857.
32. Fischer, A., F. Le Deist, A. Durandy and C. Griscelli (1985): Separation of a population of human T lymphocytes that bind prostaglandin E2 and exert a suppressor activity. J. Immun. 134: 815–819.
33. Horrobin, D. F. (1980): The regulation of prostaglandin biosynthesis: negative feedback mechanism and selective control of formation of 1 and 2 series prostaglandins: relevance to inflammation and immunity. Med. Hypotheses 6: 687–709.
34. Rocklin, R. E. and L. Thistel (1986): Reduced prostaglandin E2 (PGE2) and prostaglandin D2 (PGD2). J. Immunol. 135: 2033–2039.
35. Rocklin, R. E., L. Thistle and C. Audera (1985): Decreased sensitivity of atopic mononuclear cells to prostaglandin E2 (PGE2) and prostaglandin D2 (PGD2). J. Immunol. 135: 2033–2039.
36. Rocklin, R. E., L. Thistle, L. Gallant, M. S. Manku and D. Horrobin (1986): Altered arachidonic acid content in polymorphonuclear and mononuclear cells from patients with allergic rhinitis and/or asthma. Lipids 21: 17–20.
37. Matloff, S. M., I. K. Kiselis and R. E. Rocklin (1983): Reduced production of histamine-induced suppressor factor (HSF) by atopic mononuclear cells and decreased prostaglandin E2 output by HSF-stimulated atopic monocytes. J. Allergy Clin. Immunol. 72: 359–364.
38. Geha, R. S., E. Reinherz, D. Leung, K. T. McKee jr., S. Schlossmann and F. S. Rosen (1981): Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome. J. Clin. Invest. 68: 783–791.
39. Melnik, B. (1991): Immunregulatorische Bedeutung der E-Prostaglandine bei Atopie. Der Hautarzt 42: 221–214, Springer Verlag.
40. Melnik, B. (1990): Eine Chance zur Prävention atopischer Erkrankungen. Monatsschr. Kinderheilk. 138: 162–166.
41. Camp, R., R. R. Jones, S. Brain, P. Woolland and M. Greaves (1984): Production of intraepidermal microabscesses by topical application of leucotriene B_4. J. Invest. Dermatol. 82: 202–204.
42. Ionescu, G. and R. Kiehl (1988): Monoamine- and diamine oxidase activities in psoriasis. Acta Dermato-Venerologica 69: 264–265.
43. Ionescu, G., R. Kiehl, F. Wichmann-Kunz and R. Leimbeck (1990): Immunobiological significance of fungal and bacterial infections in atopic eczema. J. Adv. Med. 3 (1): 47–58.
44. Ionescu, G. and R. Kiehl (1991): Sympathetic activity and immune response in atopic eczema. Ann. Meeting of the Eur. Ac. of Allergology and Clin. Immun., Zürich, May 25–29.

45. Ionescu, G., R. Kiehl and J. Müller-Steinwachs (1992): Autogenic training and norepinephrine levels in atopic eczema, allergic asthma and psoriasis. XVth Eur. Congr. of Allerg. and Clin. Immun., Paris, 10-15 May.
46. Charelli, F., G. Canfora, A. Verrotti, P. Amerio and G. Morgese (1988): Natural Killer Function in Atopic Dermatitis. Acta Pediata. Scand. 77: 275–278.
47. Klene, U., H. Gollnick, R. Bauer und C. E. Orfanos (1986): Subpopulationen peripherer T-Lymphozyten (T4/T8) bei atopischer Dermatitis und bei Psoriasis. Der Hautarzt 37: 17–22.
48. Schalin-Karilla, M., L. Matilla, C. T. Jansen and P. Uotila (1987): Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. British Journal of Dermatology 117: 11–19.
49. Leung, D. Y., A. R. Rhodes and R. S. Geha (1981): Enumeration of T cell subsets in atopic dermatitis using monoclonal antivodies. J. Allergy Clin. Immunol. 67 (6): 450–455.
50. Schuster, D. L., B. A. Bongiovanni, D. L. Pierson, J. F. Barbaro, D. T. Wong and A. I. Levinson (1980): Selective deficiency of a T cell subpopulation in active atopic dermatitis. J. Immunol. 124 (4): 1662–1667.
51. Faure, M. R., J. F. Nicolas, J. Thivolet, M. A. Gaucherand and J. M. Czernielewski (1982): Studies on T cell subsets in atopic dermatitis: human T-cell subpopulation defined by specific monoclonal antibodies. Clin. Immunol. and Immunopathol. 22: 139–146.
52. Stingl, G., L. A. Gazze, N. Czarnecki and K. Wolff (1980): T cell abnormalities in T-cell subpopulations and impaired generation of Con A-induced suppressor cells. J. Invest. Dermatol. 76: 468–473.
53. Brynzell-Koomen, C. A. F. M., D. F. von Wicken, J. Toonsva, L. Berrens and P. L. B. Brynzell (1986): The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. Arch. Dermatol. Res. 278: 199–205.
54. Wüthrich, B. (1986): In: Fuchs, E. und K.-H. Schulz (Hrsg.): Manuale allergologicum 5. Dustri Verlag, München-Deisenhofen.

Schlüsselwörter: Atopische Dermatitis – ungesättigte Fettsäuren – Beeinflussung des lymphozytären und lipoiden Systems

Key words: Atopic dermatitis – unsaturated fatty acids – influence on the lymphocytic and lipoidic system

Bücher

Franz Härle
Atlas der Hauttumoren im Gesicht
Carl Hanser Verlag, München, Wien 1993, 183 S., DM 328,-
ISBN 3-446-16067-1

Der vorliegende Atlas entstand anläßlich eines Symposiums über „Hauttumoren im Gesicht", welches die Kliniken für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, die Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, für Kopf- und Halschirurgie und die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie im Herbst 1989 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel veranstalteten. Der Band enthält insgesamt 22 Beiträge, widmet sich einem Gesamtthema und reiht in einer zusammenhängenden Folge übersichtliche Beiträge auf, welche insbesondere durch die farbige Darstellung, die ausgezeichneten klinischen Bilder und die wertvollen Zeichnungen sehr anschaulich sind. Die ersten fünf Kapitel beschäftigen sich mit dem Melanom. Nach einleitenden Beiträgen zu Klinik und Differentialdiagnose pigmentierter Hauttumoren werden Therapieverfahren und Prognose der Melanome besprochen. Neben den operativen Therapiemöglichkeiten werden in einem gesonderten Beitrag nichtoperative Verfahren mit Chemotherapie sowie neue für die nahe Zukunft vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten mit Zytokinen diskutiert. Es folgen drei Beiträge zu den nicht-vaskulären Nävi und Hämangiomen. Hier sollen insbesondere die Therapiekonzepte für Hämangiome hervorgehoben werden. Ausführliche Beiträge sind der Klassifikation und Behandlung des Basalioms gewidmet. Die Beiträge spiegeln die große Bandbreite der derzeit unterschiedlichen Vorgehensweisen wider und schließen neben der chirurgischen Therapie die Behandlung durch Chemo-, Radio- und Lasertherapie ein. Eine Fundgrube sind die Beiträge zum Gorlin-Goltz und Gardner-Syndrom, welche die Zusammenhänge der Symptome deutlich machen und insbesondere für die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachkollegen hilfreich ist. Zwei Beiträge zur Klinik, Diagnose und Therapie der Karzinome, insbesondere der Lippenkarzinome, schließen den Hauptteil des Buches. Am Ende des Buches gibt ein Verzeichnis in alphabetischer Anordnung einen Einblick in die ausgewählte Fachliteratur. Der vorliegende Atlas enthält eine Fülle nützlicher Informationen und ist für Ärzte, die sich mit der Diagnostik und Therapie der Hauttumoren im Gesicht beschäftigen, ein gutes Nachschlagewerk und Ratgeber.

C. Mauch, Köln

Leprosy for medical practitioners and paramedical workers
S. J. Yawalkar, 5th Ed. Ciba-Geigy, Basel 1992

Das Leprabuch von Yawalkar liegt bereits in der 5. Auflage vor. Dies ist zum einen ein deutlicher Beleg für die Qualität dieses Werkes, zum anderen weist es darauf hin, wie aktuell diese Krankheit ist, an der weltweit immer noch zwischen 10 und 20 Millionen Menschen leiden. In bemerkenswerter Klarheit sind alle wesentlichen Aspekte dieser facettenreichen Erkrankung dargestellt, wobei auch neueste Forschungsergebnisse berücksichtigt sind. Die zahlreichen Farbabbildungen entsprechen in Qualität und Anzahl schon beinahe denen eines Atlanten. Obwohl in englischer Sprache geschrieben, ist der Text leicht verständlich. Dies wird nicht zuletzt durch die zahlreichen, instruktiven Tabellen begünstigt.

Das Buch von Yawalkar kann deshalb uneingeschränkt allen empfohlen werden, die sich für diese Erkrankung interessieren oder mit ihr umgehen. Besonders hervorgehoben werden muß auch die Großzügigkeit der Firma Ciba-Geigy, die das Buch kostenlos zur Verfügung stellt.

F. Bahmer, Homburg-Saar