

# ARBETSMILJÖ FONDENS SAMMANFATTNINGAR

1043

## Cellulära och subcellulära reaktioner i epidermis vid arbetsmiljöbetingade eksem. Diagnostik och patofysiologisk betydelse.

*För innehållet i sammanfattningen svarar Bengt Falck, Histologiska institutionen, Universitetet i Lund, Biskopsgatan 5, 223 62 Lund, tel 046-10 70 00.*

*Pnr 79-0740 Kemiska problemområden, allmänt (10)*

*Mars 1987*

### Bakgrund/målsättning

Överhuden, epidermis, består generellt av tre olika slags celler, nämligen de antalsmässigt dominerande keratinocyterna (vars funktion är att bilda det livsviktiga hornlagret), melanocyterna (som bildar pigment) och de Langerhanska cellerna (LC), som deltar i immunförsvaret men också har andra ännu ej helt kända försvarsfunktioner. Forskningen över LC har kommit igång sent och fortfarande i slutet på 60-talet var kunskapsnivån rörande LCs funktioner anmärkningsvärt låg, mest beroende på att det saknades metoder som tillät selektiv observation av dem i mikroskopet både i normal och sjukligt förändrad överhud.

För ett antal år sedan utvecklade vi en sådan metod genom att visa att LC besitter förmågan att ta upp de kroppsegna substanserna dopamin och noradrenalin och ett förstadium till dessa som kallas dopa. Dessa

ämnen kan med viss teknik, den sk Falck-Hillarpska fluorescensmetoden, överföras till fluoroforer, dvs till ämnen som har egenskapen att de tar upp kortvågigt, för ögat osynligt ljus och omvandlar detta till långvågigt, synligt ljus. Detta innebär att vid bestrålning med kortvågigt ljus kommer celler som innehåller dessa ämnen att lysa i mikroskopet mot mörk bakgrund. Med denna metod kunde vi konstatera att LC visar upp en rad olika, hittills okända reaktioner (reaktiva förändringar) vid kontakt-dermatiter dvs de sjukdomstillstånd i huden av toxisk eller allergisk art, som uppkommer genom direkt hudkontakt med olika ämnen. För att säkerställa dessa helt nya fynd utfördes elektronmikroskopi och då avslöjades ytterligare reaktiva förändringar, som inte kan observeras med det vanliga ljusmikroskopets relativt låga förstoring. Detta fynd har en mycket viktig innebörd:

1. LC har flera olika, delvis dåligt kända försvarsfunktioner och en ingående analys av de reaktiva förändringarna kommer starkt bidra till en bättre förståelse av försvarsmekanismerna och hur dessa kan slå ut av toxiska ämnen.

2. F n använder man sig av ett ringa antal förändringar i överhuden vid undersökning av kroniska eksem, vilket ofta försvårar korrekt diagnostik inte minst då det gäller särskiljandet av toxisk och allergisk kontaktdermatit. Det är tänkbart att de nya reaktiva förändringarna kan utnyttjas för en säkrare diagnostik.

Ytterligare en viktig förutsättning för detta projekt var införandet av några modifikationer av den gängse elektronmikroskopiska proceduren:

1. I de första behandlingsstegen av hudproverna används en buffrande saltlösning, vars osmotiska tryck är = blodets; för närmare förklaring (se nedan under I).

2. Den elektronmikroskopiska analysen av hudproverna utförs vanligen på mycket stora serier av snitt (rutinmässigt 200 snitt). Detta är en mödosam och mycket tidskrävande teknik, som därför sällan eller aldrig tillämpas av andra forskare. Våra studier under flera år visar emellertid att, om det än tar mycket lång tid innan finala resultat uppnås, så blir dessa mycket mer informativa och pålitliga.

Det bör omtalas i detta sammanhang, att vävnadsbitar som skall mikroskoperas måste skäras i mycket tunna skivor eller snitt med ett speciellt instrument (mikrotom). En rutintjocklek för snitt, som skall användas för vanlig ljusmikroskopi, är 1/100 mm. Snitt för elektronmikroskopi måste vara extremt tunna; på ett enda snitt för ljusmikroskopi går det 200 snitt för elektronmikroskopi och då dessa dessutom är tekniskt svåra att framställa, är det lätt att förstå att snittframställning för elektronmikroskopi är en resurskrävande procedur.

3. En annan tidskrävande metod, som vi ofta tillämpar, är s k goniometri, vilket innebär att snittet ställs i olika vinklar mot elektronstrålen i mikroskopet. På detta sätt kan olika slags membraner i och omkring celler och ev skador på dem synliggöras.

## Redovisning och diskussion av resultat

### I. Överhudens konstruktion med särskild hänsyn till dess intercellularrum

Bortsett från hornlagret består överhuden i princip endast av levande celler och vätskefyllda spalter mellan dessa, de s k intercellularrummen. Det finns inga blod- eller lymfkärl i denna vävnad. För att förstå en rad basala processer i överhuden, t ex in- och uttransport av näringsämnen och slaggprodukter samt hur främmande ämnen tränger genom resp sprider sig i överhuden (sådana substansförflyttningar i en vävnad utan kärlsystem är beroende av cellmellanrum), om och hur celler rör sig i vävnaden (snabb cellrörelse är utesluten i vävnader med tätt packade cellstrukturer) och hur cellerna håller samman, så är det nödvändigt att känna till intercellularspalternas storlek. Denna kunskap har också betydelse för diagnostik och för att kunna avslöja små sjukliga förändringar i mellanrummens storlek.

Det finns f n inga bra metoder för att mäta spalternas verkliga vidd och mikroskopiska metoder kan ge helt fel uppfattning om denna. Detta påstående kan förefalla förvånande, men den enkla sanningen är att cellernas volym och därmed intercellularrummets volym kan kraftigt förändras beroende på hur man handskas med den kemiska behandling, som en vävnad måste undergå innan den kan mikroskoperas. Det första steget i denna kemiska behandling är en s k fixering. Genom slentrianmässig användning av vissa fixeringsmedel utvecklade i elektronmikroskopins tidigare skede har man fixerat överhudspreparat så att en cellsvullnad med åtföljande komprimering, t o m fullständig eliminering av intercellularrummen, har åstadkommit.

Följaktligen har det framstått i mikroskopet som om överhudens celler bokstavligen ligger klistrade till varandra. I konsekvens härmed har man inte kunnat förklara substanstransporter (därför att fri transport av ämnen genom celler är omöjlig) och vidare räknar man inte med förekomst av snabb cellrörelse; därtill antar man att kemiska bindningar mellan cellernas ytterhöljen (membraner) bidrar till cellsammanhåll-

ningen i så hög grad att överhuden skulle falla isär utan dessa.

I ett tidigare projekt kunde vi med den ovannämnda fluorescensmetoden visa att dopa och dopamin snabbt kunde sprida sig från läderhuden ut i överhuden samt att LC kan förflytta sig förbluffande fort (vilket måste vara viktigt för deras försvarsfunktioner) mellan överhudens keratinocyter. Dessa två iakttagelser strider helt mot den klassiska uppfattningen att överhudens celler ligger klustrade mot varandra. Av olika orsaker misstänkte vi att de slentrianmässigt använda fixeringsmedlen var felaktigt sammansatta och kom så småningom fram till att fixeringskemikalierna skall lösas i en saltblandning vars osmotiska tryck överensstämmer med blodets. Med användning av denna fixeringsprincip framträder överhuden med ett helt annat utseende i mikroskopet än det man allmänt ser på elektronmikroskopiska bilder i praktiskt taget all vetenskaplig litteratur. För det första blir inte keratinocyterna stora, ljusa och närmast bollformade utan mångformade och försedda med en mängd ytterst korta och fina utskott (mikrovilli), vilket är en mera dynamisk och ur cellbiologisk synpunkt naturlig cellbild; det andra och det viktigaste i detta sammanhang i denna nya bild är att spalterna mellan cellerna är stora, 40–50 ggr större än i den klassiska uppfattningen, vilket väl förklarar både ämnestransporter och cellförflyttningar, men å andra sidan gör att uppfattningen om cellsammanhållningen måste omvärderas i den meningen att kemiska bindningar mellan membraner icke kan medverka. Denna nya bild är märkligt nog så omvälvande att det stora flertalet forskare ännu inte har accepterat den, vilket medfört den märkliga, men kanske inte helt oväntade, konsekvensen att vi stundtals har haft svårigheter att få våra uppsatser publicerade. I en sådan situation måste bevisningsarbetet drivas hårt och nästan in absurdum. För det första naturligtvis för att det som ter sig som en sanning skall vinna erkännande och ge upphov till fortsatt adekvat forskning men också därför att vår fortsatta forskning, som bl a kommer att bygga på denna nya fixeringsprincip, skall bli erkänd och resultaten skall kunna

publiceras. Vi kan dock med tillfredsställelse konstatera, att alla fortsatta försök har bekräftat att vår uppfattning är korrekt.

## II. *En ny uppfattning om Birbecks granula i Langerhans celler*

LC innehåller en unik cellkomponent, Birbecks granulum, som anses bestå av en blåsa sammanhängande med en mycket tunn, skivformig del. Den blåstyp det här är frågan om kan bildas inuti cellen och eftersom man dessutom ibland finner Birbecks granula fästade vid cellmembranet har man dragit slutsatsen att deras funktion är att transportera någon typ av aktiv substans från cellens inre till intercellularrummet, dvs man har tillagt LC en körtecellsfunktion. Mycket arbete har lagts ned på att utreda denna funktion i detalj.

Våra studier över fixering har emellertid visat att blåsan i Birbecks granula är en konstprodukt, som uppkommer då man använder traditionella fixeringsmedel. Med den nya fixeringstekniken visar sig dessa granula bestå av två tätliggande delar av cellmembran. Vi har också senare kunnat experimentellt visa att granula verkligen bildas i cellmembranet genom att små delar av detta ytterhölje lägger sig på varandra varefter dubbelstrukturen avlossnar och vandrar in i cellen. Härigenom har vi inte bara fått ytterligare gott bevis på att fixeringstekniken är riktig utan också fått intresset vad gäller Birbecks granula dirigerat i rätt riktning; nu gäller det att ta reda på vad som transporteras *in* i cellen via Birbecks granula.

## III. *"Indeterminate cells"*

Det finns ingen svensk term för dessa celler, men som den engelska termen vill uttrycka, är de svåra att definiera/identifiera. Detta beror på att de är mycket lika melanocyter (men saknar dessas pigmentkorn) och Langerhans celler (men saknar dessas Birbecks granula). Dessa celler anses vara vanliga i överhuden. Mycket arbete har nedlagts på att klargöra dessa cellers funktion och särskilt de sista tiotalet år har de tilldragit sig stort intresse medan man anser att de, liksom LC, har speciella funktioner i immunförsvaret.

Vårt fynd att Birbecks granula i själva verket är tunna skivor av cytomembrander har en intressant konsekvens som rör dessa "indeterminate cells". Förutsättningen för att strukturer skall kunna ses i elektronmikroskopet är att de har tillräcklig täthet för att bromsa upp elektroner. Ett cellmembran, även ett dubbelt sådant, är så tunt att om det ligger vinkelrätt mot elektronstrålen har det alldeles för låg bromsande effekt. Detta innebär att om ett preparat ställes i olika vinklar i elektronmikroskopet (= goniometri - se ovan) så kan Birbecks granula fås att försvinna resp återgöras synliga.

Med denna information samt vetskapen om att man nästan alltid bara ser på några få snitt utan goniometri vid elektronmikroskopi (dvs bara observerar smärre delar av celler) så blir det uppenbart att flera felkällor måste beaktas då "indeterminate cells" sökes upp och identifieras. För det första kan - vilket vi har visat - de typiska pigmentkornen i melanocyterna och Birbecks granula i LC vara sparsamt förekommande, ibland så få, att det behövs långa serier av snitt genom cellerna för att finna dem. Dessutom kan det fåtal Birbecks granula som finns i en LC ligga i "fel" vinkel mot elektronstrålen och därför vara osynliga. Mot denna bakgrund har vi genomfört en mycket omfattande analys av ett stort antal prover av normal överhud och använt oss av långa snittserier samt goniometri. Det otvetydiga resultatet av denna undersökning blev att det inte finns några "indeterminate cells" i människans överhud, dvs tidigare fynd beror på att felaktiga metoder lett till oriktig diagnostik. Detta är återigen ett resultat, som många inte vill vidkännas och fortfarande skrivs det artiklar om "indeterminate cells" och deras immunologiska karakteristika. Vi har inom ramen för det aktuella projektet startat en ny undersökning med annorlunda teknik som rapporterades vid världskongressen i elektronmikroskopi (sektion hud) i september 1986, bekräftar våra tidigare fynd.

KOMMENTAR till avsnitten I-III ovan: Vårt arbete på överhudens intercellularum, Birbecks granulas uppbyggnad och ursprung samt "indeterminate cell" kan före-

falla vara enbart en storstädning bland etablerade uppfattningar, en forskning för forskningens egen skull. Så är emellertid alls icke fallet. Våra fynd har gett helt nya perspektiv på viktiga funktioner i överhuden och utan dessa hade fortsatt forskning på det Langerhanska cellsystemet icke varit särskilt meningsfullt. De metoder vi nu tvingas tillämpa är mödosamma och tidskrävande och därför dyrbara men resultaten visar klart undersökningsstrategins stora värde.

#### IV. *Reaktiva förändringar i överhudens Langerhanska cellsystem*

Ju fler typiska förändringar som kan observeras för en viss sjukdom ju högre blir säkerheten i diagnostiken. Den nya och stora repertoar av reaktiva förändringar, som vi upptäckt i LCsystemet ger, som ovan nämnts, goda möjligheter att klarlägga LCs försvarsmekanismer mot främmande substanser men kan kanske också bli värdefulla i diagnostiken av en del hudsjukdomar, t ex kontaktdermatiter. Men det är viktigt att betona i detta sammanhang att svaret vad gäller diagnostiskt värde inte är lättfunnet; förekomst och karakteristika hos varje enskild reaktiv förändring måste undersökas hos ett stort antal hudsjukdomar innan förändringens betydelse i detta avseende säkert kan fastställas. Det ligger mao i forskningsuppgiftens natur att undersökningarna måste bedrivas på bred front med arbetskrävande metoder. Det är alltså inte den typ av forskningsarbete som kan ge en kontinuerlig rapportering i form av vetenskapliga uppsatser.

Undersökningarna hittills har koncentrerats på kontaktdermatiter (jämförande studier av andra sjukdomar pågår kontinuerligt) och nedan redogörs för några av de viktigaste resultaten.

1. Toxisk (irritativ) kontaktdermatit har framkallats experimentellt genom att begränsade hudområden hos frivilliga försökspersoner exponerats för natriumlaurylsulfat, varvid det använts olika koncentrationer och tider.

2. Vad gäller kontaktallergisk dermatit har ett stort antal personer allergiska mot olika ämnen (t ex epoxyresin, antibiotika,

tungmetaller och gummikemikalier) lapptestats och hudprover har tagits, vanligen efter 24 tim men i en del fall efter klinisk läkning i de lapptestade områdena.

3. Dessutom har prover tagits av positiva läkta nickellapptester vilka flammade upp efter tillförsel av nickel i födan.

4. Vidare har utförts lapptestning med icke-irritativa och irritativa allergiska ämnen samt med irritativa och icke-irritativa ämnen som ej framkallar allergi. Testningarna har utförts dels på individer som lider av kontaktallergi men inte varit känsliga för de använda kemikalierna (neomycin, epoxyresin, kvicksilver, nickel, kobolt, bly, polyisobutylen, natriumlaurylsulfat, skopolamin, nitroglycerin), dels på normala individer.

De fluorescensmikroskopiska och elektronmikroskopiska analyserna av detta material har avslöjat att det finns ett brett spektrum av reaktiva förändringar i LC-systemet, som hittills varit okända. Nedan ges en kortfattad presentation av resultaten i tabellform, varvid jämföres en del reaktiva skeenden i kontaktallergisk dermatit (kolumn 1), i läkta nickellapptester (kolumn 2), och i läkningsfasen efter irritativ kontaktdermatit (kolumn 3).

## Kommentarer till tabellen

*Antal LC och skadade LC.* På 70-talet utfördes omfattande elektronmikroskopiska studier av Silberberg (New York) på kontaktallergiska lapptester; hon rapporterade bl a att antalet LC minskar påtagligt när den allergiska reaktionen nått sitt maximum och att många LC då uppvisar spräckta cellmembraner med läckage av cellinnehåll ut i intercellularrummet. Alltsedan dess har man allmänt trott att LC förstörs som ett resultat av lokala immunreaktioner och man har tänkt sig att följande förlopp kan ligga bakom detta fenomen. Man vet att en av LCs funktioner är att fånga upp det allergena ämnet och sedan presentera det för de vita blodkroppar som kallas lymfocyter, vilket utlöser en bildning av antikroppar mot ämnet. Samtidigt bildas en typ av vita blodkroppar som kallas T-mördarlymfocyter

och som har förmågan att söka upp och förstöra celler som bär på det allergena ifråga och man tror att också LC blir utsatta för sådan attack med cellmembranskada och sedan celldöd som följd.

Vi har emellertid visat att antalet LC ökar vid kontaktallergisk inflammation samt, med hjälp av goniometri, att deras cellmembraner är hela. Dessutom har vi med våra fixeringsmetoder demonstrerat att det vid inflammation kan uppkomma ett fin-kornigt material i intercellularrummet, som inte är olikt vissa delar av cellinnehållet. Med andra ord: med felaktig fixering och utan goniometri kan man lätt få uppfattningen att det finns hål i cellmembranet genom vilka det läcker cellinnehåll. Vi har nu gått igenom ett stort material av kontaktallergiska inflammationer och funnit att samtliga LC i dessa är vitala och högaktiva.

*Ändringar i LCs läge vid inflammation i överhuden.* Överhuden består av flera lager eller skikt av celler (keratinocyter) och normalt ligger LC utspridda bland cellerna i de innersta skikten. Vi har nu visat att vid inflammation så samlas ofta ett antal LC i små grupper – detta har vi kallat fokala ackumulationer. Dessutom vandrar många LC upp mot överhudens yta och en del vandrar ut till den underliggande läderhuden, vilket kan konstateras genom att de ligger på gränsen mellan dessa två delar av huden, där de åstadkommit hål i en hinna som skiljer delarna åt.

*Utskott till hornlagret.* Langerhans celler är försedda med fina trådliknande utskott (dendriter), vilka breder ut sig mellan keratinocyterna men normalt aldrig når närmare ytan än till ett cellager under hornlagret. Vid inflammation har vi emellertid funnit att de ofta tränger igenom detta cellager och in i hornlagrets innersta del. Ofta hittar man en riklig bildning av Birbecks granula i dessa utskottsspetsar och vår hypotes är att denna förändring är en del av LCs försvar mot främmande ämnen, som tränger in i huden.

*Transport in i LC.* Det fenomen som innebär att partiklar eller lösta ämnen transporteras in i celler kallas också endocytos och har i undersökningar av LCs försvars-

TABELL

	I Kontakt- allergisk dermatit	II Kliniskt läkt lapptest	III Läkningsfas (irritativ dermatit)	IV Normal överhud
Antal	+	+	=	
Fokala ackumulationer	+	+	+	sällsynta
Antal celler på gränsen överhud-läderhud	+	=	+	sällsynta
Celler i ytliga lager	+	+	+	enstaka
Utskott till hornlagret	+	+	+	sällsynta
Skadade celler	0	0	0	0
Transport in i LC				
– pigmentkorn	=	=	=	vanligt
– vätskedroppar	+	=	=	enstaka
– Birbecks granula under bildning	+	+	+	enstaka
Fettliknande droppar	=	+	=	förekommer
	+			
	<i>(endast Ni allergi)</i>			
Cellkontakter				
– LC-andra försvarsceller	+	+	+	sällsynta
– LC-LC	+	(+)	(+)	0
– LC-keratinocyter	=	=	=	vanliga
– LC-melanocyter	=	=	=	vanliga

Teckenförklaring: + och (+) markerar klar ökning och lätt ökning jämfört med normal epidermis

= markerar ingen skillnad från normal epidermis

funktioner synnerligen stort intresse. LCs förmåga till endocytos har diskuterats mycket i vetenskaplig litteratur men allmänt ansetts vara låg. Just genom att analysera mycket långa serier av snitt kunde vi emellertid visa att LC ofta innehåller pigmentkorn (som ursprungligen bildats i melanocyterna) i en form som visar iakttagaren att LC tagit upp dem för destruktion.

Det har omtalats ovan att vi visat att Birbecks granula är en mekanism för intransport i cellen. Eftersom dessa granula förekommer i alla LC och ofta i rikligt antal och dessutom kan öka påtagligt mycket i inflammatoriska situationer så är det uppenbart att denna egendomliga endocytosform är kontinuerlig och ökar i effektivitet vid inflammation.

Till sist vad gäller vätskedroppar så representerar dessa också en form av endocytos.

LC är alltså ur endocytosynpunkt mycket aktiva celler!

*Fettliknande droppar.* Det är ännu okänt vad denna cellkomponent består av; de har i elektronmikroskopet samma utseende, som runda bildningar i andra celler, där de med stor sannolikhet består av fetter, – därav namnet. Det är emellertid ändå ytterst intressant att de bildas i patologiskt stora mängder endast (såvitt vi ännu vet) vid tungmetallallergi. Nickel och andra tungmetaller kan inte i sig själv framkalla allergi utan måste efter att ha trängt in i huden ge upphov till ett nytt ämne som har denna egenskap; en intressant möjlighet är därför att fenomenet på något sätt är förbundet med tungmetallens transformering till allergiframkallande ämne.

*Cellkontakter.* Möjligheten att LC bildar cellmembrankontakter med andra celler,

fra med vita blodkroppar som vandrar in i överhuden vid kontaktallergisk inflammation, har diskuterats mycket men aldrig kunnat säkert visas. Detta beror just på att tidigare använda fixeringstekniker åstadkommit svällning av cellerna (se ovan) och gett en bild av tätt sammanpressade celler, där särskilda kontakter ej kan ses. Med den nya fixeringstekniken har vi kunnat visa att LC verkligen bildar sådana kontakter genom att större eller mindre delar av cellmembranet lägger sig tätt intill granncellernas membran. Vissa observationer tyder på att dessa kontakter verkligen har en funktion och inte bara uppkommer genom tillfälliga omständigheter.

## Sammanfattande kommentar

För ca tio år sedan kom de första observationerna från olika forskargrupper, som pekade på att LC har en roll i immunförsvaret; detta var den första klarlagda funktionen hos dessa celler. Forskningen över cellernas immunfunktioner har pågått sedan dess i alltmer stegrad takt och möjligheten att LC också kan ha andra funktioner har glömts bort. De resultat som presenteras i tabellen ovan visar emellertid att LC företer många tecken på ökad aktivitet och att flera av dessa är gemensamma för kontaktallergisk dermatit och för läkningsfasen efter irritativ dermatit. Vår hypotes är att den gemensamma nämnaren förmodligen inte har med cellernas immunfunktioner att göra utan snarare uttrycker en förmåga hos LC att fånga upp och på olika sätt (se text de olika endocytosformerna ovan) transportera in material som bör destrueras. Denna hypotes, som också stödes av andra experiment (se nedan), innebär att LC måste betraktas som ur funktionell synpunkt mångsidiga celler, vilka har en betydelsefull skyddsfunktion mot främmande substanser och mikroorganismer.

Till sist skall nämnas att det experiment, som redovisas i tabellens kolumn 2, gav ett överraskande resultat innebärande att påtagliga reaktiva förändringar (synliga endast i elektronmikroskopet) kan kvarstå långt efter (i detta fall upp till 6 veckor) det att ett positivt lapptest ser läkt ut. Detta reser den

intressanta frågan om sådan kvarstående reaktion signalerar en period av ökad känslighet under vilken patienten inte skall återvända till den miljö där han riskerar förnyad exposition.

### *Andra reaktioner i LC systemet*

*Lysosombildning.* Lysosomer är särskilda cellkomponenter som en cell bildar för att kunna bryta ned oönskade ämnen. Vi har funnit att ett antal substanser, vare sig de orsakar kontaktinflammation eller ej, ger en ökad lysosombildning i LC, vilket måste innebära att de tagits upp av LC för destruktion. Exempel på sådana substanser är laurylsulfat, polyisobutylene, nitroglycerin, skopolamin.

*"Dendritträdet" hos LC.* Normalt är LC försedda med ett stort antal cellutskott eller dendriter, som kan vara förgrenade. Dendritträdet kan vara mindre utvecklat hos några celler i inflammatoriska situationer men under inflytande av toxiska/irritativa ämnen kan det reduceras avsevärt och to m ut ur överhuden och in i den underliggande läderhuden. Intressant är att vi ca 3/4 år efter anslagsperiodens utgång (maj 1986) kunde bekräfta dessa fynd. Vi fann då att laurylsulfat kan förorsaka beroende på dos och tid en total utvandring av LC till läderhuden hos vissa individer. Vad detta kan betyda i form av individuell känslighet och nedsatt försvarsförmåga återstår att utreda.

*Rörlighet hos LC.* Som framgått ovan har vi visat i strid mot gängse uppfattning att LC kan förflytta sig i överhuden. De fortsatta undersökningarna gav vid handen att lapptestning med laurylsulfat, med en koncentration som ger en måttlig irritation, efter 8 timmar förorsakade en kraftig ökning av antalet LC inom testområdet. Detta är ett av flera fynd, som tyder på att LC är ett försvarssystem som kan mobiliseras tidigt och effektivt när skadliga substanser tränger in i överhuden.

Avslutningsvis skall nämnas att vi upptäckt två tidigare okända system av känslspröt, sk 9+0 cilier. Åtminstone inom vissa hudområden tycks melanocyterna och keratinocyterna i överhudens innersta lager vara försedda med ett sådant. Ciliernas fysiologiska betydelse är ännu okänd. Ett in-

tressant fynd är att de tycks lätt skadas av toxiska ämnen.

*EN SUMMERING ger sålunda vid handen: ett helt nytt sätt att analysera överhuden och dess celler, särskilt de Langerhanska cellerna, dvs en kombination av en fluorescensmetod och en modifierad elektronmikroskopisk procedur och användning av ytterligt sto-*

*ra snittserier har avslöjat ett stort antal hittills okända reaktiva förändringar. Detta har öppnat nya möjligheter att studera basala fenomen rörande försvarsmekanismer i överhuden och kontaktinflammationernas uppkomst och förlopp samt troligen gett nya diagnostiska hjälpmedel.*

**Sammanfattningen utgör rapporten.**

**Arbetsmiljöfonden**

Box 1122, 111 81 Stockholm  
Tel 08-796 47 00 (vx)