

UNTERSUCHUNGEN DER GEWEBE-ENZYME DER HAUT BEI SCHUPPENFLECHTE

Lajos Szodoray und Éva Sóvári

(Eingegangen am 24. Juni 1952)

Der psoriatische Herd weist einen sehr lebhaften, doch pathologischen Stoffwechsel auf. Der Oxygenverbrauch ist im Gegensatz zur gesunden Haut um 27% (Buhmann), bzw. 260% (Glasenapp) gestiegen. Die Proliferation der Epidermis und die pathologische Verhornung derselben ist ebenfalls stark beschleunigt. Beim Entstehen von derart hochgradigen Änderungen des Stoffwechsels spielt die veränderte quantitative und qualitative Funktion der Enzyme sicherlich eine Rolle. Hierauf weisen auch die histochemischen Untersuchungen der Enzyme hin.

Wir selbst haben in der psoriatischen Haut die histochemischen Dehydrogenase-Untersuchungen mit Triphenyltetrazoliumchlorid von Steigleder, einem Schüler von Gans, wiederholt. Bei fünf chronischen Fällen von Psoriasis fanden wir in den Herden, hauptsächlich in den unteren Zellenreihen der akanthotischen Epidermis, in verschiedenen Mengen angesammelte, lebhaft rote Formazan-kristalle als Zeichen einer erhöhten Enzymaktivität. Auf eine solche weisen auch die kürzlich erschienenen Untersuchungen von E. van Scott hin, laut welchen im psoriatischen Epithel die Arginase-Aktivität stark erhöht ist. (Es wurde von Lenti festgestellt, dass auch der Arginingehalt der psoriatischen Epidermis stark erhöht ist.) Die Untersuchung dieser Funktionen mittels biochemischen Methoden stösst in erster Linie wegen der geringen Menge des zu Untersuchungen beschaffbaren Materials auf technische Schwierigkeiten. Daher scheinen histochemische Methoden zur Messung von solchen Enzymtätigkeiten geeigneter zu sein. Bezüglich der sich in den psoriatischen Herden abspielenden Änderungen des Zellstoffwechsels scheint in erster Linie eine Untersuchung der Tätigkeit der Alkaliphosphatase, und zur Bestimmung der neurovasculären Veränderungen die Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität notwendig zu sein. Das Verhalten dieser Enzyme im Blutserum wurde mittels chemischen Methoden auch von der Forscherbrigade der Dermatologischen Klinik in Debrecen untersucht. Während Simon und Bot weder in der Funktion der Serumphosphatase, noch bei der Serum-Lipase ein wesentlich charakteristisches Verhalten bemerkten, konnten Helmeczi und Nagy feststellen, dass im psoriatischen Organismus beim Erscheinen des Ausschlages eine wesentliche Steigerung oft auf fast

doppelte Werte der Serum Cholinesterase-Aktivität nachweisbar ist, die sich gleichzeitig mit der Rückbildung der Hauterscheinungen normalisiert.

Zur Untersuchung der Alkaliphosphatasefunktion in den Geweben des psoriatischen Herdes wandten wir die Gömöri'sche Methode an. Ausser Gömöri untersuchten mittels derselben Methode Bourne und MacKinnon den Phosphatasegehalt der Haut von Meerschweinchen, und I. Fischer, sowie D. Glick [5]

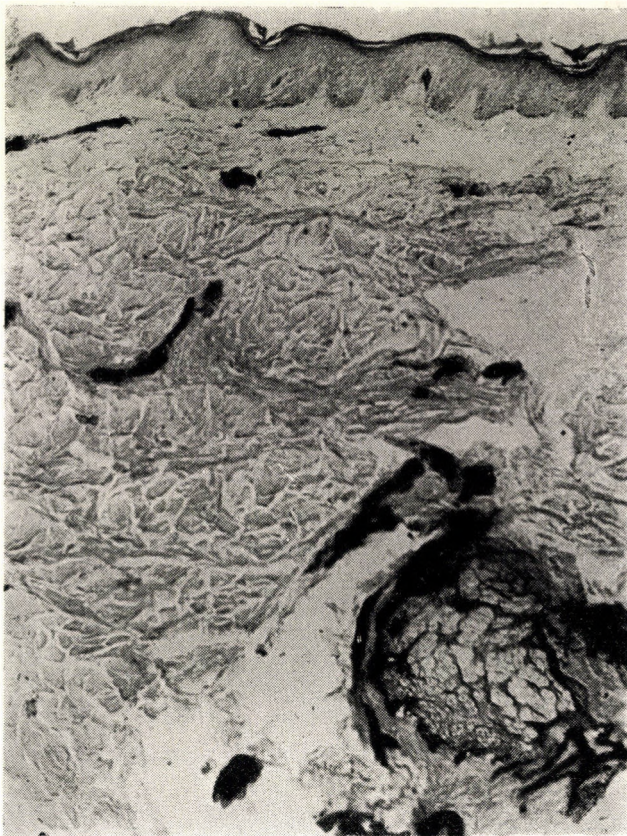


Abb. 1. Normale menschliche Haut. Gömöri'sche Phosphatasereaktion

denjenigen der menschlichen Haut. Auf Grund dieser Untersuchungen wurde es festgestellt, dass in erster Linie die Kapillarwand eine hochgradige Aktivität aufweist, und daher der Enzymgehalt (Abb. 1.) in den Follikeln, in dem die Drüsen umgebenden Gefässnetz und in der Papillarschicht erhöht ist. Eine sehr starke Aktivität kann auch in Schweissdrüsen, besonders um den Apokrindrüsen bemerkt werden. Pathologische Prozesse können auch mit einer gesteigerten Phosphatase-Aktivität einhergehen, so hauptsächlich um den entzündeten Gefässen und im Granulationsgewebe, z. B. im granulierenden Bindegewebe und in einigen Geschwulstarten. Die Epidermis weist nur eine geringe Aktivi-

tät im Stratum granulosum auf. Fischer und Glick untersuchten auch 2 Fälle von Schuppenflechten, fanden jedoch hinsichtlich der Enzymtätigkeit keine charakteristischen Veränderungen.

Im Laufe unserer Untersuchungen wurde die Phosphataseaktivität in den Hautveränderungen von 15 an Psoriasis leidenden Kranken bestimmt. In erster Linie fiel uns die intensive Reaktion um die entzündeten Gefäße auf, die jedoch nicht spezifisch für Psoriasis gehalten werden kann. Nur in einem in Erythroderma übergehenden älteren Fall war die Aktivität so hochgradig, wie dies bei anderen entzündlichen Prozessen nicht zu bemerken war (Abb. 2.).



Abb. 2. Psoriatische Haut. Gömöri'sche Phosphatase-reaktion

Die parakeratotischen Anhäufungen weisen in den meisten Fällen eine ausgesprochene Enzymaktivität auf. Nach Beobachtungen von Baur hängt der Phosphatasegehalt der Haut von der Funktion der Nebennierenrinde ab. Diesbezüglich wurden auch Untersuchungen an Ratten durchgeführt. Wir fanden hierbei, dass nach Nebennierenexstirpation der Phosphatasegehalt der Haut sich sogar nach 18 Tagen nicht änderte. Verabreichung von Cortison verursachte auch keine Veränderung der Enzymtätigkeit.

Auf Grund unserer Untersuchungen kann daher darauf geschlossen werden, dass eine Änderung der Phosphataseaktivität in den Geweben für Psoriasis nicht charakteristisch ist, nachdem dieselbe bei entzündlichen Veränderungen im allgemeinen vorhanden ist. Wir konnten ebenfalls feststellen, dass auch der

Einfluss der Nebennierenrinde auf die Phosphataseaktivität der Haut fraglich ist.

Zur Untersuchung der Gewebe-Cholinesterase wandten wir die von Gömöri modifizierte Koelle-Friedenwald'sche Methode an [6], [7], mit Anwendung von Azetylthiocholin-jodid als Substrat, wobei das ausscheidende Thiocholin mit Kupfersulfat zu Kupferthiocholin verwandelt wird, welches wiederum mit



Abb. 3. Cholinesterasereaktion in den die Nerven umgebenden Talgdrüsen und in der Gegend der Schweissdrüsenkammern. Gömöri'sche Methode

Ammoniumsulfid einen gelbbraunen Niederschlag gibt. Diese Methode ist zum Nachweis sämtlicher Azetylcholin spaltenden Enzyme geeignet. Die Abtrennung der einzelnen Azetylcholin-spaltenden Enzyme kann nur mittels eines Inhibitors geschehen. Koelle und Friedenwald fanden mit einer modifizierten Methodik eine hohe Aktivität in den Muskeln, hauptsächlich bei den motorischen Endplatten, ferner im Gehirn, besonders in einigen Kernen den grossen Neuronen entlang und in den Zellen einiger Glia-Arten, in den Ganglionzellen und in den

Bestandteilen des Chromaffin-Systems. Unseres Wiessens nach wurden bisher in der Literatur noch keine Daten über die Cholinesteraseaktivität der Haut bekannt gegeben. Wir müssen hier bemerken, dass es bisher noch nicht gelungen ist, mit Hilfe der bekannten biologischen Verfahren eine bemerkenswerte Cholinesteraseaktivität in der menschlichen Haut, sowie in der Haut von Tieren nachzuweisen. Nach unseren diesbezüglichen Untersuchungen kann in der

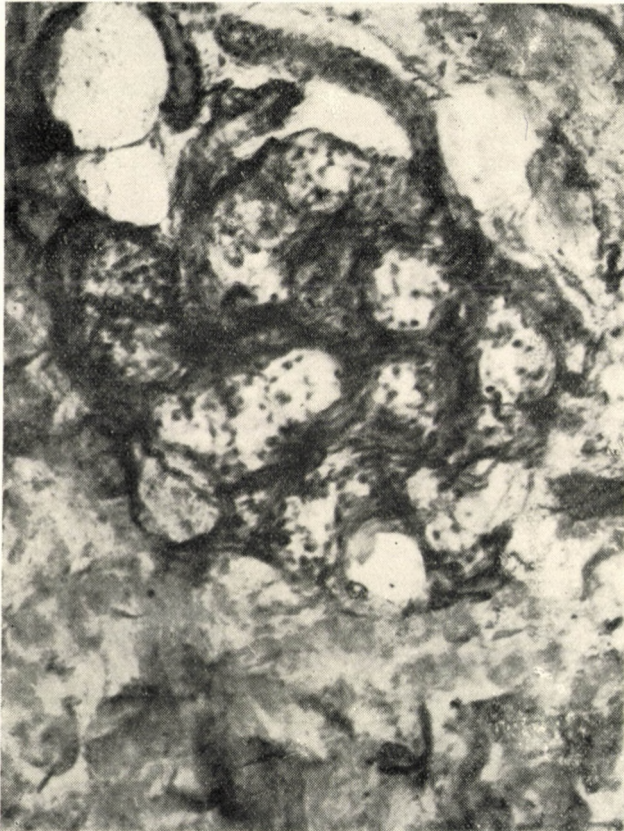


Abb. 4. Starke Cholinesterasereaktion im Bezirk der Schweissdrüsenkammern. Keine Reaktion um die Syringx. Gömöri'sche Methode

gesunden Haut die grösste Aktivität entlang den Nervenfasern der Haut und zwar in erster Linie in der Gegend des perifollikulären und periglandulären Netzes beobachtet werden (Abb. 3.) Besonders auffallend war die mächtige Enzymaktivität (Abb. 4.) im Bezirk der Schweissdrüsen, auch in den Musculi arrectores pilorum (Abb. 5.), weiterhin hauptsächlich in den Endplatten. Eine niedrige Aktivität bemerkten wir in der Gegend der Kapillaren der Papillarschicht. In den unteren Schichten des Epithels war eine starke Vermehrung von

Granula zu bemerken besonders an Stellen, an welchen Pigmentkörner auftreten. Diesbezüglich gewannen wir den Eindruck, dass die Promelaninkörnchen und vielleicht deren unsichtbare Formen ebenfalls die Gömöri'sche Reaktion geben (Abb. 6.). Im übrigen müssen wir hier betonen, dass wir die Spezifität für Enzymnachweis der Koelle—Friedenwald'schen Reaktion auch damit bewiesen haben, dass ausser Melanin keine braune Struktur in Schnitten auftrat,



Abb. 5. Erhöhte Cholinesteraseaktivität im Musculus arrector. Gömöri'sche Methode

die in ohne Azethylthiocholin bereiteten Lösungen (Kupfersalze, Glyzin, Maleinsäure, $Mg\ Cl_2$, usw.) inkubiert wurden. Auffallend war die starke Reaktion der Lederhautnerven: den Nervenfasern entlang zeigte sich eine elektive braune Färbung. Dies unterstützt die Ansicht von Nachmansohn, dass die Aktivität sich in der vollen Länge des Neurons bemerkbar macht. Die in der Kapillarwand und im Lumen befindlichen roten Blutkörperchen zeigen eine mässige Reaktion. Hieraus wäre es zu folgern, dass die Gömöri'sche Methode sich in erster Linie zum Nachweis der neuralen »genuinen« Cholinesterase eignet.

Wir untersuchten die Cholinesterase-Aktivität der Haut bei 8 Fällen von Psoriasis und 2 Fällen von Erythrodermie, und gleichzeitig auch die von 4 gesunden Personen. In der psoriatischen Haut verringerte sich die Cholinesteraseaktivität in den unteren Zellreihen der Epidermis, was hauptsächlich mit dem Abnehmen, bzw. Verschwinden der Melaninkörnchen in Zusammenhang gebracht werden konnte. Eine Abnahme des Enzymgehaltes wurde ebenfalls um den Kapillaren der Papillarschicht beobachtet [7]. Diese Abnahme war auch im Vergleich zu der bei anderen entzündlichen Prozessen vorkommenden

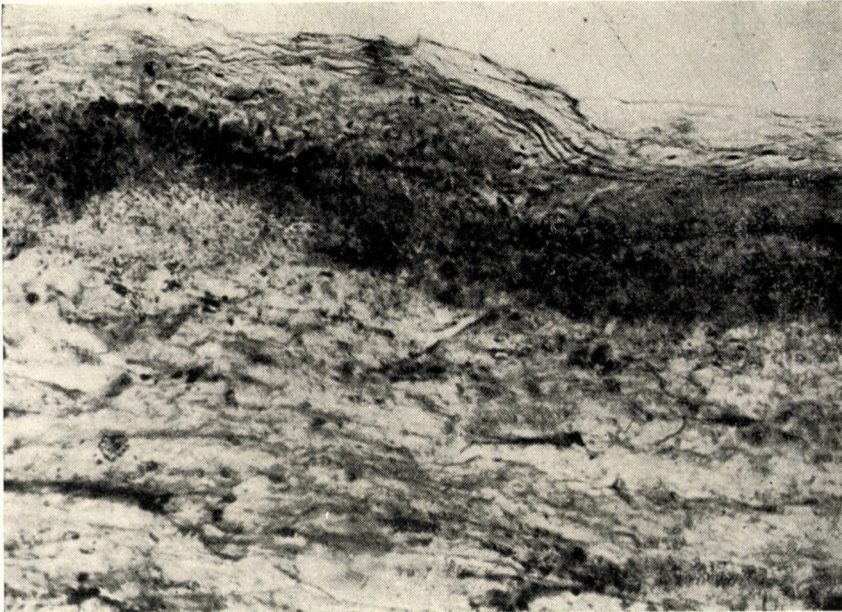


Abb. 6. Cholinesteraseaktivität in der oberen Schicht der normalen Haut

Verringerung der Enzymaktivität auffallend. Die Aktivität um die Drüsen der tiefen Lederhautschicht blieb dagegen unverändert.

Die Bedeutung der in entzündeten Geweben, besonders in psoriatischen Herden, nachweisbaren Aktivitätsabnahme kann damit erklärt werden, dass einer der Hauptgründe für die entzündliche Gefässerweiterung, — in erster Linie für die beispiellose, fast vasoparalytische Gefässerweiterung im psoriatischen Herde, — darin gefunden werden kann, dass infolge der verminderten Cholinesteraseaktivität der grösste Teil des Azetylthiocholins nicht abgebaut und daher zu einem der wichtigsten Faktoren der hochgradigen Gefässerweiterung wird. Im Gegensatz zu den Ansichten, laut denen die hochgradige Erweiterung der Kapillargefässe der Papillarschicht im psoriatischen Herd auf einen auf Sympathikotonie der dorthin führenden Präkapillaren beruhenden Spas-

mus zurückzuführen ist (Charpy, [4]), konnte es festgestellt werden, dass sowohl kapillarmikroskopische Beobachtungen (Máramarosi und Nagy), wie auch die pharmakodynamische Reaktion der Abnahme eines auf Sympathikotonie beruhenden Gefäss-Spasmus widersprechen. Zuerst wurde es von Bettmann später an unserer Klinik von Máramarosi und Nagy mittels kapillarmikroskopischen Untersuchungen festgestellt, dass in der psoriatischen Haut sowohl die papillären, wie auch die subpapillären Gefässe stark erweitert sind und in ihnen eine intensive Strömung beobachtet werden kann, ferner, dass die Gefässe

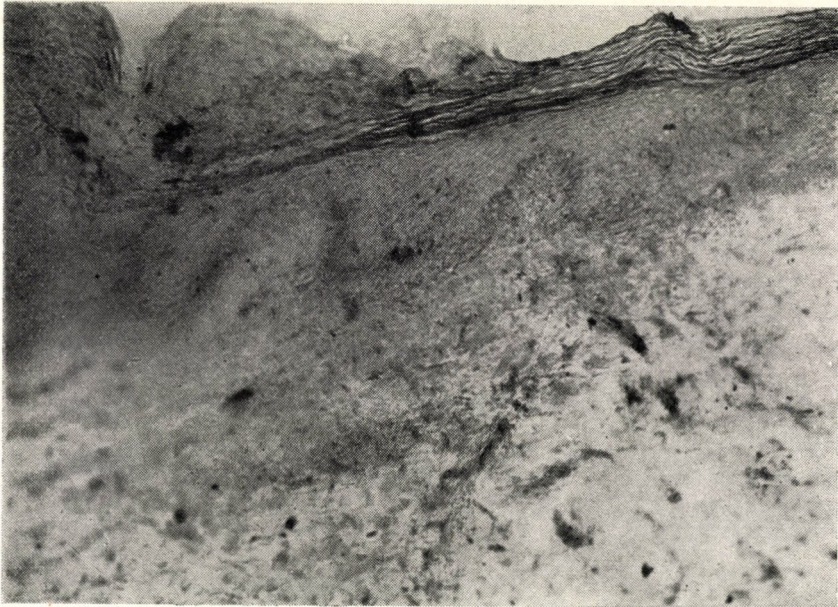


Abb. 7. Verminderte Cholinesterasereaktion im Schnitt von einer psoriatischen Papel

eine wechselnde Form aufweisen, mit an mehreren Stellen verwaschenen Umrissen (Ödem) und dass sie mit Adrenalin, wenn auch nicht in demselben Masse, wie die normalen Gefässe, verengt werden können. Es muss hier ausserdem noch bemerkt werden, dass Levi mit Adrenalin die Entwicklung des *Köbnerschen* Phänomens verhindern konnte. Diese Beobachtung scheint die Annahme, dass bei der Entwicklung eines psoriatischen Herdes ein Adrenalinübergewicht eine Rolle spielt, unwahrscheinlich zu machen. Besonders kann jedoch die Gefässerweiterung in Psoriasis nicht arteriospastischen Ursprungs betrachtet werden. Daher kann in der Entwicklung einer psoriatischen Gefässreaktion eher den cholinergischen als den adrenergischen Nervenfunktionen eine Rolle beigemessen werden.

Eine weitere Aufgabe wäre die Erklärung der Steigerung der Cholinesteraseaktivität im Serum gegenüber der lokalen Veränderung der Aktivität in den

Gewebe. Das Verhältnis dieser beiden Enzyme zueinander ist eine bisher noch ungeklärte Frage. Es besteht jedoch kein Zweifel, dass bei einem grossen Teil von sympathikomimetische Hypertonie aufweisenden Erkrankungen, z. B. bei Basedowscher und Raynaudscher Krankheit oder Hypertonie, die Aktivität der Serum-Cholinesterase stark erhöht ist. Es ist möglich, dass die beiden Enzyme (Gewebe- und Serum-Cholinesterase) in einem vikariierenden Verhältnis zueinander stehen.

Zusammenfassung

Histochemische Untersuchungen der Enzyme im psoriatischen Herd ergaben keine charakteristische Funktionsänderung der Phosphataseaktivität, während die Dehydrogenasefunktion auf Grund der Formazanreaktion als erhöht bezeichnet werden kann. Im psoriatischen Herd wies die Aktivität der Cholinesterase eine die in den übrigen entzündlichen Prozessen übliche Abnahme überragende Verminderung auf. Infolgedessen könnte die vasodilatierende Wirkung des nicht abgebauten Azetylcholins zu Geltung kommen und so eine wichtige Rolle beim Entstehen der psoriatischen Gefässerweiterung spielen.

LITERATUR

1. Steigleder, S. K.: (1952) Histochemische Untersuchungen im psoriatischen Herd über Oxidation, Reduktion und Lipoidstoffwechsel. Arch. f. Derm. u. Syph. **194**, 296. o. 2.
2. Van Scott, E.: (1951) Studies on the arginase activity of the skin. Jour. invest. Dermat. **17**, 21.
3. Lenti, C.: Natura chimica della cheratina delle square psoriasiche. cit. Zbl. f. Haut u. Geschlkr. **69**, 9.
4. Charpy, M. J.: (1949.) Recherches sur l'étiologie du psoriasis Bull. Soc. Franc. Dermat. **460**, S.
5. Fisher, J. u. Glick, D.: (1947.) Localization of alkaline-phosphatase in normal and pathological human skin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **66**, 14. S.
6. Koelle, G. B. und Friedenwald, J. S.: (1949.) A histochemical method for localizing cholinestrase activity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **70**, 1. 617. S.
7. Gömöri, G.: (1952.) Microscopic Histochemistry (University Chicago Press.) 210. S.

ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНЗИМОВ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ЧЕШУЙЧАТЫМ ЛИШАЕМ

Лайош Содорай и Эва Шовари

Резюме

Согласно результатам гистохимического исследования энзимов, проведенного нами в очаге чешуйчатого лишая не наблюдается характерного изменения в активности фосфатазы; активность дегидрогеназы — по данным реакции с формосаном — является повышенной; в активности холинэстеразы наблюдается понижение, более значительное, чем при других воспалениях. Возможно, что вследствие этого понижения более сильно выступает сосудорасширяющее действие ацетил-холина, не подвергнутого распаду, и таким образом играющего важную роль в возникновении расширения сосудов, характерного для чешуйчатого лишая.