

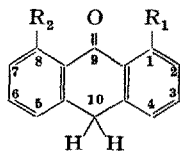
## Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Chrysarobin und Dithranol (= Cignolin) bei Psoriasis. Hinweise für eine cytostatische Wirkung dieser Medikamente

Chrysarobin (Hauptbestandteil = 1, 8-Dihydroxy-3-methyl-9-anthron) ist 1878 von SQUIRE<sup>1</sup>, Dithranol (= 1,8-Dihydroxy-9-anthron) 1916 von GALEWSKY<sup>2</sup> in die Psoriasisbehandlung eingeführt worden. Beide Stoffe zählen heute noch zu den wirksamsten und verlässlichsten Medikamenten gegen Psoriasis.

Ihr Wirkungsmechanismus ist bis heute im wesentlichen unabgeklärt geblieben. Man führt ihre Heilwirkung bei Psoriasis entweder auf das kräftige Reduktionsvermögen dieser Stoffe oder auf ihre entzündungserregenden Eigenschaften zurück.

Aus früheren Untersuchungen<sup>3</sup> und eigenen<sup>4</sup> geht hervor, dass ausser Dithranol, Chrysarobin und 1-Hydroxy-9-anthron eine Reihe anderer Hydroxy-anthrone gegen Psoriasis unwirksam ist. Daraus und aus eigenen Versuchen geht hervor, dass 1-Hydroxy- und 1,8-Dihydroxy-9-anthron (Dithranol) eine gewisse Strukturspezifität aufweisen. Orientierende histochemische Versuche an einigen Dehydrogenasen der psoriatischen Haut während einer Dithranolbehandlung haben ergeben, dass Succindehydrogenase, Cytochromoxydase, Laktatdehydrogenase und Dopaoxydase keine signifikante Beeinflussung durch Dithranol zeigen<sup>5</sup>. Hingegen nahm die Aktivität der Glukose-6-phosphatdehydrogenase während der Dithranolbehandlung deutlich ab. Parallel hiezu ging die Zahl der epidermalen Mitosen um 50% zurück.

Ferner wurde an der psoriatischen Haut neben Dithranol und 1-Hydroxy-9-anthron parallel dazu 1-Amino-9-anthron geprüft.



- I.  $R_1 = R_2 = OH$  Dithranol  
 II.  $R_1 = OH, R_2 = H$  1-Hydroxy-9-anthron  
 III.  $R_1 = NH_2, R_2 = H$  1-Amino-9-anthron

Die Versuche im Halbseitenversuch an mehreren Psoriasispatienten zeigten, dass Dithranol und 1-Hydroxy-9-anthron in Bestätigung der Resultate von UNNA<sup>3</sup> sowohl entzündungserregende wie heilende Wirkung aufwiesen. 1-Amino-9-anthron dagegen rief eine deutliche, z.T. erosive Hautentzündung hervor, ohne jedoch die Psoriasis zu heilen. Bei einem Patienten führte die durch 1-Amino-9-anthron hervorgerufene Dermatitis später zu einem Köbnerschen Phänomen. Unter der Voraussetzung, dass die beobachteten Hautentzündungen durch die drei Anthrone biochemisch adäquat sind, ergibt sich, dass die von zahlreichen Autoren vermutete Heilwirkung durch die Hautentzündung nicht zutreffen kann.

Anhand des von LEHMAN et al. entwickelten Regenerationstestes an der am Schwanz amputierten Larve von *Xenopus laevis*<sup>6</sup> wurden Dithranol und 1-Amino-9-anthron auf Toxizität und Regenerationshemmung geprüft. Im Schwanzregenerat tritt eine erhöhte Mitoseaktivität auf. Regenerationshemmende Stoffe vermögen diese herabzusetzen. Sie wirken somit cytostatisch, wobei wir unter Cytostase nicht ausschliesslich Chemotherapie maligner Tumoren, sondern allgemein Hemmung der Zellteilung durch verschiedene Mechanismen verstehen.

Die mit Dithranol im Regenerationstest erzielten Resultate gehen aus der Tabelle hervor<sup>7</sup>:

### (1) Toxizitätsuntersuchungen

Dithranol erweist sich für die *Xenopus*larven (18–20 mm) als toxisch in einer Konzentration oberhalb 0,014 mg/l, 1-Amino-anthron oberhalb 0,1 mg/l.

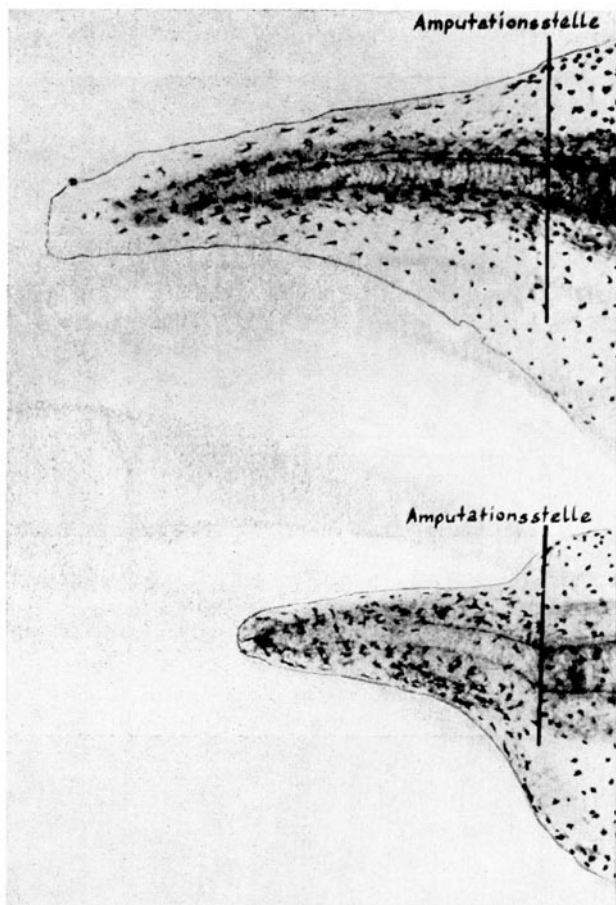
### (2) Regenerationshemmende (= cytostatische) Wirkung

#### (a) Dithranol

Konzentration mg/l	0,007	0,0035	0,0018	0,0009
Regenerationshemmung	78%	58%	35%	8%

#### (b) 1-Amino-9-anthron

Konzentration mg/l	0,05	0,025	0,0125	0,006	0,003	0,0015
Regenerationshemmung	1%	1%	–3%	–1%	10%	–2%



Oben: normale Regeneration nach 8 Tagen in Wasser. Unten: Regenerationshemmung durch Dithranol, 0,0035 mg/l nach 8 Tagen.

<sup>1</sup> B. SQUIRE, in M. KAPOSÍ, Wiener Med. Wschr. 28, 1157 (1878).

<sup>2</sup> E. GALEWSKY, Derm. Wschr. 62, 111 (1916).

<sup>3</sup> P. G. UNNA, Derm. Wschr. 62, 116, 150, 175 (1916).

<sup>4</sup> Hierüber wird später berichtet.

<sup>5</sup> Mitteilung am 46. Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venereologie, Lausanne (7./8.11.1964), erscheint in Dermatologica (1965).

<sup>6</sup> F. E. LEHMANN, W. BERNHARD, H. HADORN und M. LÜSCHER, Exper. 1, 1 (1945). – F. E. LEHMANN, Rev. suisse Zool. 64, 535 (1957). – F. E. LEHMANN, Sonderdruck aus Ergebn. Biol. 27, 116 (1964).

<sup>7</sup> Den Herren Prof. Dr. E. F. LEHMANN und Dr. A. SCHOLL vom Zoologischen Institut der Universität Bern danken wir bestens für die Durchführung der Regenerationsuntersuchungen.

**Schlussfolgerungen.** Dithranol erweist sich, verglichen mit anderen Substanzen, bei *Xenopus* als ein starker Regenerationshemmstoff, der noch in sehr geringer Konzentration (0,0018 mg/l) cytostatisch wirksam ist (vgl. Figur). Dem 1-Amino-9-anthron kommt dagegen keine regenerationshemmende Wirkung zu. Aus den Versuchen gewannen wir gewisse Anhaltspunkte für eine besondere Hemmung der Epidermisbildung durch Dithranol.

Da Zellvermehrung, d.h. Replikation von DNS auf allgemein gültigen biologischen Grundvorgängen beruht, ist es unseres Erachtens erlaubt, anzunehmen, dass Dithranol – in ähnlicher Weise wie an der Amphibienlarve – auch an der überstürzt regenerierenden psoriatischen Epidermis des Menschen spezifisch zellteilungshemmend, also cytostatisch wirkt. In diesem Phänomen sehen wir vorläufig seine Heilwirkung bei Psoriasis. Auf welchem biochemischen Mechanismus die Cytostase beruht, bedarf der weiteren Abklärung. Die Besonderheit von Dithranol und Chrysarobin als Chemotherapeutika mit zellteilungshemmender Wirkung besteht darin, dass sie bei externer Applikation an rasch proliferierender Epidermis optimal wirken und dabei zu keinen gefährlichen Allgemeinreaktionen führen.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass die cytostatische Ära der Psoriasisbehandlung nicht erst 1951 mit der Einführung von Aminopterin<sup>8</sup> begonnen hat, sondern

schon bedeutend früher, zum mindesten mit dem Beginn der Chrysarobin- und Dithranolbehandlung<sup>9</sup>.

**Summary.** By comparative histochemical and clinical tests, it was shown that the therapeutic effect of dithranol in the treatment of psoriasis was not due to an unspecific oxydation-reduction reaction nor probably an inflammatory reaction in the skin. Dithranol was shown to be an effective cytostaticum by means of the regeneration test (utilizing the larva of the *Xenopus laevis*). It can be surmised that chrysarobine, because of its analogous structure, has the same properties as dithranol.

A. KREBS und H. SCHALTEGGER

*Dermatologische Universitätsklinik Bern und  
Organisch-chemisches Institut der Universität Bern  
(Schweiz), 27. November 1964.*

<sup>8</sup> R. GUBNER, Arch. Derm. Syph., Chicago 64, 688 (1951).

<sup>9</sup> Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Dr. A. WANDER-STIFTUNG zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Universität Bern und des Dr. SPIRIG-FONDS der Medizinischen Fakultät Bern durchgeführt.

### Zur Phagozytose strahlengeschädigter Lymphocyten des Thymus

Wird bei Ratten eine Röntgenganzkörperbestrahlung mit subletalen Dosen durchgeführt, so ist bereits nach wenigen Stunden ein grosser Teil der lymphoiden Zellen des Thymus pyknotisch<sup>1-3</sup>, von denen dann ein Teil von retikulären Zellen des Organs phagozytiert wird. Bemerkenswerterweise verläuft der intrazelluläre Abbau der phagozytierten Zellen eindeutig in zwei verschiedenen elektronenoptisch fassbaren Formen, was höchstwahrscheinlich auf zwei verschiedene Makrophagenformen zurückzuführen ist, die hier offensichtlich den epithelialen bzw. den mesenchymalen Retikulumzellen entsprechen.

Das Vorkommen dieser beiden Zellformen im Thymus war bislang umstritten. Dabei wurden die retikulären Zellen des Thymus von einigen Autoren alle als rein epitheliale Elemente ekto- oder entodermalen Ursprungs und von einigen als mesenchymaler Herkunft angesehen, während andere sie teils als epitheliale, teils als mesenchymale Elemente betrachteten<sup>4-6</sup>. In jüngster Zeit konnte nun anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen festgestellt werden, dass im Thymus von Mäusen und Ratten sowohl epitheliale als auch mesenchymale Retikulumzellen vorkommen<sup>7,8</sup>. Nach diesen Untersuchungen unterscheiden sich die epithelialen Zellen von den mesenchymalen in erster Linie durch den Besitz von sehr feinen fibrillären Strukturen im Cytoplasma (Tonofibrillen) sowie durch Desmosomen, mittels derer sie mit anderen epithelialen Zellen verbunden sind. Der Zellkern weist im allgemeinen 1–3 relativ kleine Nukleolen und gehäufte ribosomenartige Partikel auf, während die Nukleolen bei den mesenchymalen gewöhnlich nur in der Einzahl vorkommen und relativ gross sind (Figur 1 und 2). Der Kern dieser Zellen ist fast stets mehrmals ge-

buchtet und hat nach Osmiumsäurefixierung eine geringe Elektronendichte und «zarte» Chromatinstrukturen. Bei nichtphagozytierenden mesenchymalen Zellen kann man im Cytoplasma mehrere 0,2–1  $\mu$  grosse Granula beobachten, deren homogener Inhalt deutlich von einer Membran umgeben ist (Lysosomen?).

Beim bestrahlten Thymus kann man nach einiger Zeit in allen bestrahlten Zellen beider Formen zahlreiche Cytoplasmainschlüsse erkennen, die sich jedoch elektronenoptisch deutlich voneinander unterscheiden (Figur 1 und 2). Bei den epithelialen Zellen handelt es sich um perlschnurartige Strukturen von unterschiedlicher Länge, die ungeordnet in einer vakuolenartigen Bildung liegen (Figur 1). Gewöhnlich finden sich mehrere derartige Strukturen in einer Zelle, während einzelne recht umfangreich sind. Auf Grund umfangreicher Untersuchungen ist es sicher, dass es sich hierbei um Zellfragmente von phagozytierten Lymphocyten handelt.

Bei den mesenchymalen Zellen sind die Cytoplasmainschlüsse noch zahlreicher, jedoch morphologisch ganz anders beschaffen (Figur 2). Hier handelt es sich um unterschiedlich grosse Gebilde mit differenter Elektronendichte, wobei die grössten teilweise noch als pyknotische

<sup>1</sup> H. BRAUN, Strahlentherapie 122, 248 (1963).

<sup>2</sup> H. KLUG, Radiobiol. Ther. 4, 685 (1963).

<sup>3</sup> J. F. SCAIFE, Canad. J. Biochem. Physiol. 41, 823 (1963).

<sup>4</sup> N. TSCHASSOWNIKOW, Z. mikrosk.-anat. Forsch. 19, 338 (1930).

<sup>5</sup> W. BARGMANN, Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VI/4 (1943).

<sup>6</sup> H. TESSERAUX, Physiologie und Pathologie des Thymus (Leipzig 1959).

<sup>7</sup> T. HOSHINO, Z. Zellforsch. 59, 513 (1963).

<sup>8</sup> H. KLUG, Third Europ. Conf. on Electronmicr., Append. 34 (Prague 1964).