

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
12. Jg. 1974, S. 93–97

Biochemische Stigmata menschlicher Hautoberfläche im Alter

Von E. Schwarz

Hautklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 18. Oktober 1973)

Altersveränderungen der oberflächlichen Hornschicht wurden hinsichtlich des Gehaltes und der Zusammensetzung der freien Aminosäuren, von Harnstoff, Ammoniak, Urocanin-, Pyrrolidoncarbon- und Milchsäure untersucht. Signifikante Vermehrungen fanden sich im Mittel für die freien Aminosäuren insgesamt, für Glycin, α -Alanin und Valin sowie Verminderungen für Threonin, Glutaminsäure, Histidin, Citrullin, Harnstoff und Milchsäure. Die auffällige Minderung der beiden letztgenannten Substanzen ist offenbar auf reduzierte Schweißbildung im Alter zurückzuführen. Die mögliche Bedeutung der Befunde für das Oberflächen-Milieu der Altershaut wird diskutiert.

Biochemical stigmas of human skin surface in old age

Age-dependent changes in the superficial horny layer of human skin were investigated with respect to the quantity and type of free amino acids, and the quantities of urea, ammonia, urocanic-, pyrrolidone carboxylic acid and lactic acid. Significant increases were found for the total free amino acids, for glycine, α -alanine and valine, as well as decreases for threonine, glutamic acid, histidine, citrulline, urea and lactic acid. The striking diminution of the two last substances is apparently due to reduced sweating in the old. The possible significance of these results for the behaviour of the skin surface, in old age is discussed.

Die wasserlöslichen, kleinmolekularen Verbindungen der Hornschicht (das „Wasserlösliche“) (1–10) sind wesentlich für Schutzfunktionen der Haut gegenüber der Umwelt verantwortlich, die durch Begriffe wie Säuremantel (11, 12), Pufferkapazität (13, 14), Hygroskopizität (5, 6, 15) und Bactericidie (16, 17) charakterisiert sind. Zivilisationsschäden der Haut beruhen nicht selten auf Auslaugung des Wasserlöslichen.

Als Quelle des Wasserlöslichen sind einmal Schweißrückstände (etwa 10–30% (5)), vor allem aber die epidermalen Keratinisationsprozesse anzusehen.

Die vielfältigen Ausprägungen epithelialer Zellverhornung (Haare, Nägel usw.) umfassen in der Epidermis nicht nur die Bildung besonderer Strukturen (z. B. Hornzellmembranen, Keratohyalin) und spezieller (Sklero-) Proteine (z. B. Tonofibrillen, „Matrix“-Protein), die dem Keratin-Begriff im klassischen Sinn (18) nicht entsprechen, sondern auch die Destruktion von Zellstrukturen wie Zellkernen und -organellen sowie den Um- und/oder Abbau von Zellproteinen (19).

Autoradiographisch lassen sich zwei Schwerpunkte der Proteinsynthesen zeigen, wobei die einzelnen Aminosäuren mit unterschiedlicher Präferenz inkorporiert werden: Leu, Phe, Val, Lys und Met im Stratum basale und Gly, Ser, His, Arg und Cys im Stratum granulosum (20, 21). Aus der Epidermis wurden Proteine isoliert, in denen jeweils meist eine Aminosäure prävalierte: ein Gly-reiches Protein (22), ein His-Protein (22, 23), ein Cys-Protein (24, 25), ein Tyr-Protein (26) und ein Ser-reiches Protein (27). Für

die Hornzellmembranen ist der Pro-Reichtum herausgestellt worden (28, 29). Aus alkali-löslichen Proteinen (30) lassen sich anscheinend leicht Peptide freisetzen, die zu etwa 50% aus Ser und Gly bestehen.

Als Überbleibsel („Fossilien“ (7, 8)) der Keratinisation gestatten die freien Aminosäuren und zugehörige Verbindungen gewisse Rückschlüsse auf Vorgänge derselben resp. ihre Störungen. Pathologische Verhornungsprodukte wie Psoriasis- (31) und Ichthyosisschuppen sowie Callus (32) ließen typische Abweichungen gegenüber der charakteristischen Zusammensetzung des Wasserlöslichen normaler Hornschicht erkennen. Auch in der Hornschicht klinisch unauffälliger Haut bei Neurodermitis (33) und mikrobiellem Ekzem (34) waren Differenzen zu finden, nicht eindeutig dagegen in unbeefallener Psoriatiker-Haut (35).

Als altersbedingte Veränderungen des Wasserlöslichen wurden Verminderung von Harnstoff und Glu bzw. Vermehrung von Val und Urocaninsäure gefunden (36).

Eine Erweiterung der Analysenreihe und zusätzliche Bestimmung anderer Substanzen des Wasserlöslichen wie Lactat und Pyrrolidoncarbonsäure sowie Prüfung von Korrelationen verschiedener Komponenten des Wasserlöslichen sollten zu Fragen ihrer Herkunft und der Natur der Veränderungen Aufschluß geben.

Methodik

Als Analysengut diente die abschabbare Hornschicht des Rückens von 30 mehr als 70 Jahre alten Hautgesunden eines

Hospitals¹⁾ sowie von 24 unter 45jährigen als Kontrolle. Vollbäder lagen mindestens 2 Tage zurück.

Die wäßrigen Extrakte der Hornschicht-Schabssel („Wasserlösliches“) wurden nach Extraktion mit reichlich Petroläther (Siedepunkt 50–70° C) während 48 h am Soxhlet, zweimaliger Elution mit dest. Wasser im Verhältnis 1:25 (g/ml) und Zentrifugation bei 3000 g für 15 min gewonnen. Aufbewahrung bei –20° C.

Aminosäuren, Ammoniak und Harnstoff wurden mit einem automatischen Aminosäuren-Analysator²⁾ im Einsäulenverfahren nach l. c. (37) bestimmt.

Säulenmaß: 54 · 0,9 cm, Harz: Aminex A 6³⁾

Puffer: Natrium-Citrat pH 3,25–4,52 (Na⁺ 0,2–0,8 mol/l)

Durchlaufgeschwindigkeit: 80 ml Puffer/h + 30 ml Ninhydrin/h
Temperatur: 30°, 50° und 60° C.

Das Säuleneluat wurde nach Ninhydrin-Färbung bei 570 und 440 nm gemessen. Als innerer Standard diente Norleucin.

Pyrrolidoncarbonsäure wurde nach quantitativer Hydrolyse zu Glutaminsäure mit HCl (Endkonzentration 2 mol/l) in einer geschlossenen Ampulle unter Stickstoff 2 h bei 100° C aus dem Zuwachs an Glutaminsäure bei Aminosäure-Analyse ermittelt.

Urocaninsäure wurde mittels Isotopen-Verdünnungs-Analyse (38) und Fotometrie (E₂₆₈ (0,1 mol/l HCl)) wie früher beschrieben (39) bestimmt.

Die Lactat-Bestimmung erfolgte nach l. c. (40) mit Lactat-Dehydrogenase⁴⁾ anhand der NADH-Bildung (E₃₄₀).

Statistische Prüfungen wurden nach l. c. (41) durchgeführt.

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Summe der freien Aminosäuren, bezogen auf Hornschicht-Schabssel-Frischgewicht, sowie die Werte der einzelnen Aminosäuren, von Urea, Ammoniak, Urocaninsäure, Pyrrolidoncarbonsäure und Lactat beider Altersgruppen in mol/100 mol Aminosäuren angegeben. Die drei letztgenannten Substanzen konnten nicht bei allen Probanden bestimmt werden. Unter der Rubrik X sind unbekannte Ninhydrin-Peaks zusammengefaßt worden, die mengenmäßig nicht ins Gewicht fallen (< 1,0 mol %) und bei denen wegen der Heterogenität die Angabe einer Standardabweichung entfiel.

In der Altersgruppe fand sich eine signifikante Vermehrung der freien Aminosäuren insgesamt ($p < 0,01$), von Gly, Val ($p < 0,01$) und Ala ($p < 0,05$) sowie eine Verminderung von Thr, Glu, His, Urea, Lactat ($p < 0,01$) und Citrullin ($p < 0,05$). Die Vermehrung von Urocaninsäure im Alters-Wasserlöslichen erwies sich entgegen früheren Befunden (36), möglicherweise wegen der größeren Streuwerte besonders beim Kontroll-Kollektiv, als nicht signifikant.

In der Tabelle 2 sind Korrelationskoeffizienten und Bestimmtheitsmaße (in Prozent) für mehrere Wasserlöslichen-Komponenten angegeben. Strenge Korrelationen ($2\alpha < 0,05$) in beiden Altersgruppen lagen für Urea/Lactat, Val/Leu und His/Urocaninsäure vor, lediglich

Tab. 1. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern, % von \bar{x}) der freien Aminosäuren, von Urea, Ammoniak, Urocaninsäure, Pyrrolidoncarbonsäure und Lactat wäßriger Extrakte abschabbarer Hornschicht alter und junger Hautgesunder.

Durchschnittsalter	85 J.	(71–104)	28. J.	(17–45)
N	30		24	
Freie Aminosäuren [$\mu\text{mol/g}$ Frischgewicht]	808,3	(87,42)	383,9	(46,27)
Tau [mol/100 mol Aminosäuren]	0,07	(29,40)	0,35	(315,86)
Asp	3,57	(94,08)	4,38	(37,30)
Thr	5,75	(29,76)	7,05	(22,40)
Ser	28,11	(17,57)	26,69	(8,45)
Glu	1,57	(36,61)	2,58	(45,42)
Pro	2,22	(39,07)	1,84	(40,15)
Cit	9,42	(28,17)	11,75	(34,02)
Gly	15,07	(23,06)	12,95	(9,66)
Ala	10,50	(23,43)	9,01	(17,72)
Val	2,92	(21,16)	2,34	(24,90)
Ile	1,32	(60,86)	1,18	(23,00)
Leu	1,61	(63,81)	1,58	(32,88)
Tyr	2,73	(63,55)	2,71	(50,59)
Phe	1,61	(64,98)	1,68	(62,92)
Orn	3,89	(90,26)	3,01	(61,36)
Lys	1,82	(34,00)	1,64	(26,14)
His	5,02	(28,45)	5,99	(19,82)
Arg	2,21	(86,98)	2,87	(54,35)
X	0,51		0,96	
Urea	6,95	(88,61)	40,24	(85,72)
NH ₃	6,45	(75,83)	7,89	(68,27)
Urocaninsäure ^{a)}	6,17	(53,46)	5,20	(75,00)
Pyrrolidoncarbonsäure	19,02	(41,13)	19,56	(25,04)
Lactat ^{b)}	9,92	(95,68)	99,46	(151,93)

a) N = 24 (alt); N = 18 (jung)

b) N = 13 (alt); N = 12 (jung)

in der Altersgruppe für Orn/Cit, Arg/Urea und Leu/Lys sowie lediglich in der Kontrollgruppe für Aminosäuren/Lactat, Aminosäuren/Urea, Asp/Arg, Gly/Ala und Gly/Ser.

Diskussion

Die beobachtete Vermehrung der freien Aminosäuren insgesamt in der Hornschicht der Altershaut steht zwar in Einklang mit früheren Befunden anderer Autoren (42), doch sollten wegen der Abhängigkeit dieser Größe von der zurückliegenden Zeit des letzten Bades (43) auch die besonderen Lebensbedingungen der Altersgruppe in einem Hospital in Betracht gezogen werden.

Der Rückgang der Talgproduktion im Alter infolge reduzierter Testosteron-Bildung führt naturgemäß auch zu einer relativen Vermehrung des Wasserlöslichen, bezogen auf Hornschicht-Schabssel-Frischgewicht, und damit der freien Aminosäuren. Andererseits müßte der Talgverlust an der Hautoberfläche alter Leute der leichteren Auslaugbarkeit des Wasserlöslichen durch Waschmaßnahmen Vorschub leisten.

Der Gehalt an freien Aminosäuren in normaler Hornschicht (Schabssel) wird von anderen Untersuchern mit

¹⁾ Krankenhaus Am Mariendorfer Weg, Berlin, Abt. für Chronisch Kranke (Chefarzt: Prof. Dr. H. Zapfe)

²⁾ BC 200, BIO CAL GmbH, München

³⁾ BIO-RAD-Laboratories München

⁴⁾ Biochemica-Test-Combination Nr. 159 72, Boehringer, Mannheim

Tab. 2. Korrelationskoeffizient (r) und Bestimmtheitsmaß (r^2) verschiedener Komponenten des „Wasserlöslichen“ der beiden Altersgruppen UCS = Urocaninsäure, PCS = Pyrrolidoncarbonsäure

Lfd. Nr.	X/Y	Altersgruppe			Kontrollgruppe		
		N	r	$r^2 \times 100$	N	r	$r^2 \times 100$
1	Aminosäuren/Lactat	13	- 0,4678	21,88	12	- 0,7522) ^o	56,58
2	Aminosäuren/Urea	30	- 0,2660	7,08	24	- 0,5009) ⁺⁺	25,09
3	Urea/Lactat	13	+ 0,8941) ^{oo}	79,94	12	+ 0,6995) ⁺⁺	48,93
4	Asp/Arg	30	- 0,1504	2,26	24	- 0,5325) ^o	28,36
5	Asp/Cit	30	+ 0,0808	0,65	24	- 0,2664	7,10
6	Arg/Cit	30	- 0,2802	7,85	24	+ 0,0997	0,99
7	Orn/Cit	30	- 0,5157) ^o	26,59	24	- 0,2037	4,15
8	Orn/Arg	30	- 0,3152) ⁺	9,94	24	- 0,2717	7,38
9	Arg/Urea	30	- 0,3867) ⁺⁺	14,95	24	+ 0,2752	7,57
10	Val/Leu	30	+ 0,5862) ^{oo}	34,36	24	+ 0,5528) ^o	30,56
11	Val/Lys	30	+ 0,1376	1,89	24	- 0,1361	1,85
12	Leu/Lys	30	+ 0,3726) ⁺⁺	13,88	24	+ 0,2387	5,70
13	Gly/Ala	30	+ 0,0800	0,64	24	+ 0,4784) ⁺⁺	22,89
14	Gly/Ser	30	+ 0,2480	6,15	24	+ 0,5267) ^o	27,74
15	Gly/Thr	30	- 0,0279	0,08	24	- 0,2683	7,20
16	Thr/Ser	30	- 0,1213	1,47	24	- 0,3254	10,59
17	His/UCS	24	- 0,4161) ⁺⁺	17,31	18	- 0,6749) ^o	45,55
18	PCS/Glu	13	+ 0,0018	0,0	12	- 0,1278	1,63
19	PCS/Pro	13	+ 0,4133	17,08	12	- 0,2755	7,59

⁺) Null-Hypothese von r zu verwerfen für $2\alpha = 0,1$; Freiheitsgrad = $N - 2$

⁺⁺)dto. für $2\alpha = 0,05$

^o)dto. für $2\alpha = 0,01$

^{oo})dto. für $2\alpha = 0,001$

etwa 900 (550–1300) $\mu\text{mol/g}$ Frischgewicht (5), für menschliche Gesamt-Epidermis mit $200 \pm 86 \mu\text{mol/g}$ (44) angegeben. Die Tatsache, daß die Werte für Hornschicht stets um das Doppelte und mehr höher liegen als für Epidermis weist darauf hin, daß das Gros der hier untersuchten Substanzen in ihrem verhornten Anteil liegt.

Die auffälligsten Unterschiede im Wasserlöslichen der beiden Altersgruppen fanden sich offensichtlich für Harnstoff und Lactat, die bei großen individuellen Schwankungen im Alter deutlich reduziert sind.

Lactat kann als ausschließlich sudorigener Bestandteil des Wasserlöslichen betrachtet werden, der nach dem Salinen-Prinzip in der Hautoberfläche abgelagert wird (5).

Für Harnstoff, zweifellos auch Schweißbestandteil (5, 45), ist die Frage nach einer zumindest partiell epidermogenen Herkunft nicht eindeutig entschieden, zumal die sog. epidermale Barriere, also die sicherlich nicht mit Schweiß kontaminierten tiefen Anteile der Hornschicht etwa den gleichen Gehalt aufweisen sollen wie die Peripherie (46). Die enge Korrelation zwischen Urea- und Lactat-Gehalt bei den vorgelegten Untersuchungen, die besonders in der Altersgruppe erkennbar war, (lfd. Nr. 3, Tab. 2) läßt aber wohl den Schluß zu, daß die Minderung von Harnstoff wie die von Lactat auf eine geringere Schweißsekretion im höheren Alter zurückzuführen ist.

In Sommer- resp. Wintermonaten von Hautgesunden gewonnenes Wasserlösliches (Handschuh-Eluat (5)) wies offensichtlich gemäß der jeweiligen Saison-bedingten Schweißrate in Bezug zum Aminosäuren-Gehalt relativ hohe resp. niedrige

Lactat-Werte auf. Ungeachtet der saisonalen Verschiedenheiten soll aber eine individuell enge Korrelation zwischen Aminosäuren- und Lactat-Gehalt vorgelegen haben, so daß in Analogie zum talgfördernden auch ein „Aminosäuren-fördernder“ Schweißeffekt erwogen wurde (5), der aber mit unseren Ergebnissen nicht in Einklang stünde (negative Korrelation: lfd. Nr.1, Tab. 2).

Wie aufgrund der engen Korrelation zwischen Lactat und Harnstoff zu erwarten war, fand sich bei unseren Untersuchungen gleichermaßen eine umgekehrte Proportionalität zwischen Aminosäuren- und Harnstoff-Gehalt des Wasserlöslichen (lfd. Nr. 2, Tab. 2), nicht signifikant allerdings bei der Altersgruppe, bei der der anscheinend hierfür verantwortliche sudorigene Urea-Anteil weniger ins Gewicht fiel.

Aus vergleichbaren Untersuchungen (5) an normalen Hornschicht-Schabsel lassen sich für Milchsäure resp. Harnstoff 46 resp. 23 mol/100 mol Aminosäuren errechnen, also jeweils etwa halb so große Werte wie die unserer Kontrollgruppe, obwohl die Relation Lactat: Urea $\sim 2:1$ ebenfalls erkennbar war. Die Reduktion der fraglichen Werte im höheren Alter wurde von (47) nicht beobachtet.

Die große Variationsbreite der Ergebnisse verschiedener Autoren unterstreicht eigentlich nur die vornehmlich sudorigene Natur von Lactat und Urea. Der Schwankungsbereich der Milchsäure-Konzentration im Schweiß beträgt beispielsweise bis 5,5–55,0 mmol/l (5). Hingegen lassen sicher epidermogene Substanzen wie die freien Aminosäuren meist gute Übereinstimmung erkennen. Der kalkulierte Wert für Serin aus (5), einer mengenmäßig im Wasserlöslichen prävalierenden Amino-

säure, entsprach z. B. mit 27,5 mol/100 mol Aminosäuren durchaus dem unserer Kontrollgruppe. Die Bedeutung eines erheblich reduzierten Lactat-Gehaltes an der Hautoberfläche für Funktionseinschränkungen im Alter sollte angesichts ihres Stellwertes für „Säuremantel“ und Hygroskopizität nicht unterschätzt werden, wenn auch das „pH-Problem der Hautoberfläche nicht von der isolierten Betrachtung eines einzelnen, noch so markanten Bestandteils wie etwa der Milchsäure her angegangen werden kann“ (5).

Keine Unterschiede zeigten sich bei den Untersuchungsgruppen hinsichtlich der anderen, wesentlich zum Anionen-Anteil (-Überschuß) des Wasserlöslichen beisteuernden Komponente, der Pyrrolidoncarbonsäure. Der von uns gefundene Gehalt von etwa 20 mol/100 mol Aminosäuren entspricht früheren vergleichbaren Ergebnissen anderer Autoren (5). Pyrrolidoncarbonsäure fand sich auch in der (Gesamt-) Epidermis des Menschen und mehrerer Säugetiere (44, 48). Unlängst konnte sie als anscheinend normaler Plasma-Bestandteil beim Menschen und Meerschweinchen in Konzentrationen von 0,22 bzw. 0,33 mmol/l nachgewiesen werden (49).

Pyrrolidoncarbonsäure wird in der Epidermis, offenbar fermentativ katalysiert (50), durch Dehydratation von Glutaminsäure (4) gebildet. Auch eine oxydative Entstehung aus Prolin wird erwogen (4). Eine umgekehrte Proportionalität zwischen Pyrrolidoncarbonsäure und den genannten Verbindungen, die auf ein Praecursor-Produkt-Verhältnis hätte schließen lassen, war nicht erkennbar (lfd. Nr. 18 u. 19, Tab. 2).

Wegen der offensichtlichen Autoregulation des „Säuremantels“ auch bei stark wechselnden Schweißraten wird dem Reservoir epidermogener saurer Valenzen in den tiefen Hornschichtlagen (Barriere) größeres Gewicht beigemessen (5). Als Substrat desselben dürfte neben Asparagin- und Glutaminsäure vor allem Pyrrolidoncarbonsäure gelten. In der Tat würde die Beobachtung, daß das aktuelle Oberflächen-pH der Altershaut trotz reduzierter Lactat-Werte eher zum Sauren tendiert (51), für die Priorität epidermogener Säure-Valenzen sprechen.

Pyrrolidoncarbonsäure dürfte an der Hautoberfläche zu über 95% als Pyrrolidonat vorliegen (5). Da die Salze stark hygroskopisch sind, scheint ihnen ähnlich wie Milchsäure für die normale Hautbeschaffenheit eine besondere Rolle zuzukommen.

Die gefundene Vermehrung von Gly, Ala und Val in der Alters-Hornschicht ist schwer zu deuten. Parallelen zu Befunden an pathologischen Verhornungsprodukten bestehen nicht.

Typisch für bestimmte Epidermis-Proteine ist ihr Gly-Reichtum mit bis 33,8 mol/100 mol Aminosäure (22), die anscheinend vorzugsweise in den oberen Zellagen der lebenden Epidermis, dem Strat. granulosum, gebildet werden und in der peripheren Hornschicht einer (zumindest partiellen) Auflösung unterworfen zum Pool der freien Aminosäuren des Wasserlöslichen beitragen.

Die Korrelation der Gly-Werte mit Ala und Ser (lfd. Nr. 13 u. 14, Tab. 2), die nur bei der Kontrollgruppe

zu eruieren war, ließe vermuten, daß diese Aminosäuren ebenfalls Komponenten der betreffenden Proteine sind. Ser weist in der Tat das gleiche Einbau-Maximum wie Gly auf (20, 21), für Ala ist es nicht bekannt. Die fehlende Korrelation der fraglichen Aminosäuren-Werte in der Alters-Hornschicht könnte demnach auf eine diesbezügliche Protein-Aberration hinweisen.

Die histoautoradiographisch feststellbare Übereinstimmung hinsichtlich von Inkorporierungs-Maxima zweier oder mehrerer Aminosäuren impliziert aber wohl nicht ohne weiteres eine Beteiligung am Aufbau gleicher Proteine oder gleicher Teilstücke derselben. Liegen jedoch gleichzeitig Korrelationen der fraglichen Aminosäuren-Werte im Wasserlöslichen vor, ist eine solche Deutung eher möglich, fehlende Korrelationen dürften aber kaum überraschen.

Val ist im Gegensatz zu den vorgenannten Aminosäuren als bevorzugter Baustein der im Strat. basale synthetisierten Proteine und demzufolge u. a. auch der Tonofibrillen (-filamente) anzusehen. Für Aminosäuren mit gleichem Einbau-Schwerpunkt wie etwa Leu ergab sich auch eine ziemlich strenge Korrelation in beiden untersuchten Gruppen (lfd. Nr. 10, Tab. 2), zu anderen wie etwa Lys nicht (lfd. Nr. 11, Tab. 2).

Die Verminderung von Thr, Glu, His und Cit in der Altershornschicht kann ebenfalls nicht eindeutig interpretiert werden.

Thr weist an sich unter den freien Aminosäuren normaler Hornschicht wie auch pathologischer Verhornungsprodukte relativ konstante Werte auf. Korrelationen zu Gly oder Ser ließen sich nicht feststellen (lfd. Nr. 15 u. 16, Tab. 2). Über eine besondere Rolle im Epidermis-Stoffwechsel ist nichts bekannt.

Glu ist ein mengenmäßig wenig ins Gewicht fallender Bestandteil des Wasserlöslichen. Auf vermutliche Beziehungen zum Pyrrolidoncarbonsäure-Gehalt wurde eingangs hingewiesen.

His ist im Gegensatz zum Befund bei Altershaut im Wasserlöslichen klinisch unauffälliger Haut von mikrobiellen Ekzematikern (34) und Neurodermitikern (33) gegenüber der Norm erhöht gefunden worden.

Als Quelle für His im Wasserlöslichen ist wohl der (partielle) Abbau verschiedener Epidermis-Proteine anzusehen. Ein His-reiches Protein (22, 23, 52) ist Komponente des Keratohyalins (53, 54) und mit der Bildung von Urocaninsäure verbunden (55). Fehlt Keratohyalin wie bei psoriatischer Parakeratose, fehlt auch Urocaninsäure (7, 10). Histidinaemie-Kranke sollen trotz vorhandenen Keratohyalins in der Epidermis keine Urocaninsäure aufweisen (56). Für ein Praecursor-Produkt-Verhältnis zwischen His und Urocaninsäure in der Epidermis (57) sprechen die negativen Korrelationskoeffizienten (lfd. Nr. 17, Tab. 2).

Cit ist ebenso wie in der Alters-Hornschicht im Wasserlöslichen verschiedener pathologischer Verhornungsprodukte wie Psoriasis-Schuppen (31) und Callus (32) aber auch der palmo-plantaren Hornschicht (9) vermindert gefunden worden, anscheinend bevorzugt bei „kompakten“ Verhornungstypen mit verzögerter Abstoßung der Hornzellen.

Cit ist ungewöhnlicher Protein-Bestandteil der inneren Wurzelscheiden und Medullae von Haaren bzw. Äquivalenten (58, 59) und anscheinend auch der Epidermis (60), offenbar vor-

wiegend in keratinisierenden Geweben, die im Gegensatz etwa zu Haaren oder Nägeln einer späteren Auflösung unterliegen. Cit auch als Metabolit des Harnstoff-Zyklus zu betrachten, ist naheliegend, doch wird die Funktion desselben in der Epidermis bestritten (61). Der histochemische Nachweis von Arginase

(62, 63) zeigt auffällige Übereinstimmung mit der Lokalisation Cit-haltiger Proteine.

Negative Korrelationen zwischen Aminosäuren, die am Harnstoff-Zyklus beteiligt sind, fanden sich wenn auch unregelmäßig, fast nur in der Altershaut (Ifd. Nr. 4, 5, 6, 7, 8 u. 9, Tab. 2).

Literatur

1. Spier, H. W. & Pascher, G. (1955), *Arch. Derm. Syph.* 199, 411–427.
2. Spier, H. W. & Pascher, G. (1955), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 200, 59–66.
3. Spier, H. W. & Pascher, G. (1956), *Der Hautarzt*, 7, 55–60.
4. Spier, H. W. & Pascher, G. (1957), *Acta Dermatol. Ven. Proc. 11th Int. Congr. Dermat. II*, 14–22.
5. Spier, H. W. & Pascher, G. (1959), *Akt. Probl. Dermatol.* 1, 1–46.
6. Spier, H. W. & Schwarz, E. (1962), *Proc. XII. Inter. Congr. Dermatol. Washington*.
7. Schwarz, E. (1966), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 227, 191–202.
8. Schwarz, E. (1967), *Z. Haut-Geschl.-Krkh.* 42, 791–806.
9. Burke, R. C., Lee, Th. & Buettner-Janusch, V. (1966), *Yale J. Biol. Med.* 38, 355–373.
10. Schwarz, E. (1967), *diese Z.* 5, 247–251.
11. Märchionini, A. & Spier, H. W. (1959), in *Handbuch der allgemeinen Pathologie* (Hrsg. Büchner–Lekerer–Roulet) Bd. V/2, S. 527–600. Springer-Verlag, Berlin–Göttingen–Heidelberg.
12. Szakall, A. (1955), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 201, 331–360.
13. Dowling, G. B. & Naylor, F. D. (1960), *Brit. J. Dermatol.* 72, 51–56.
14. Spier, H. W. & Beiersdorff, H. U. (1964), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 219, 613–619.
15. Szakall, A. (1957), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 206, 374–379.
16. Röckl, H., Spier, H. W. & Pascher, G. (1957), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 205, 420–434.
17. Miescher, G. & Speck, K. (1957), *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.* 230, 223–227.
18. Block, R. J. (1937), *J. Biol. Chem.* 127, 761.
19. Rothman, S. (1954), *Physiology and Biochemistry of the Skin*. The university of Chicago press.
20. Fukuyama, K., Nakamura, T. & Bernstein, I. A. (1965), *Anat. Rec.* 152, 525–536.
21. Fukuyama, K. & Epstein, W. L. (1966), *J. Invest. Dermatol.* 47, 551–560.
22. Bernstein, I. A. (1970), *J. Soc. Cosmet. Chem.* 21, 583–594.
23. Chakrabarti, S. & Bernstein, I. A. (1966), *Abstracts 152nd Natl. Meeting Amer. Chem. Soc., N. Y.*
24. Chakrabarti, S. G. & Bernstein, I. A. (1967), *Fed. Proc.* 26, 369.
25. Fukuyama, K. & Epstein, W. L. (1969), *J. Cell. Biol.* 40, 830–838.
26. Gillespie, J. M. & Darskus, R. L. (1972), *Vortrag XIV. Int. Cong. Dermatol., Padua-Venedig*.
27. Ugel, A. R. (1971), *J. Cell. Biol.* 49, 405.
28. Pascher, G. (1964), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 218, 111–125.
29. Matoltsy, A. G. & Matoltsy, M. N. (1966), *J. Invest. Dermatol.* 46, 127–129.
30. Crounse, R. G. (1964), *The epidermis* (ed. Montagna, W. & Lobitz, W. G.) Academic Press, pages 365–374.
31. Kloss, G. & Schwarz, E. (1967), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 228, 188–198.
32. Schwarz, E., Thies, W. & Kloss, G. (1969), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 235, 43–52.
33. Schwarz, E. (1968), *Vortrag auf der 45. Tagung der Nordwestdeutschen Dermatolog. Gesellschaft gemeinsam mit der Hamburger Dermatolog. Ges., Norderney*.
34. Schwarz, E. (1971), *Arch. Dermatol. Forsch.* 242, 87–96.
35. Schwarz, E. & Kloss, G. (1968), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 231, 311–317.
36. Kügelgen, H. von & Schwarz, E., *Arch. Dermatol. Forsch. im Druck*.
37. Piez, K. A. & Morris, L. (1960), *Anal. Biochem.* 1, 187–201.
38. *Radioactive isotope dilution analysis*. (1964), 2nd edition. RCC Review No. 2. Amersham, Radiochemical Centre.
39. Schwarz, E., Witzke, G., Jacob, M. & Pech, H. (1971), *Arch. Dermatol. Forsch.* 240, 173–183.
40. Hohorst, H. J. (1970), in: *Methoden der enzymatischen Analyse*, (Bergmeyer, H. U., Hrsg.) Bd. II, 2. Aufl. S. 1425–1429. Verlag Chemie, Weinheim.
41. *Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen*, Basel 1960.
42. Salfeld, K. (1965), *Aesthet. Med.* 14, 332–337.
43. Dowling, G. B. & Naylor, P. F. (1960), *Brit. J. Dermatol.* 72, 57–61.
44. Wolfersberger, M. G., Tabachnick, J., Finkelstein, B. & Levin, M. (1973), *J. Invest. Dermatol.* 60, 278–281.
45. Schwarz, E. (1968), *Arch. Phys. Therap.* 5, 349–360.
46. Stüpel, H. & Szakall, A. (1957), *Die Wirkung von Waschmitteln auf die Haut*, Hüthig, Heidelberg.
47. Jacobi, O. (1971), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 240, 107–118.
48. Tabachnick, J. & LaBadie, J. H. (1970), *J. Invest. Dermatol.* 54, 24–31.
49. Wolfersberger, M. G. & Tabachnick, J. (1973), *Experientia* 29, 346.
50. Schwarz, E. (1964), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 219, 593–598.
51. Salfeld, K. (1965), *Aesthet. Med.*, 14, 313–320.
52. Bernstein, I. A., Chakrabarti, S. G., Kumaroo, K. K. & Sibrack, L. A. (1970), *J. Invest. Dermatol.* 55, 291–302.
53. Fukuyama, K. & Epstein, W. L. (1967), *J. Invest. Dermatol.* 49, 595.
54. Fukuyama, K. & Epstein, W. L. (1971), *J. Invest. Dermatol.* 56, 211–222.
55. Schwarz, E. (1970), *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 237, 675–683.
56. Baden, H. P., Hori, Y., Pathak, M. A. & Levy, H. L. (1969), *Arch. Dermatol. Chic.* 100, 432–435.
57. Schwarz, E. (1961), *Biochem. Z.* 334, 415–424.
58. Rogers, G. E. (1963), *J. Histochem. Cytochem.* 11, 700–705.
59. Rogers, G. E. (1964), in *The Epidermis* (Montagna, W. & Lobitz, W. C., jr., ed.), Academic Press New York and London, p. 179–236.
60. Schwarz, E. & Berger, M. (1973), *Arch. Dermatol. Forsch.* 246, 167–174.
61. Crounse, R. G. & Rothberg, S. (1961), *J. Invest. Dermatol.* 36, 287–292.
62. Rothberg, S. & van Scott, E. J. (1958), *J. Invest. Dermatol.* 31, 263–268.
63. Crounse, R. G. & Rothberg, S. (1960), *J. Invest. Dermatol.* 35, 107–111.

Prof. Dr. E. Schwarz
1000 Berlin 45
Hindenburgdamm 30