

## ÜBER DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BLASENBILDUNG UND ZELLATMUNG

L. SZODORAY, KLÁRA TUZA, A. SELÉNYI und A. KOCSIS

(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Die Mehrzahl der Forscher erblickten auf Grund von Untersuchungen über die Wirkungsart blasenziehender Mittel die Hauptursache der Blasenbildung in einer unter der Einwirkung verschiedenartiger Agenzien sich einstellenden Atmungshemmung (G. STÜTTGEN, VÁMOS, VÉRTES und RÁCZ [2] usw.). STÜTTGEN [1] führte eine einschlägigen Versuche unter anderen mit Harnstoff aus; nach intrakutaner Injektion einer 20%-igen Harnstofflösung wird nach 12—15 Minuten Hautblasenbildung ohne nennenswerte subjektive Erscheinungen beobachtet. Niedrigere Harnstoffkonzentrationen führen keine Blasenbildung herbei. Den Zusammenhang zwischen Harnstoffkonzentration und Zellatmung im Warburg-Apparat untersuchend, wurde es festgestellt, dass die mindeste blasenbildende Konzentration mit der vollen atmungslähmenden Konzentration übereinstimmt. Die Bestimmungen der Dehydrogenase-Aktivität mit Hilfe des Thunbergschen Verfahrens zeitigten ein gleichartiges Ergebnis. Dessenungeachtet vertreten eine Anzahl älterer [7] und neuerer Verfasser die Ansicht, die Hemmung der Zellatmung sei nicht der alleinige Faktor im Zustandebringen der Vesikation. STÜTTGEN [4] konnte die blasenziehende Wirkung der Sympatholytika bei der Duringschen Krankheit feststellen. Auch RAJKA [3] stellte fest die Wirksamkeit von Sympatholyticis und die Hemmwirkung von Azetylcholin auf die Blasenbildung.

Bei der histologischen Untersuchung der Hautblasen zeigte es sich, dass dieselben in Bezug auf ihrer Anordnung und Entstehung in zwei Gruppen geteilt werden können; einesteils intraepithelial entstehende, sog. intraepidermale, und andererseits subepithelial entstehende, sog. subepidermale Blasen. Bei der Untersuchung des Histomechanismus der Vesikantien ergab es sich, dass einige unter ihnen intraepidermale, andere hingegen subepidermale Blasen in der Haut zustandebringen. So führen der Harnstoff und teilweise auch das Kantharidin zu intraepithelialer, wohingegen das Jodmonoazetat zu subepidermaler Blasenbildung. Auch dieser Unterschied weist darauf hin, dass ihr Wirkungsmechanismus, bzw. ihr Angriffspunkt auf den Gewebelementen verschieden ist. In dieser Beziehung weisen die artefiziellen Blasen eine Analogie

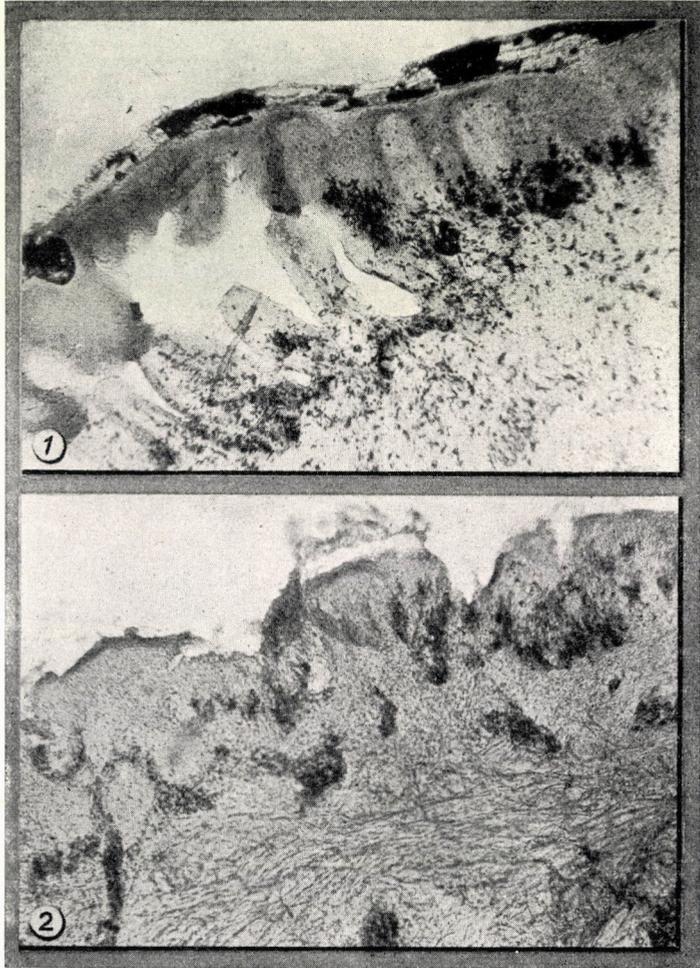
mit dem Gewebsaufbau der verschiedenartigen vesikulären Dermatosen auf. Letztere werden nämlich bezüglich ihrer Histomorphologie in zwei Gruppen geteilt: 1. Blasenbildung zufolge einer in den Zellen der Stachelschicht der Epidermis eintretenden Entartung mit Lösung des Epithelzellen (Akantholyse), deren Typ die Pemphigusblase darstellt. 2. Die Gruppe der mit subepidermalen Blasenbildung (Epidermolyse) einhergehenden vesikulären Dermatosen, zu welcher die Dermatitis herpetiformis Duhring, das Erythema exsudativum multiforme, die toxischen, sowie Brand- und Erfrierungsblasen, usw. gezählt werden. Es muss dabei bemerkt werden, dass diese histologische Klassifizierung keineswegs dem Problem der Ätiologie präjudiziert: was uns aber überhaupt keine Entscheidung darüber gestattet, ob der Pemphigus und die Duhringsche Dermatitis eine identische oder verschiedene Ätiologie haben. Obwohl die beiden genannten Krankheitsbilder bekannterweise nicht selten ineinander übergehen können, so weisen sie doch in Bezug auf Histologie, Prognose, Serumweißspiegel, Jodempfindlichkeit und in anderen pathologischen Einzelheiten Unterschiede auf.

Im Laufe des vergangenen Jahres untersuchten wir, — auf Grund von Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Zellatmung und Blasenbildung — die Dehydrogenase-Aktivität bei zahlreichen mit Blasenbildung einhergehenden Prozessen. Zu diesem Zwecke haben wir in unseren histochemischen Untersuchungen das von KOHN und JERCHEL zum ersten Male in die Biologie eingeführte (1941) Tetrazoliumchloridverfahren [5] in Anwendung gebracht, wogegen wir uns in pathophysiologischen Versuchen des Thunbergschen Verfahrens bedienten.

Bei der Anwendung des Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) Verfahrens hielten wir die exzidierten Schnitte 12 Stunden lang im Eisschrank bei 0° bis -4° C, sodann wurden sie eine Stunde in einer (mittels Dinatriumhydrophosphat und Kaliumdihydrophosphat auf pH 7,3 gepufferten) 1%-igen Triphenyltetrazoliumchloridlösung inkubiert; nachher wurden Gefrierschnitte verfertigt, die mit Hämatoxylin oder Methyleneblau nachgefärbt wurden. An den Stellen der Dehydrogenase-Aktivität bilden sich aus dem TTC durch Wasserstoffaufnahme rotgefärbte unlösliche Formazankristalle, welche für die Enzymaktivität bezeichnend sind. Es wurden in dieser Weise Blasenanteile aus 11 Fällen von Pemphigus, 6 Fällen von Dermatitis herpetiformis Duhring, 4 Kantharidinblasen und einem Fall von Epidermolysis bullosa h. untersucht. Bei der Durchmusterung der histologischen Präparate konnte ausnahmslos bei allen untersuchten Pemphigusfällen das Auftreten *einer starken Formazankristallbildung* (Fig. 1. u. 2.) beobachtet werden. Diese zeigte sich im Gebiete der Blase und in deren Umgebung in der Epidermis — insbesondere in den untersten Zellreihen derselben — und in etwas geringerer Masse auch in Blasengrund, in der oberen Koriumschicht; die Kristallbildung übertraf in mehreren Fällen die TTC-Reaktion des normalen Epithels.

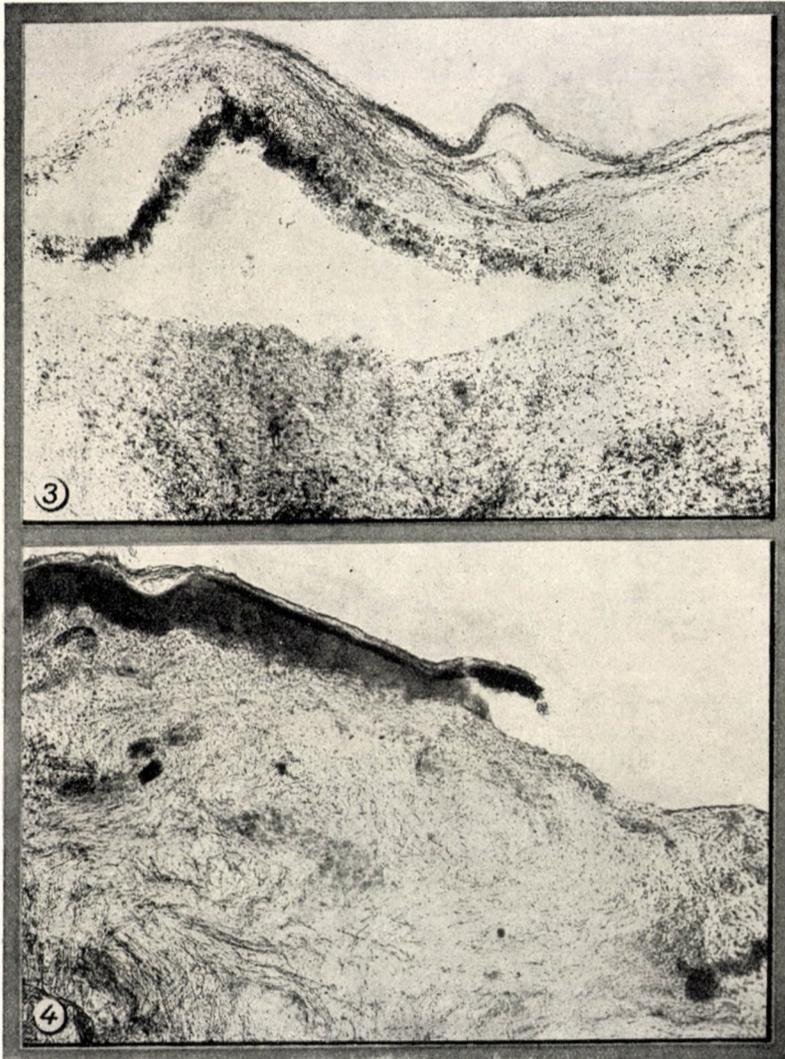
Demgegenüber war bei unter den 6 Fällen von Duhringscher Dermatitis, sowie bei Epidermolysis bullosa hereditaria, schliesslich bei 4 Fällen von Kantharidinblase eine Formazankristallbildung in den meisten Präparaten überhaupt nicht, in den übrigen lediglich in Spuren zu finden. (Fig. 3. 4. u. 5.) In einem einzigen, laut klinischen Verlauf und Symptomen als Dermatitis herpetiformis imponierenden Falle erhielten wir eine starke Formazanreaktion in der Umgebung der Blasen. Diese Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, dass bei den letztgenannten Prozessen — im Gegensatz zum Pemphigus — tatsächlich eine herabgesetzte Zellatmung vorhanden ist. Dieser Umstand ist geeignet, jene Blasenentstehungstheorie zu bekräftigen, in deren Mittelpunkt die Hemmung der Zellatmung steht. Dagegen besteht histochemisch sowohl in der Blasendecke, als auch in der Nachbarschaft der Pemphigusblase eine gesteigerte Dehydrogenase-Aktivität, welche diese des gesunden Epithels übertrifft. Dieser Umstand liefert jedoch einen Hinweis darauf, dass die Blasenbildung — namentlich in ihrer intraepidermalen Erscheinungsform — nicht allein auf Atmungshemmung beruht.

In Anbetracht der Tatsache, dass die histochemischen Verfahren des Enzymnachweises hauptsächlich in quantitativer Hinsicht mannigfache Fehlerquellen (Diffusion usw.) aufweisen, erweiterten wir die diesbezüglichen Forschungen durch die Anwendung des Thunbergschen Verfahrens: es wurden, mittels desselben bei 2 Fällen von *P. vulgaris*, bei einem Fall von *P. foliaceus*, bei einem von Duhringscher Dermatitis und einer Kantharidinblase Dehydrogenase-Aktivitäts-Bestimmungen in exzidierten Hautpartien des Blasengebietes ausgeführt. Wir legten flache Hautschnitte gleichen Gewichtes (0,10 g) in eine auf pH 7,3—7,4 gepufferte und auf 1:1000 verdünnte Methylenblaulösung. Zwecks Ausschliessung des Einflusses etwaiger äusserer Umstände führten wir bei allen pathologischen Fällen die Bestimmung zweimal durch. Wir haben jeder Versuchsreihe eine Kontrollserie aus der Untersuchung der Haut gesunder Individuen angeschlossen (siehe die Tafel). Die Ergebnisse dieser vier Serien von Experimenten bestätigten in den meisten Fällen die Resultate der histochemischen Untersuchungen. Anlässlich aller vier Untersuchungen erfolgte nämlich sowohl nach einer halben, wie auch nach einer Stunde eine äusserst starke Entfärbung in den Pemphiguschnitte enthaltenden Röhren. Die Stufe der Entfärbung erwies sich mässiger bei Dermatitis herpetiformis, und noch geringer bei den Kantharidinblasen. In den gesunde Hautschnitte enthaltenden Röhren aller vier Versuchsserien wies die Entfärbung des Farbstoffes im Vergleiche zu jener bei kranken Integumenten den geringsten Grad auf. Ja der Entfärbungseffekt selbst des der Kantharidinblase entstammenden Hautanteils zeigte noch einen etwas höheren Grad als jener des Exzisionsstückes aus der unversehrten Haut des gesunden Kontrollindividuums. Am auffallendsten war aber der prompte und hochgradige Entfärbungseffekt bei der Pemphigushaut im Gegensatz zur aus anderen Krankheitsprozessen her-



*Fig. 1.* Pemphigus vulgaris. (Frau P.) Suprabasale Blasenbildung. Starke Formazankristallbildung in der Epidermis und im Kutisanteil des Blasengrundes

*Fig. 2.* Pemphigus foliaceus. (Frau D.) T.T.C.-Reaktion, Formazankristalle in der Epidermis und in der Oberschicht der Lederhaut



*Fig. 3.* Dermatitis hepetiformis Duhring. Rand der Epidermolyse. Mässige Formazanbildung in der Blasenwand

*Fig. 4.* Rand einer kantharidinbedingten Blase. Formazankristalle sind weder am Blasengrund noch in den Randepithelresiduen zu sichten

stammenden Haut, gleichweise auch zu derjenigen des Gesunden. In dieser Beziehung waren die mittels des histochemischen TTC-Verfahrens erzielten Resultate in gänzlicher Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Thunberg-Verfahrens. Eine Differenz trat nur bei der Untersuchung von Schnitten aus der Kantharidinblase hervor, sofern als die Formazankristallbildung beim TTC-Verfahren kaum, oder überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte, hingegen der Methylenblauentfärbungseffekt der Kantharidinblasenpräparate demjenigen der Haut des gesunden gleichzusetzen war.

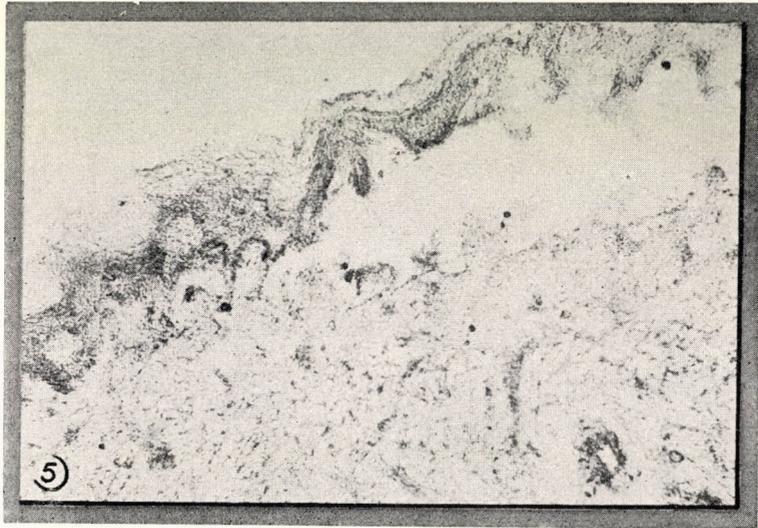


Fig. 5. Epidermolysis bullosa hereditaria. T.T.C.-Reaktion. Formazankristalle sind in keiner einzigen Hautschicht zu beobachten

### Besprechung

Die älteren Theorien betreffs des Pathomechanismus der Blasenbildung hatten einerseits Druckschwankungen und Variationen der Permeabilität in den Lymph- und Blutkapillaren, andererseits Epithelentartungen verschiedener Genese [7] angeschuldigt; in neueren Arbeiten (1,2) wird demgegenüber die Hemmung der Zellatmung als das grundlegende Moment bei der Blasenbildung hervorgehoben. Dies muss in erster Reihe darauf zurückgeführt werden, dass in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Autoren sich mit der atmungslähmenden Wirkung des Senfgases befasst hat. Unsere einschlägigen Forschungen welche die Pemphigusblase zum Gegenstand hatten, scheinen darauf hinzudeuten, dass auch noch andere Faktoren bei der Blasenbildung eine Rolle spielen können. Die durch Sympatholytika, Azetylcholin, Prostigmin, usw. auf die Blasenbildung entfaltete Wirkung spricht dafür, dass auch nervöse Einflüsse bei der

Bildung von Hautblasen mitzuspielen vermögen: es liegt auch eine diesbezügliche Kasuistik vor (J. MITCHELL). Der Entstehungsmechanismus der Herpes- und der Zoosterblasen ist ebenfalls zur Zeit noch ungeklärt.

Tafel I.

Zellatmungsbestimmungen nach Thunberg

Nummer der Versuchserie	Name der Patienten	Diagnose	Grad der Entfärbung
1.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	Frau K.	Dermatitis h. Duhring	++
	Frau F.	Pemphigus vulgaris	+++
2.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum,	+
	N. J.	Kanthalidinblase	++
	R. A.	Pemphigus vulgaris	+++
	Frau D.	Pemphigus foliaceus	+++
3.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	Frau F.	Pemphigus vulgaris	+++
	Frau K.	Pemphigus vulgaris (!)	+++
4.	N. J.	Gesundes Kontrollindividuum	+
	R. A.	Pemphigus vulgaris	++
	Frau D.	Pemphigus foliaceus	+++

+ Abblassung leichten Grades (intensives Blau)  
 ++ Abblassung stärkeren Grades (hellblau)  
 +++ Entfärbung (blasses Blau)

Zusammenfassung

Aus den Resultaten unseren Dehydrogenase-Aktivitätsbestimmungen, die histochemisch mittels der Tetrazoliumchloridreaktion und biochemisch mittels des Thunbergschen Verfahrens ausgeführt worden waren, scheint die Tatsache hervorzugehen, dass in der Blasendecke und der Nachbarschaft der Pemphigusblase eine gesteigerte Dehydrogenase-Aktivität vorhanden ist, im Gegensatz zu derjenigen der unversehrten Haut. Hieraus wird der Schluss gezogen, dass die Hemmung der Zellatmung keinen ausschliesslichen Faktor im Mechanismus der Hautblasenbildung darstellen kann, ja dass Blasen auch bei gesteigerter Zellatmung entstehen können. Künftige Forschungen sind dazu berufen, über die sonstigen pathologischen Faktoren der vesikatorischen Wirkung Klarheit zu schaffen.

LITERATUR

1. STÜTTGEN, G.: (1954) Zur Histogenese von Hautblasen beim Menschen in vergleichender Betrachtungsweise bei Dermatosen und im Experiment. Arch. Derm. Syph. **198**, 75. — 2. VAMOS, L.—VÉRTES, F. u. RÁCZ, S.: (1949) Zum Mechanismus der Blasenbildung. Dermatologica **99**, 378. — 3. RAJKA, O.: (1953) Über die Beeinflussung der Kapillarpermeabilität der menschlichen Haut. Acta Physiol. **4**, 33. — 4. STÜTTGEN: (1952) Diskussion zu Spier und Schissen: Zur Histologie der Jodüberempfindlichkeit bei D. h. D. Zbl. Haut. Geschlkr. **78**,

405. — 5. SZODORAY, L. und SÓVÁRI, É.: (1953) Szöveti dehydrogenáz vizsgálatok bőrbetegségekben (Untersuchungen über Gewebsdehydrogenase bei Dermatosen). Kísérl. Orvostud. 5, 348. (Ungarisch). — 6. MITCHELL, J.: (1955) Encephalomyelitis accompanied by large bullous lesions on dorsal surfaces of the hands. Arch. Derm. 31, 741. — 7. SZATHMÁRY, S.: (1925) A bőr hólyagjainak képződési mechanizmusa. Bőrkórtani tanulmányok I. Dunántúli Egyetemi Nyomda, Pécs. (Über den Bildungsmechanismus von Hautblasen. Studien zur Hautpathologie I.)

### О ВЗАИМОСВЯЗЯХ МЕЖДУ ОБРАЗОВАНИЕМ ПУЗЫРЕЙ И ДЫХАНИЕМ КЛЕТОК

Л. СОДОРАИ, К. ТУЗА, А. ШЕЛЕНЬИ и А. КОЧИШ

Исходя из данных ряда новых сообщений авторы исследовали взаимосвязь между активностью дегидрогеназы тканей и образованием пузырей. Современные авторы рассматривают основой образования пузырей уменьшение клеточного дыхания. Результаты гистохимического определения тетразолиумхлоридом или биохимического определения методикой Тунберга дегидрогеназной активности указывают на то, что в стенках внутрикожного (главным образом пемфигусного) пузыря и в его окрестности проявляется повышенная дегидрогеназная активность, по сравнению с дегидрогеназной активностью неповрежденной кожи. Из такого поведения можно сделать то заключение, что при образовании пузырей задержку дыхания нельзя рассматривать единственным фактором. По данным исследований отдельных авторов, фармакологические средства, влияющие на нервную систему также оказывают действие на образование пузырей.

### SUR LE RAPPORT ENTRE LA FORMATION DE VÉSICULES ET LA RESPIRATION CELLULAIRE

L. SZODORAY, K. TUZA, A. SELÉNYI et A. KOCSIS

Tenant compte d'un certain nombre de travaux récents, les auteurs étudièrent la question de l'interrelation entre l'activité de déhydrogénase tissulaire et la formation de vésicules. Dernièrement plusieurs chercheurs sont venus à ramener la formation de vésicules à une diminution de la respiration cellulaire. Les résultats obtenus par les auteurs au moyen des déterminations de l'activité de déhydrogénase à l'aide de la réaction histochemique au chlorure de tétrazolium et grâce au procédé de Thunberg paraissent indiquer qu'il existe au niveau des bulles intra-épidermiques (particulièrement celles du pemphigus), dans les parois de la bulle et dans le voisinage de celle-ci, une augmentation de l'activité de déhydrogénase par rapport au degré de cette activité au niveau de la peau indemne. Ce comportement autorise la conclusion selon la quelle l'inhibition de la respiration cellulaire ne saurait jouer un rôle déterminant dans la formation des vésicules. Les résultats des recherches de quelques auteurs permettent de soutenir l'hypothèse selon la quelle ces agents spécifiques agissant sur le système nerveux sont également doués d'une action sur la formation des vésicules.

Prof. Lajos SZODORAY  
Dr. Klára TUZA  
Dr. Antal SELÉNYI  
Dr. András KOCSIS

Debrecen, 12. Bőrklinika, Ungarn