



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Bedeutung des nicht-neuronalen cholinergen Systems der Haut für
die Pathogenese der Psoriasis**

Autor: Wilhelm Dyck
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. H. Kurzen

Die Psoriasis guttata kann im Gegensatz zur chronisch-stationären Psoriasis durch Atropin-Tabletten zum Abheilen gebracht werden. In Läsionen der akuten Psoriasis ist im Gegensatz zu chronisch-stationären Psoriasis die Anzahl der Mastzellen erhöht. Mastzellen werden durch Acetylcholin (ACh) aktiviert und die Histaminausschüttung aus Mastzellen kann durch Atropin blockiert werden. Ziel dieser Studie war es deshalb herauszufinden, welche Acetylcholinrezeptoren (AChR) sich auf den Mastzellen der akuten Psoriasis befinden und ob Mastzellen auch Quelle von ACh sein können. Wir wollten auch klären, ob Veränderungen der epidermalen AChR in Läsionen der Psoriasis guttata vorhanden sind und als Ziele für zukünftige Therapiestrategien in Frage kommen.

An biologischem Material standen uns Hautstanzen jeweils einer läsionalen und nicht-läsionalen Stelle von 10 Patienten mit Psoriasis guttata und eine HMC-1-Zelllinie zur Verfügung. Zu den Methoden zählten neben der Zellkultur, auch HE- und Toulidinblaufärbung, Zytospin, Gefrierschnitttechnik, Immunfluoreszenz (IF), cDNA-Synthese, die Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) und die Elektrophorese.

In der läsionalen Haut der Psoriasis guttata konnten wir erstmals eine Verschiebung der ACh-Synthese und der AChR-Expression von basal nach suprabasal zeigen. Davon waren vor allem die Untereinheiten $\alpha 3$, $\alpha 9$ und die M_3 - und M_5 -mAChR betroffen. Die Expression der Untereinheiten $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\alpha 10$ und $\beta 2$ war nur mäßig nach suprabasal verschoben. Weiter fanden wir in läsionaler Haut mittels Toulidinblaufärbung und Immunfluoreszenz eine erhöhte Mastzellanzahl gegenüber nicht-läsionaler Haut desselben Patienten. In diesen konnten wir verschiedene nAChR und mAChR nachweisen, nämlich die nAChR Untereinheiten $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 2$, $\beta 4$, sowie die M_1 -, M_3 -, M_4 - und M_5 -mAChR. Die $\alpha 7$ -nAChR und die M_2 -mAChR konnten auf Mastzellen der Haut nicht eindeutig nachgewiesen werden. Wir konnten zeigen, dass Mastzellen selbst nicht in der Lage sind, ACh zu bilden, da diesen die Cholinacetyltransferase fehlt. Während einige AChR nur durch ACh stimuliert werden, trifft das bei dem M_3 -mAChR und dem $\alpha 9$ -nAChR auch für Cholin zu. Damit ist prinzipiell auch eine endokrine cholinerge Stimulation der Mastzellen über größere Entfernungen möglich. Sie sind damit klassische Targets einer parakrinen oder endokrinen Stimulation. Durch die von uns in Mastzellen nachgewiesene Acetylcholinesterase entgehen diese hierbei einer Dauerstimulation.

Unsere Ergebnisse liefern eine Erklärung dafür, weshalb die Behandlung der Psoriasis guttata mit Atropin erfolgreich sein konnte. Die Hemmung der Mastzelldegranulation durch Blockieren von AChR unterbindet die Einleitung einer neurogenen Entzündung und damit die ersten Schritte der psoriatischen Entzündungskaskade. Entscheidend können hierbei die $\alpha 9$ -nAChR, $\alpha 9/\alpha 10$ -nAChR, $\alpha 3^*$ -nAChR, M_3 -mAChR und M_5 -mAChR beteiligt sein. Diese Erkenntnisse könnten auch bei anderen Erkrankungen mit Mastzellbeteiligung eine wichtige Rolle spielen. Die Wirkung des nicht-neuronalen cholinergen Systems ist dabei sehr komplex, da neben den Mastzellen weitere Entzündungszellen wie Lymphozyten und neutrophile Granulozyten, die ebenfalls über AChR verfügen, beteiligt sein können.