

## V. Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis (Neurodermitis) ist eine Dispositionskrankheit, die als additive Polygenie bezeichnet wird. Dabei wird die Disposition als Summe aller in eine gleiche Richtung weisenden Gene angenommen. Sobald ein von Umweltfaktoren abhängiger und individuell variabler Schwellenwert überschritten wird, schlägt die Disposition in Krankheit um. Es sind verschiedenste Merkmale gefunden worden, die es erlauben, Menschen mit atopischer Dermatitis in verschiedene Kollektive einzuteilen. Dagegen gelingt es nur selten, verschiedene Ergebnisse ein und demselben Kollektiv zuzuordnen.

In der vorliegenden Arbeit wurden humane Keratinozyten von Probanden mit gesunder Haut und mit atopischer Dermatitis untersucht. Histologische Befunde zeigen zwar, daß alle Hautschichten auch bei Menschen mit atopischer Dermatitis strukturiert angeordnet sind, jedoch haben diese eine 8fache Dicke im Vergleich zu gesunder Haut. Herausragend ist vor allem hier die Epidermis, deren überdimensionale Papillen extrem weit in die Dermis hineinragen und stark verbreitert, in ihrer Fläche vorliegen. Die atopische Haut kompensiert hierüber den gestörten Stoffwechsel zur Dermis. Zusätzlich wird durch eine verbreiterte Epidermis der bereits fortgeschrittenen Austrocknung der atopischen Haut entgegengewirkt. Auch ist der Exprimierungsbereich der untersuchten Proteine völlig ungeordnet. Das Fehlen von Filaggrin deutet auf eine gestörte Ausdifferenzierung der Keratinozyten hin. Die Differenzierung wird durch den Signaltransduktionsweg über die JNK/SAP-Kinase gefördert. Keratinozyten weisen mit zunehmender Differenzierung und Involukrinexpression auch eine Erhöhung der Aktivität der JNK/SAP-Kinase auf. Ein weiterer wichtiger Signaltransduktionsweg in dieser Betrachtung führt über die MAP-Kinasen Erk1 und Erk2. Dieser zu JNK/SAPK komplementäre Signalweg fördert die Proliferation und die Zellteilung. In vitro-Versuche an Keratinozyten haben in dieser Arbeit nachgewiesen, daß die Aktivität hier im Gegensatz zu der Aktivität von SAPK/JNK mit zunehmender Differenzierung parallel abnimmt. Die soeben erwähnten in vitro-Versuche wurden an gesunden Keratinozyten vorgenommen. Bei einem Vergleich zwischen gesunden und atopischen Keratinozyten konnte die ex vivo-Methode der Saugblasengewinnung angewandt werden, die es erlaubt einen näheren Bezug zum in vivo-Status zu erlangen. Diese ex vivo-Untersuchungen wurden parallel an gesunden und atopischen Probanden durchgeführt.

Die Untersuchung der exprimierten Involukrinkonzentration zeigte innerhalb des gesunden Kollektives keine einheitlichen Ergebnisse. Eine hohe Expression wiesen 58% der Probanden auf, wohingegen 42% eine geringere Expression an Involukrin hatten. Auch die Probanden mit atopischer Dermatitis differierten innerhalb des Kollektives. Ebenfalls 55% zeigten einen hohen Differenzierungsgrad, 22,5% eine geringere und 22,5% keinerlei Involukrinexpression. Somit ist das Ergebnis dieser Untersuchung uneinheitlich innerhalb der Kollektive.

Desweiteren wurde die Aktivität der JNK/SAP-Kinase ermittelt. Im Kollektiv der gesunden Spender ließen sich bei 40% eine hohe, 20% eine geringe und 40% gar keine Aktivität nachweisen. Die atopischen Probanden zeigten auch hier ein uneinheitliches Ergebnis. 33% haben eine hohe, 64% keine Aktivität der Kinase. Auch hier lassen sich die Kollektive nicht direkt manifestieren. Ganz im Gegensatz dazu steht das Ergebnis der Aktivitätsuntersuchungen der MAP-Kinasen Erk1 und Erk2. Während die gesunden Probanden zu 100% keine Aktivität in den Keratinozyten zeigten, ist das Ergebnis der Atopiker eindeutig zuzuordnen. 78% der Atopiker wiesen eine Aktivität der Erk1-Kinase und 33% eine Aktivität der Erk2-Kinase auf. Anders als bei gesunden Probanden wird hieran deutlich, daß die Phosphorylierung der Erk1- und Erk2-Kinasen, in diesem Stadium der Keratinozyten stark erhöht ist.

Somit scheint die Differenzierung der atopischen Keratinozyten im Vergleich zu gesunden Keratinozyten nicht zufriedenstellend ausgeprägt. Dieser Effekt ist verbunden mit einer erniedrigten Aktivität an JNK/SAPK und einer erhöhten Aktivität an Erk1 und Erk2. Beide Kinasen sind essentiell für die Signaltransduktion von Keratinozyten und deren Differenzierung bzw. Proliferation. Während normale Keratinozyten differenzieren, erreichen Atopiker durch unkontrollierte Aktivität verschiedener Kinasen die Differenzierung zu spät. Die Keratinozyten proliferieren stetig, was eine verdickte Epidermis und einen gestörten Stoffwechsel der atopischen Haut zur Folge hat, welche in den histologischen Befunden eindeutig belegt wurde. Alle erhaltenen Ergebnisse sprechen für eine Funktionsstörung der atopischen Haut, welche parallel mit einer Differenzierungsstörung einhergeht.

## VI. Summary

Atopic Dermatitis is a chronically relapsing inflammatory skin disease. Together with allergic rhinitis or asthma the atopic dermatitis builds up the concept of the circle of atopic diseases. Because AD has no pathogenic skin lesions or unique laboratory parameters, the diagnosis is based on the presents of major and minor clinical features.

Histology results of this thesis show that the morphology of the atopic skin is different to the healthy skin. All layers of the atopic skin are 8times thicker, their papules are much deeper inside the dermis and the whole epidermis appears very thick. It shows also the existence of all investigated proteins in a much more confused order compared to normal skin. In particular the differentiation proteins show a very disordered existence in the epidermis of atopic dermatitis patients.

The signaltransduction pathway for the differentiation of the human keratinocytes could be summarised in two significant pathways. One is related to the Stress-activated-protein-kinase (JNK), which induces the differentiation of the cell. The other is the complementary pathway, which follows the signal by the Mitogen-activated Proteinkinase (Erk1, Erk2). This pathway does promote the proliferation of the cell.

Those two pathways in the signaltransduction of keratinocytes were analysed by studying the activity of the two enzymes SAPK/JNK and MAPK. Keratinocytes were isolated from suction blister epidermis of healthy and atopic dermatitis donators. A direct lack of involucrin as a Differentiation marker is not found. It also shows that SAPK/JNK does not have a mayor difference compared to healthy cells. But MAPK which belongs to the proliferation pathway of the cell is hyperactive in comparison to normal skin cells. The hyperactivity of the MAP-Kinase is a possible reason for the thickness of the skin, the not complete differentiation, and the metabolic dysfunction of the keratinocytes of the atopic Dermatitis.