pink & blue

Nr. 10

II 2000
Zeitschrift des Zentrums für
Dermatopathologie Freiburg

Schriftleitung und
redaktionelle Verantwortung:
Wolfgang Weyers, Carlos Diaz,
Imke Weyers, Susanna Borghi

Ende gut – alles gut?

Im Kino und Fernsehen kann man sie täglich miterleben – Geschichten mit verwickelten Handlungsfäden, die von einer Komplikation zur anderen führen und sich doch am Ende entwirren. Alles, was unklar war, wird dann offensichtlich, was tragisch erschien, entpuppt sich als Missverständnis, schmerzhafte Eindrücke glätten sich, und wenn am Ende noch eine Hochzeit steht, dann ist das Glück perfekt.

Welcome Cocktail beim 6. Gießener Dermatohistologischen Kolloquium: Wilhelm Meigel (Hamburg, links) im Gespräch mit Susanna Borghi (Freiburg). Im Hintergrund: Hans-Joachim Schulze (Fachklinik Hornheide).

Der Wunsch nach einem Happy End ist so groß und allgemein, dass die Autoren solcher Geschichten sich ihm kaum entziehen können. Einige versuchten es. So ließ Sir Arthur Conan Doyle den Meisterdetektiv Sherlock Holmes sterben, wurde daraufhin aber vom Publikum so massiv bedrängt, dass er ihn unter mysteriösen Umständen wieder auferstehen ließ. Charles Dickens zeichnete im »Oliver Twist« das düstere Bild einer Kindheit im sozialen Abseits, hatte aber vor eigener Armut so viel Angst, dass er zum Ende des Fortsetzungsromans die realistische Schilderung der Armut durch ein märchenhaftes Rettungsszenario ersetzte. Und sollte ein Roman ohne Happy End tatsächlich erfolgreich sein und zur Verfilmung anstehen, dann wird er für das Drehbuch umgeschrieben, um das Geschäft an der Kinokasse nicht zu gefährden.

Die Sehnsucht nach dem Happy End ist gut verständlich, spiegelt sie doch das Streben eines jeden wider, aus allem das Beste zu machen. Leider ist im wahren Leben ein Happy End nicht so leicht zu erreichen wie im Film oder Roman. Auch bei Streitfragen der Wissenschaft bleibt das Ende häufig offen, und wann immer ein Happy End vorgelegt wird, ist Vorsicht angezeigt. Eines jener Happy Ends der Wissenschaft schien sich in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Dermatologie anzubahnen: das Happy End der atopischen Dermatitis.

Inhalt:

Zu diesem Heft. 1
Was ist das? 2
Bunt gemischt 2
Der besondere Fall:
Lineare IgA-Dermatose 5
Bilderbuch der Biopsie. 8
Memories 8
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 10
Für Sie referiert 11
Das ist es! 12
Dermatologie einmal anders:
Immunpathogenese der atopischen Dermatitis . . . 13

Über viele Jahre wurde darüber gestritten, was die atopische Dermatitis eigentlich sei. Im Unterschied zu assoziierten Erkrankungen, wie der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma bronchiale, wurde eine allergische Genese in Abrede gestellt, und selbst die Frage, ob die atopische Dermatitis als spezifische Hautkrankheit aufzufassen sei, blieb unentschieden. Der lange und komplizierte Meinungsstreit schien sich in den letzten Jahren zu lösen, als immunologische Studien eine spezifische Antigenerkennung über IgE-Rezeptoren auf Langerhans-Zellen nahelegten, gefolgt von einer charakteristischen Immunantwort unter Dominanz von Th2-Zellen. Die atopische Dermatitis schien als spezifische Form einer allergischen Kontaktreaktion etabliert. Ende gut – alles gut? Mehr zu dieser Frage finden Sie in unserer Rubrik »Dermatologie – einmal anders«.

Was ist das?

Bunt gemischt

»Eine Steigerung ist schwer!« Dies war die einhellige Bilanz des 6. Gießener dermatohistologischen Kolloquiums, zu dem vom 3. bis zum 5. März 2000 etwa 150 Dermatologen und Pathologen aus sieben europäischen Ländern und den USA nach Gießen kamen. Organisiert vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg und dem Zentrum für Dermatologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, war das Kolloquium in diesem Jahr ganz der klinisch-histopathologischen Korrelation gewidmet.

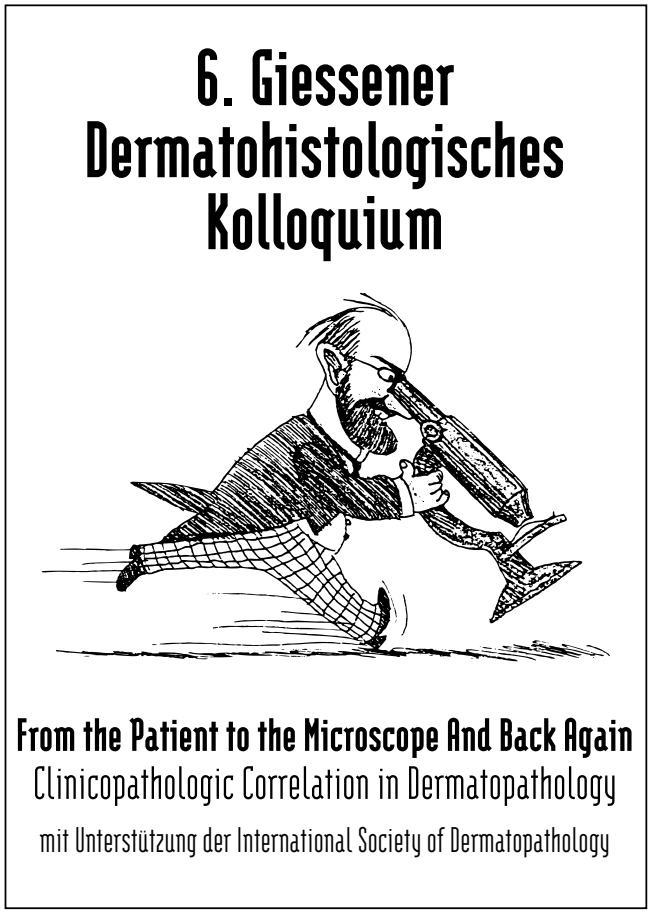
Das Leitthema – »From the Patient to the Microscope and Back Again« – sollte verdeutlichen, dass der Schritt vom Mikroskop zurück zum Patienten häufig wichtiger ist als der Schritt nach vorn zur nächst aufwendigeren Diagnosemethode. Da sich

Ausklang eines stimulierenden Kongress-Tages in Kloster Arnsburg - von links nach rechts: O. Braun-Falco (München), W. Weyers (Freiburg), A.B. Ackerman (New York), G. Borroni (Pavia) und W.-B. Schill (Gießen).

krankhafte Veränderungen der Haut unmittelbar beobachten und gezielt biopsieren lassen, ist die Dermatopathologie weiter entwickelt als jedes andere Gebiet der Humanpathologie. Durch das Studium von Hautkrankheiten gemäß Unnas Maxime, *»das klinische Bild mit einem histologisch geübten Auge zu betrachten und das histologische Bild mit dem Blick des Klinikers zu analysieren,«* sind diese Krankheiten nicht nur in ihrer stereotypen Manifestation bekannt, sondern in all ihren Varianten und Entwicklungsstadien. Nichtsdestotrotz sehen sich Dermatologen und Dermatohistopathologen täglich mit Fällen konfrontiert, in denen klinische und histopathologische Befunde unvereinbar erscheinen. In solchen Fällen wird nicht selten versucht, eine Klärung durch serologische oder molekulare Zusatzuntersuchungen herbeizuführen. So wichtig diese Untersuchungen in Einzelfällen sein mögen, bietet die Rückkehr zum Patienten mit genauerer klinisch-histopathologischer Korrelation mehr Aussicht auf Erfolg.

Die klinische Analyse von Hautveränderungen wurde zum Auftakt des Kolloquiums von Wolfgang Weyers (Freiburg) besprochen. In seinem halbstündigen Vortrag ging er auf Geschichte und unterschiedliche methodische Ansätze der makromorphologischen Diagnostik ein und zeigte Möglichkeiten einer »Pattern-Analyse« auf, beginnend mit der Untersuchung aus der Distanz (u.a. Zahl und Verteilung von Effloreszenzen) und endend mit der Beurteilung der Effloreszenzen aus der Nähe (u.a. Farbe, Symmetrie und Begrenzung). Sein Diagnoseansatz entsprach methodisch der Pattern-Analyse in der Dermatohistopathologie, die in den letzten drei Jahrzehnten von A. Bernard Ackerman (New York) entwickelt wurde und sich inzwischen allgemein durchgesetzt hat. Ackerman selbst ging anschließend ausführlich auf die Möglichkeiten und Grenzen seiner Methode ein.

Nach diesen einleitenden Übersichtsvorträgen wurden Klinik und Histopathologie unterschiedlicher Dermatosen in allen ihren Ausdrucksformen dargestellt. Das Spektrum umfasste Mangelerkrankungen wie Pellagra und Acrodermatitis enteropathica (B. Zelger, Innsbruck), die Mykosis fungoides (A.B. Ackerman) und B-Zell-Lymphome (L. Cerroni, Graz), den Lupus erythematosus (A. B. Ackerman) und Sklerodermien (H. P. Soyer, Graz), melanozytäre Tumoren (L. Cerroni), pigmentierte Schleimhautveränderungen (H. J. Schulze, Münster) und pigmentierte Nagelstreifen (E. Haneke, Wuppertal), Karzinome und entzündliche Erkrankungen der Genitalien (C. Rose, Würzburg und W. Weyers), Erythrodermien (C. Tomasini, Turin), die Rosazea (M. Braun-Falco, München), Artefakte (M. Bonczkowitz, Kelkheim) und Ablagerungsdermatosen (W. Meigel, Hamburg) sowie Vaskulitiden (B. Zelger) und Pannikulitiden (C. Diaz, Freiburg). Höhepunkt war eine ausführliche Darstellung von Klinik und Histopathologie unterschiedlichster Arzneimittel-bedingter Dermatosen durch Dieter Metze (Münster), die in den nächsten Monaten in einer Serie von Artikeln im Journal »Dermatopathology: Practical and Conceptual« publiziert werden wird. Aufgelockert und abgerundet wurde das Programm durch ein Quiz, bei dem die Teilnehmer des Kolloquiums aufgefordert waren, klinische und histopathologische Bilder einander zuzuordnen. Die Fälle wurden anschließend von Mitarbeitern der Gießener Hautklinik (P. Mayser, M. Eberl, C. Loeser und M. Bonczkowitz) vorgestellt.



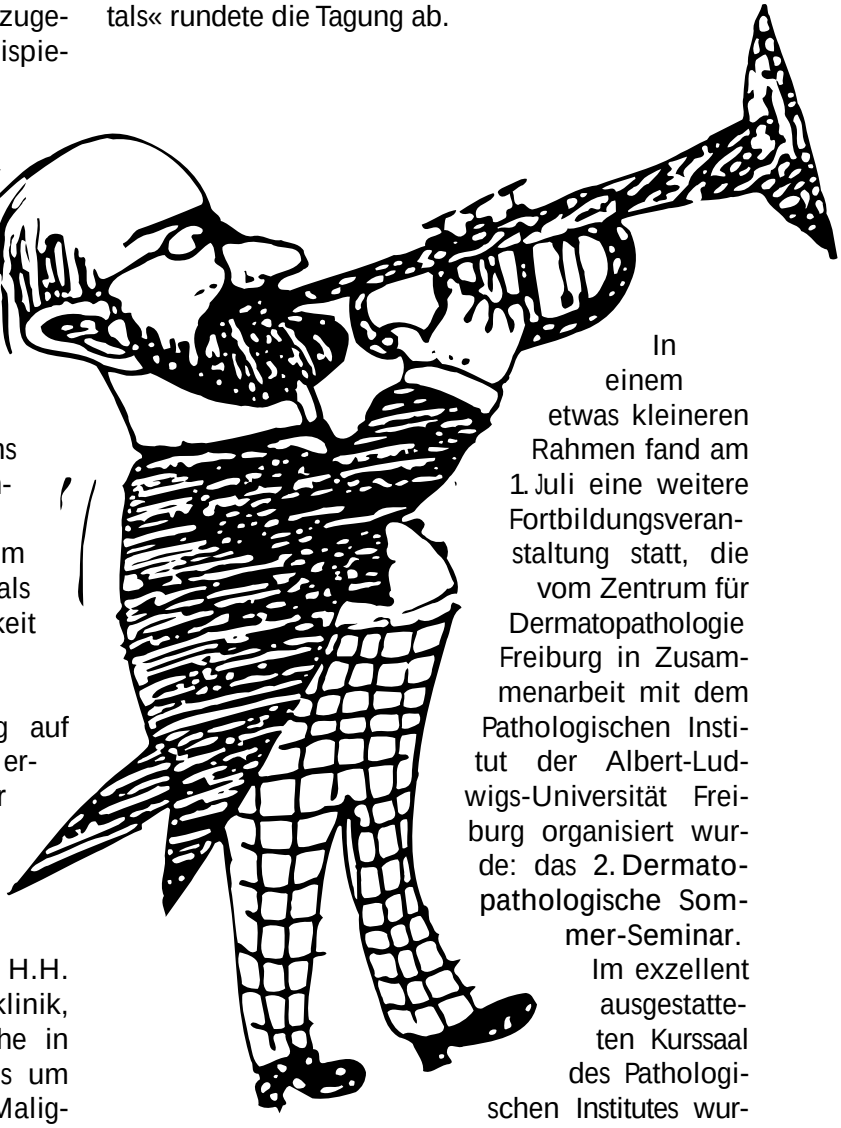
Völlig neuartig und stimulierend war ein Programmpunkt, der mit »Consultations« überschrieben war. G. Borroni (Pavia), C. Rose, C. Tomasini, M. Tronnier (Lübeck), W. Weyers und B. Zelger stellten dabei schwierige Fälle vor und baten jeweils drei Experten sowie das Auditorium um ihre Meinung. Die Vorstellung erfolgte in mehreren Etappen: zunächst wurden histopathologische Befunde demonstriert und dann durch klinische Bilder, anamnestische Angaben und Laborbefunde ergänzt. Nach jeder dieser Etappen wurden die Fälle aufs Neue diskutiert, wobei die in Betracht gezogenen Differenzialdiagnosen nicht selten mehrfach wechselten. Dieses schrittweise Vorgehen führte nicht nur zur einer Ausreizung von allen verfügbaren diagnostischen Kriterien, sondern auch zu

Wenigstens einer der Experten der »Consultations« schien zufrieden mit seiner Diagnose – von links nach rechts: E. Haneke (Wuppertal), D. Metze (Münster) und B. Zelger (Innsbruck).

einem lebhaften und befruchtenden Meinungsaustausch, wie er ansonsten auf Kongressen nur selten vorkommt. Trotz der Beteiligung führender Experten auf dem Gebiet der klinischen und histopathologischen Diagnostik (neben den Referenten z.B. auch Prof. Wolff aus Lübeck und Prof. Braun-Falco aus München) konnten mehrere Fälle nicht zugeordnet werden und stellen möglicherweise Beispiele bislang unerkannter Dermatosen dar.

Die Bereitschaft zur Diskussion wurde durch die familiäre Athmosphäre des Kolloquiums gefördert, die am Abend des ersten Veranstaltungstages beim festlichen Abendessen in Kloster Arnsburg ihren Höhepunkt fand. Begleitet wurde der Abend von schwungvollen Rhythmen der »Academic Brass Band«, die unter Leitung von Christoph Loeser von der Gießener Hautklinik das Thema des Kolloquiums leicht variierte: »From the Patient to the Mouthpiece and Back Again.« Dass manches an fester und flüssiger Nahrung den Weg »From the Plate to the Mouthpiece« fand, ohne jemals wieder zurückzukehren, sei der Vollständigkeit halber ergänzt.

Die zweite große Fortbildungsveranstaltung auf dem Gebiete der Dermatohistopathologie im ersten Halbjahr 2000 war die Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatohistologie (ADH) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die zusammen mit dem Hansischen Dermatologentreffen vom 23. bis 25. Juni in Lübeck stattfand. Die Organisatoren, H.H. Wolff und M. Tronnier von der Lübecker Hautklinik, hatten zwei unterschiedliche Themenbereiche in den Mittelpunkt gestellt: zum einen ging es um »molekulare und zelluläre Mechanismen der Malignomentstehung« – zum Beispiel um »DNA-Reparatur und Rekombination in der Onkogenese« (H.-W. Stürzbecher, Lübeck) und »Tumorinvasionsmodelle beim malignen Melanom« (R. Hofmann-Wellenhof, Graz) – zum anderen um die »Histopathologische Differenzialdiagnose« von Basalzellkarzinomen, Lymphomen und Pseudolymphomen, figurierten Erythemen, Histiozytosen und mesenchymalen Tumoren. Erstmals wurde im Rahmen einer ADH-Tagung auch ein Anfänger-Seminar angeboten, in dem die Themenkomplexe »Vesikulöse und bullöse Dermatosen« (H.H. Wolff, Lübeck), »Ekzem, Psoriasis, Interface« (W. Weyers, Freiburg), »Dermatosen mit Eosinophilie und Neutrophilie« (P. Kiehl, Hannover), »Granulomatöse Dermatosen« (M. Tronnier, Lübeck) und »Immunhistochemie« (C. Rose, Würzburg) anhand weniger exemplarischer Präparate beleuchtet wurden. Ein Rahmenprogramm mit gemütlichem Gesellschaftsabend im Historischen Weinkeller des »Heiligen-Geist-Hospitals« rundete die Tagung ab.



In einem etwas kleineren Rahmen fand am 1. Juli eine weitere Fortbildungsveranstaltung statt, die vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg organisiert wurde: das 2. Dermatopathologische Sommer-Seminar. Im exzellent ausgestatteten Kurssaal des Pathologischen Institutes wur-

den histopathologische Präparate von 50 entzündlichen und 50 neoplastischen Hautkrankheiten zum Einzelstudium ausgelegt. Die Präparate stammten aus der Schnitt-Sammlung der International Society of Dermatopathology, die von Susanna Borghi vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg verwaltet wird. Das Schnitt-Seminar wurde durch ein Quiz ergänzt, dessen einzelne Fälle von Carlos Diaz, Imke und Wolfgang Weyers (Zentrum für Dermatopathologie Freiburg) sowie Gabriele Köhler (Pathologisches Institut der Universität Freiburg) ausführlich dargestellt wurden. Zur Entspannung folgte dann noch ein Stadtrundgang, der mit einem gemütlichen Beisammensein im Biergarten endete.

Die "Academic Brass Band" - im Bild rechts: Christoph Loeser von der Gießener Hautklinik.

Einige Leserbriefe erreichten uns zur letzten Ausgabe von »pink & blue«. Darin ging es unter anderem um den »besonderen Fall«, die Blepharitis granulomatosa. V. Aplas aus Dormitz teilte uns mit, beim Studium zahlreicher Präparate von Cheilitis granulomatosa in Serienschnitten sei es ihm gelungen, »gewebsfremde korpuskuläre Gebilde« in Makrophagen nachzuweisen, die er als Mykobakterien interpretierte und für die Cheilitis granulomatosa verantwortlich machte. Die Relevanz solcher Einzelbeobachtungen sollte allerdings nicht überbewertet werden. Wir selbst haben vor einiger Zeit 25 Fälle von Cheilitis granulomatosa in Serienschnitten untersucht und bei einem der ersten Präparate einen rupturierten Speicheldrüsen-Ausführungsgang am Rande eines Granuloms nachgewiesen. Unsere Freude über die Entdeckung dieser möglichen Ursache der Cheilitis granulomatosa währte aber nur kurz, denn der Befund ließ sich in keinem der anderen Präparate bestätigen. Unserer Ansicht nach spricht derzeit alles dafür, die Cheilitis granulomatosa als eine orale Manifestation des Morbus Crohn einzuordnen.

Auf unseren Artikel über IGEL-Leistungen in der Dermatologie gab es ebenfalls einige Zuschriften. Dabei interessierten vor allem die Kosten, die für die histopathologische Untersuchung von Präparaten anfallen, die im Rahmen von IGEL-Leistungen entnommen wurden. Diese Kosten können nicht verbindlich angegeben werden, liegen jedoch im allgemeinen unter 30 DM.

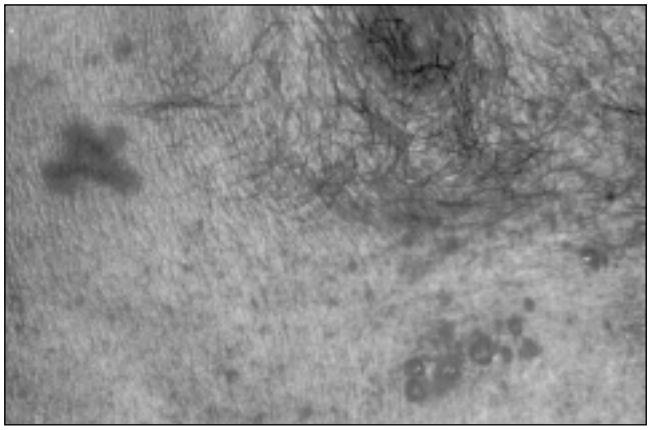
Der besondere Fall

Lineare IgA-Dermatose

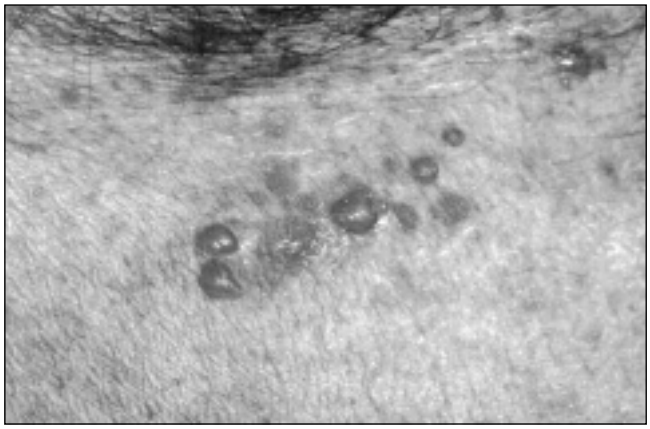
vorgestellt von
Gert-Jochen Dittrich (Gummersbach),
Detlef Zillikens (Würzburg)
und Wolfgang Weyers (Freiburg)

Ein 70jähriger Patient stellte sich mit zahlreichen teils prallen, teils bereits eröffneten, im Durchmesser bis 2 cm großen Blasen am Stamm vor, die sich innerhalb einer Woche entwickelt hatten. Die umgebende Haut wies ein retikuläres Erythem auf. Der übrige Stamm, Extremitäten, Kopf und Schleimhäute waren erscheinungsfrei. Wegen einer Hornhauttransplantation stand der Patient seit acht Monaten unter Behandlung mit Cyclosporin A (200 mg/die). Ansonsten nahm er keine Medikamente ein.

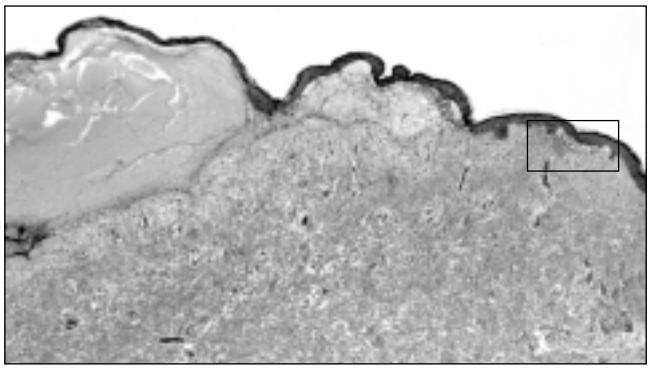
Eine Probebiopsie ergab eine subepidermale Blase, in deren Lumen zahlreiche neutrophile und eosinophile Granulozyten zu sehen waren. Unterhalb der Blase fand sich in der oberen Dermis ein perivaskuläres und interstitielles Infiltrat mit zahlreichen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Aufgrund dieser Befundkonstellation und des Alters des Patienten wurde zunächst an ein bullöses Pemphigoid gedacht. Stufenschnitte erga-



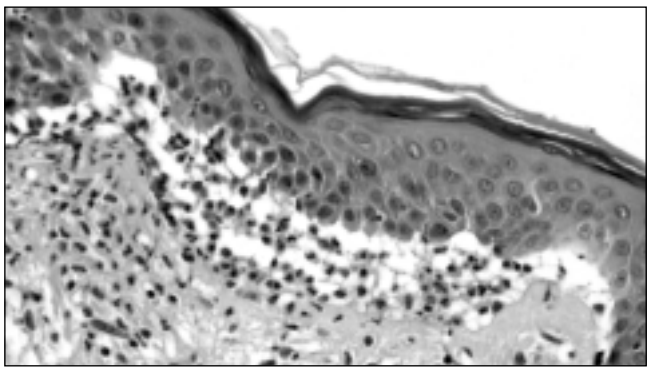
Zahlreiche gruppiert stehende pralle Blasen am Thorax eines 70jährigen Patienten.



Überwiegend pralle Blasen auf entzündlich geröteter Haut.



Subepidermale Blase in Assoziation mit einem perivaskulären und interstitellen Infiltrat aus Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und neutrophilen Granulozyten. Diese Befundkonstellation findet sich bei diversen bullösen Autoimmundermatosen, einschließlich des bullösen Pemphigoids.



Die diagnostisch wegweisenden histopathologischen Veränderungen finden sich am Rande der klinisch wahrnehmbaren Blase: umschriebene subepidermale Kollektionen neutrophiler Granulozyten sind charakteristisch für IgA-vermittelte bullöse Dermatosen und sprechen gegen ein bullöses Pemphigoid.

ben jedoch am Rande der Blase subepidermale Ansammlungen neutrophiler Granulozyten, wie sie für die Dermatitis herpetiformis und die lineare IgA-Dermatose charakteristisch sind. In der indirekten Immunfluoreszenz fanden sich lineare IgA-Ablagerungen im Blasendach, und im Immunoblot konnten an der Universitäts-Hautklinik Würzburg IgA-Antikörper gegen die lösliche Ektodomäne und die NC16A-Domäne des BP180-Antigens nachgewiesen werden. IgG-Antikörper waren im Elisa und Immunoblot nicht nachweisbar.

Von ophthalmologischer Seite wurde die Cyclosporin-Therapie zwei Monate später abgesetzt. Die Behandlung der linearen IgA-Dermatose erfolgte mit 100 mg DADPS und initial 48 mg/die Methylprednisolon, das in der Folge auf eine Dosierung von zuletzt 8 mg/die reduziert wurde. Unter dieser Therapie war der Patient erscheinungsfrei, jedoch traten bei weiterer Dosisreduktion erneut Blasen auf.

Die lineare IgA-Dermatose ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Erstens sind die Antikörper gegen unterschiedliche Antigene gerichtet, teils gegen das BP180-Antigen in der Lamina lucida der Basalmembran, teils gegen das Typ-VII-Kollagen der Ankerfibrillen. Zweitens kann die lineare IgA-Dermatose ein großes Spektrum klinischer Veränderungen aufweisen, das vom Bild eines bullösen Pemphigoids bis hin zu targetoiden Effloreszenzen reicht, die an ein Erythema exsudativum multiforme denken lassen. Auch die Schleimhäute können betroffen sein, in schweren Fällen unter dem klinischen Bild eines vernarbenden Pemphigoids.

Drittens wurden sowohl »idiopathische« Fälle von linearer IgA-Dermatose beschrieben als auch Fälle, die in Assoziation mit Infektionen (z.B. Infekte des oberen Respirationstraktes, Herpes zoster, Hepatitis C) oder Medikamenten auftraten. Manche Autoren sahen das auslösende Moment in einer Kombination von Infektion und Arzneimittel-Gabe (z.B. Vancomycin-Therapie bei Sepsis). Arzneimittel-induzierte Fälle entwickeln sich in der Regel 1 bis 14 Tage nach Therapiebeginn und heilen innerhalb weniger Tage nach Absetzen des Medikamentes ab. Verantwortlich sind v.a. Vancomycin, Amiodaron, Captopril, Diclophenac und Phenytoin, aber auch über zwei Fälle von linearer IgA-Dermatose bei gleichzeitiger Cyclosporin-Therapie wurde berichtet. Im hier geschilderten Fall war die Erkrankung wahrscheinlich unabhängig von der Cyclosporin-Therapie, da sie erst mehrere Monate nach Beginn der Behandlung auftrat und auch nach Absetzen von Cyclosporin fortdauerte.

Bis 1979 wurde die lineare IgA-Dermatose nicht von der Dermatitis herpetiformis abgegrenzt. Inzwischen ist dies gelungen, aber hinter dem Begriff

»lineare IgA-Dermatose« verbergen sich immer noch mehrere spezifische Krankheiten, deren Charakterisierung aussteht. Zum Beispiel sind Erkrankungen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter nicht durch Medikamente induziert und zeichnen sich klinisch häufig durch anuläre Erytheme mit randständigem Bläschensaum aus. Medikamenten-induzierte Fälle werden dagegen im höheren Lebensalter beobachtet und erinnern klinisch meist an ein bullöses Pemphigoid, wie dies auch beim hier geschilderten Patienten der Fall war. Durch genaue Charakterisierung der Autoantikörper, deren Bindung an bestimmte Antigen-Domänen und Korrelation dieser Befunde mit klinischen und anamnestischen Daten sollte künftig ein besseres Verständnis der Krankheitsgruppe der linearen IgA-Dermatose möglich sein.

Einstweilen bleibt es noch bei der Diagnose »lineare IgA-Dermatose«, die definiert ist durch bandförmige Niederschläge von IgA-Antikörpern an der dermoepidermalen Junktion und das histopathologische Bild einer subepidermalen Blasenbildung mit Ansammlungen neutrophiler Granulozyten in den Papillenspitzen. Diese Veränderungen finden sich jedoch vornehmlich im entzündlichen Randbereich von Blasen und sind nach erfolgter Blasenbildung häufig nicht mehr nachweisbar. Zwar dominieren beim bullösen Pemphigoid eosinophile und bei der linearen IgA-Dermatose neutrophile Granulozyten im Blasenlumen und in der oberen Dermis, jedoch sind häufig beide Zelltypen vertreten, so dass die Abgrenzung schwierig sein kann. Auch im vorliegenden Fall ergab sich die Verdachtsdiagnose erst, nachdem in Stufenschnitten der Randbereich der Blase sichtbar wurde.

Dass die histopathologischen Veränderungen bei der Dermatitis herpetiformis und den verschiedenen Krankheiten, die als »lineare IgA-Dermatose« bezeichnet werden, identisch ist, scheint auf der Antikörper-Klasse zu beruhen: IgA-Antikörper wirken stark chemotaktisch für neutrophile Granulozyten, die daraufhin im Stratum papillare akkumulieren und durch Freisetzung proteolytischer Enzyme zu subepidermalen Blasen führen. So verschieden die Ursachen IgA-mediierter subepidermaler bullöser Dermatosen sind, so gleichförmig sind die letzten Schritte der pathophysiologischen Reaktion, die sich im charakteristischen histopathologischen Bild niederschlagen.

HRD
Hättich Regio Design
Martin Hättich
Feldbergstraße 5
79274 St. Märgen
Tel. (07669) 1610
Fax (07669) 1613
ISDN (07669) 1618 (Leonardo)
eMail: haettich@t-online.de
Grafik-Design · Layout · Illustration · Fotomontage

Literatur:

Petit D, Borradori L, Rybojad M, Morel P. Linear IgA bullous dermatosis after heart transplantation. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 851.

Kuechle MK, Stegemeir E, Maynard B, et al.. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 187–192.

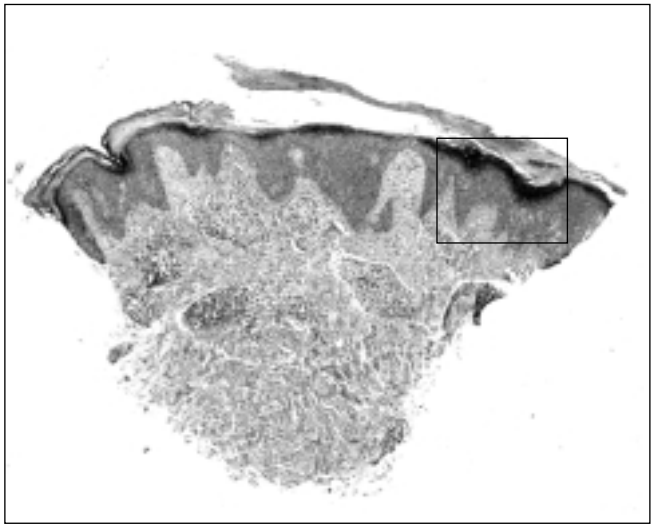
Lan JX, Willcox MD, Jackson GD, Thakur A. Effect of tear secretory IgA on chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. Aust N Z J Ophthalmol 1998; 26 (Suppl. 1): S.36–S.39.

Zillikens D, Herzele K, Georgi M et al.. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. J Invest Dermatol 1999; 113: 947–953.

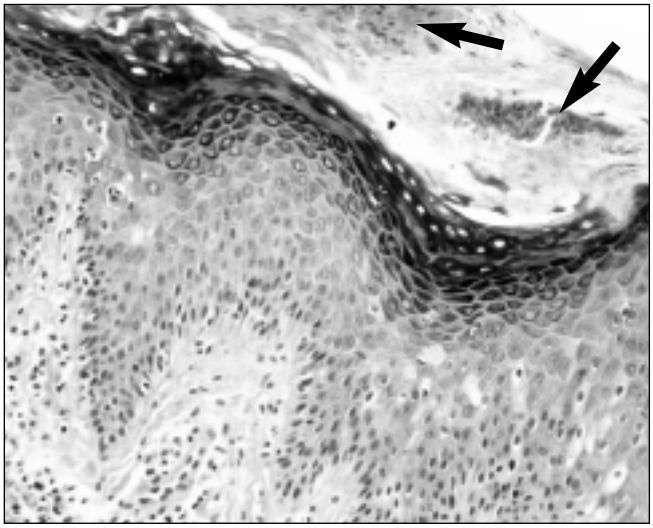
Wenn
Sie Fragen
oder Anregungen haben,
rufen Sie uns an:

Zentrum für
Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761-31625
Fax: 0761-39772
e-mail: Dermpath.Freiburg@t-online.de

Bilderbuch der Biopsie



Psoriasis vulgaris an der Streckseite des Ellenbogens: anstelle der für die Psoriasis typischen gleichmäßigen Epidermishyperplasie mit verstrichenem Stratum granulosum sieht man eine unregelmäßige Epidermishyperplasie mit Hypergranulose.



Die übereinander gestaffelten Parakeratosehügel mit Einlagerung neutrophiler Granulozyten (Pfeile) ermöglichen trotz des ansonsten ungewöhnlichen histopathologischen Erscheinungsbildes in diesem Fall die Diagnose einer Psoriasis vulgaris.

Der Aufbau der Haut ist in Abhängigkeit von der Lokalisation sehr unterschiedlich. Die anatomischen Besonderheiten bestimmter Regionen können das histopathologische Erscheinungsbild von Erkrankungen modifizieren und dadurch die Diagnose erschweren. Zum Beispiel weisen melanozytäre Naevi im Bereich des Nabels und des Genitales oft eine starke Vermehrung von Einzelmelanozyten auf, die an ein Melanom erinnern kann. An Handinnenflächen und Fußsohlen gehen Erkrankungen wie die Psoriasis vulgaris und die Mykosis fungoides, die im allgemeinen eine nur geringe Spongiose zeigen, nicht selten mit stark ausgeprägter Spongiose einher. Ungewöhnlich ist das histopathologische Erscheinungsbild von Hautkrankheiten auch an den Streckseiten der großen Gelenke. Insbesondere an den Ellenbogen führt die ständige mechanische Belastung zu einer unregelmäßigen Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und kompakter Orthokeratose. Dadurch werden zum einen Krankheitsbilder vorgetäuscht, die die gleichen Veränderungen zeigen, z.B. der Lichen simplex chronicus und alte Verrucae vulgares, zum anderen wird die Erkennung von Erkrankungen erschwert, die gewöhnlich andere Charakteristika aufweisen, wie z.B. die Psoriasis vulgaris, bei der das Stratum granulosum normalerweise verschmälert ist. Wenn Hautveränderungen in anderen Lokalisationen vorliegen, sollten Ellenbogen- und Kniestreckseiten bei Biopsien daher möglichst gemieden werden.

Memories

Scleredema Buschke – 100 Jahre

Das Rudolf-Virchow-Krankenhaus am Augustenburger Platz in Berlin gibt es immer noch: als »Campus Virchow-Klinikum« ist es mit seinen 26 theoretischen Instituten, 50 Kliniken und 2500 Betten inzwischen Teil der Berliner Charité. Umrahmt von zahlreichen Neubauten, erinnern noch mehrere historische Pavillons an das Jahr 1906, als das Rudolf-Virchow-Krankenhaus als größtes Krankenhaus Europas eingeweiht wurde.

Ein ganzes Fünftel des Krankenhauses war damals der dermatologischen Abteilung gewidmet, die über mehr als 400 Betten und ein eigenes Pförtnerhaus verfügte. Leiter der Abteilung wurde Abraham Buschke, ein Schüler von Neisser und Lesser, der der Klinik fast dreißig Jahre vorstand, ehe er 1933 als Jude entlassen wurde und zehn Jahre später im Konzentrationslager von Theresienstadt umkam. Eine Straße innerhalb des »Campus Virchow-Klinikum« ist heute nach Buschke benannt.

Von der riesigen dermatologischen Abteilung der Gründungszeit sind inzwischen nur wenige Forschungslabors übrig geblieben. Auch der Gegenstand wissenschaftlichen Interesses hat sich verändert: an die Stelle der morphologischen Diagnostik ist die allergologische Grundlagenforschung getreten. Insofern symbolisiert das Rudolf-Virchow-

Krankenhaus wie kein anderes die Entwicklung der Dermatologie: Schrumpfung bis zur Selbstauflösung, Verlagerung auf Randbereiche und Vernachlässigung des eigentlichen Kerngebietes: der morphologischen Diagnostik von Hautkrankheiten mit nachfolgender gezielter Therapie.

Vieles an dieser Entwicklung ist notwendig und sogar wünschenswert. Nachdem chronische Erkrankungen wie Syphilis und Tuberkulose nahezu verschwunden sind, wären dermatologische Abteilungen mit mehreren hundert Betten heute völlig unsinnig, und die Erweiterung des Spektrums dermatologischer Forschung ist Folge zunehmender pathophysiologischer Kenntnisse und Voraussetzung für neue Perspektiven. In anderer Hinsicht aber sind Perspektiven verloren gegangen. So sind in einer kleinen Ambulanz die Möglichkeiten, unbekannte Dermatosen wahrzunehmen, sehr viel geringer als in einer riesigen Hautklinik wie der des Rudolf-Virchow-Krankenhauses. Und selbst nach erfolgter Wahrnehmung ist das Interesse an einer genaueren Charakterisierung, Mitteilung und Weiterverfolgung heute viel geringer als vor 100 Jahren.

Abraham Buschke (1868–1943)

Zur Zeit des Abraham Buschke schlug sich die hohe Patientenzahl der Hautklinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in zahlreichen Publikationen nieder. Fast jede Woche erschien ein Artikel in der *Dermatologischen Wochenschrift*, und da Buschke die Angewohnheit hatte, sich selbst stets zum Erstautor der Arbeiten zu machen, hieß es in Dermatologenkreisen: *»Es geht von Mund zu Mund, schon wieder Buschke und…«* Bei den Artikeln handelte es sich nicht nur um kasuistische Beschreibungen bekannter Krankheitsbilder, sondern häufig um Fälle, die nicht sicher zugeordnet werden konnten und sich im weiteren Verlauf als eigenständige Krankheiten erwiesen. Demzufolge gibt es kaum einen anderen Dermatologen, dessen Name mit so vielen Hautkrankheiten assoziiert ist, wie Abraham Buschke: zu nennen sind der Buschke-Löwenstein-Tumor, das Buschke-Ollendorf-Syndrom, die Buschke-Hitzemelanose und die auch als Busse-Buschke-Krankheit bezeichnete Kryptokokkose. Am bekanntesten aber ist das Scleredema Buschke, das im Rahmen einer Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft vor genau 100 Jahren erstmals vorgestellt wurde.

Buschke berichtete über einen 44jährigen Mann, der im Anschluss an eine Influenza eine *»eigenthümliche Starre im Nacken«* entwickelte. *»Diese Steifigkeit breitete sich allmählich auf den Thorax, das Gesicht und die unteren Extremitäten aus… Die Haut an den eben beschriebenen Stellen fühlt sich betthart an, nur an einigen Stellen ist sie leicht elastisch gespannt. Dellen sind nicht einzudrücken und die Haut in Falten nicht zu erheben.«* Buschke dachte zunächst *»an eine Sklerodermie sehr acuten Grades, aber eine genaue Inspection ergab, dass die Verdickung nicht in den oberen Schichten, sondern in den tiefen Lagen der Cutis ihren Sitz hatte und dass nur durch diese Veränderungen die Haut selbst gespannt erscheint.«* Die Diagnose einer Sklerodermie war seiner Ansicht nach daher auszuschließen.

Auf die Fallvorstellung von Abraham Buschke folgte eine lebhafte Diskussion, deren Inhalte im Sitzungsbericht nachzulesen sind (Arch Derm Syph 1900; 53: 383). Nach Meinung einiger Teilnehmer lag *»kein Grund vor, diesen Fall von einer acuten Sklerodermie abzugrenzen.«* Der Leiter der Charité-Hautklinik, Edmund Lesser, hielt das Krankheitsbild für das Analogon eines Sclerema neonatorum im Erwachsenenalter, und Alfred Blaschko nahm eine mittlere Position ein: *»Vorläufig kennen wir,«* so führte er aus, *»weder die Ursache der Sklerose noch des Sklerems; nur das scheint fest zu stehen, dass es einen Krankheitszustand gibt, welcher von der gewöhnlichen Sklerodermie zu trennen ist und typisch verläuft, acut anfängt und vorwiegend in den tieferen Schichten und dem subcutanen Gewebe seinen Sitz hat.«*

Wegen der vermuteten Beziehung zum Sclerema neonatorum wurde das Krankheitsbild als Scleredema adultorum bezeichnet. Diese Namensgebung beruhte auf falschen Voraussetzungen, denn erstens hat das Scleredema Buschke mit dem Sclerema neonatorum nichts zu tun und zweitens kommt es

auch im Kindesalter vor. Das Sclerema neonatorum beruht auf Abweichungen in der Zusammensetzung der Neutralfette bei meist frühgeborenen Säuglingen und zeichnet sich histopathologisch durch Einschlüsse von Triglycerid-Kristallen in Fettzellen der Subkutis aus. Das Scleredema Buschke ist dagegen durch eine massive Verdickung der Dermis charakterisiert. Wie bei dem von Buschke geschilderten Fall, entwickelt es sich häufig im Anschluss an Infektionen, wird jedoch auch in Assoziation mit Diabetes mellitus und Paraproteinämien beobachtet.

Die Pathogenese des Scleredema Buschke ist noch heute unklar. Daran, dass es sich um einen eigenständigen pathologischen Prozess handelt, besteht aber kein Zweifel, und diesen Prozess in seiner Besonderheit erkannt zu haben, ist das Verdienst Abraham Buschkes. Es ist auch das Verdienst derer, die die Voraussetzungen für Fallvorstellungen schufen, indem sie Sitzungen dermatologischer Gesellschaften etablierten, die offene Diskussion auf solchen Sitzungen förderten und eine Zusammenfassung der Diskussionen in Fachzeitschriften publizierten. Sitzungen dermatologischer Gesellschaften gibt es immer noch, die Diskussion ist aber stark in den Hintergrund getreten, und die alte Tradition, Diskussionsbeiträge in Fachjournalen abzudrucken, wurde völlig verlassen. Insofern sind die Voraussetzungen für die Charakterisierung unklarer Krankheitsbilder heute sehr viel schlechter als vor 100 Jahren.

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

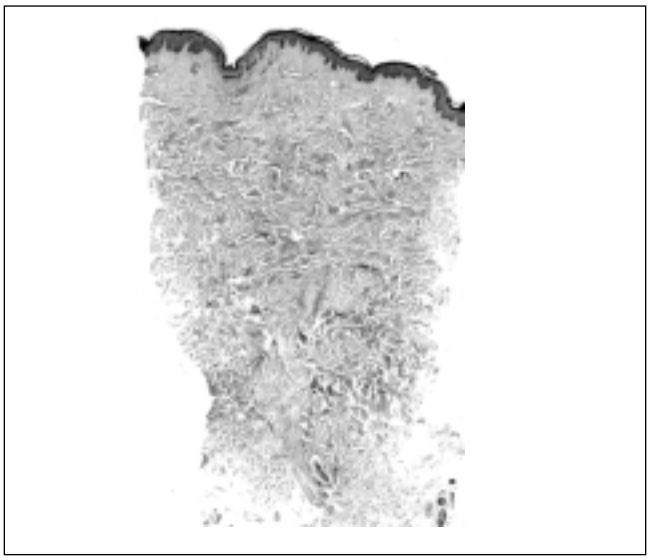
Das Scleredema Buschke ist klinisch durch eine ausgeprägte Induration der Haut gekennzeichnet, die vor allem die Nacken- und Schulterregion, den oberen Stamm und das Gesicht betrifft. Häufig sind die betroffenen Regionen auch leicht gerötet.

Die Induration ist im wesentlichen durch eine massive Verbreiterung des Stratum reticulare bedingt. Die Dermis wird so dick, dass ihre untere Begrenzung selbst durch tiefe Stanzbiopsien in der Regel nicht erfasst wird. Da die Dicke der Dermis ein wichtiges diagnostisches Kriterium für das Scleredema Buschke ist, sollten Biopsien möglichst tief reichen.

In frühen Stadien der Erkrankung werden die Kollagenfaserbündel durch Muzineinlagerungen voneinander separiert. Das Muzin lässt sich in der Alcianblau-Färbung meist gut nachweisen, so dass auf die manchmal empfohlenen Spezial-Fixierungen des Gewebes (z.B. Kryofixierung oder Fixierung in Cetylpyridinium), die die Nachweisbarkeit von Muzin verbessern sollen, verzichtet werden kann. In späteren Stadien fehlt die Muzinvermehrung; die Kollagenfaserbündel sind stark vergröbert und dicht gelagert. Im Unterschied zum Skleromyxödem findet sich keine Vermehrung von Fibrozyten und im Unterschied zu frischen Herden einer Sklerodermie kein nennenswertes Entzündungsinfiltrat. Die Abgrenzung von alten Herden einer Sklerodermie kann ohne ausreichende klinische Angaben dagegen schwierig sein.

Obwohl Ätiologie und Pathogenese des Scleredema Buschke unbekannt sind, legen die histopathologischen Veränderungen eine Aktivierung von Fibrozyten nahe, die sich in der anfänglichen Muzinvermehrung und der anschließenden massiven Fibrose niederschlägt.

Scleredema Buschke: Massive derbe Schwellung und Rötung im Bereich des oberen Rückens.



In fortgeschrittenen Stadien des Scleredema Buschke ist die Dermis stark verdickt. Entzündliche Veränderungen fehlen.

Für Sie referiert

In einer Studie der Universität Madrid wurden 155 Naevi sebacei im Hinblick auf assoziierte Tumoren untersucht. Am häufigsten fand sich eine Assoziation von Naevi sebacei mit Trichoblastomen (7,7%), gefolgt vom Syringocystadenoma papilliferum (5,8%) und dem Sebomatricom (4,5%). Häufig waren darüber hinaus auch endophytische Warzen (7,7%) und eine Induktion primitiver Haarfollikel (6,4%). Basalzellkarzinome wurden nicht beobachtet. Die Empfehlung, Naevi sebacei wegen einer Tendenz zur Entwicklung maligner Neoplasien frühzeitig zu entfernen, wurde von den Autoren in Frage gestellt (Jaqueti G et al.: Am J Dermatopathol 2000; 22: 108–118).

Neben morphologischen Charakteristika wie Asymmetrie, unregelmäßiger Begrenzung, unregelmäßiger Färbung und großem Durchmesser wird auch die Vergrößerung eines Pigmentmals als klinisches Kriterium zur Diagnose eines malignen Melanoms herangezogen. An der Universität Wien wurden 1612 als »gewöhnliche melanozytäre Naevi« eingeordnete Tumoren auflichtmikroskopisch über einen längeren Zeitraum hinweg kontrolliert. Eine Vergrößerung wurde in 5,3% aller Naevi festgestellt, und zwar vor allem bei Patienten unter 20 Jahren. Auflichtmikroskopisch wiesen sich vergrößernde Naevi einen peripheren Saum bräunlicher Globuli auf. Die sich vergrößernden Pigmentzelltumoren wurden exzidiert; histopathologisch konnte die Naevus-Diagnose in allen Fällen gesichert werden. Bei ansonsten unauffälligen Pigmentzelltumoren hat die anamnestische Angabe einer Vergrößerung der vorliegenden Studie zufolge keine diagnostische Relevanz (Kittler H et al.: Arch Dermatol 2000; 136: 316–320).

Der Spitz-Naevus weist ein breites Spektrum klinischer und histopathologischer Erscheinungsformen auf. Zu diesen Varianten zählen zum Beispiel der pigmentierte Spindelzellnaevus und der desmoplastische Spitz-Naevus. Als bislang nicht charakterisierte histopathologische Variante des Spitz-Naevus wurde vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg der angiomatoide Spitz-Naevus beschrieben. Er ist gekennzeichnet durch epitheloide Melanozyten, die wenig oder kein Pigment aufweisen und zumeist einzeln in einem fibrösen Stroma gelegen sind. Das Stroma enthält darüber hinaus massenhaft kleine Blutgefäße mit prominenten Endothelien. Unter 400 Spitz-Naevi wurde die angiomatoide Variante fünfmal beobachtet. Die Kenntnis des angiomatoiden Spitz-Naevus ist wichtig, um einer Verwechslung mit vaskulären Neoplasien vorzubeugen (Diaz C et al.: Am J Dermatopathol 2000; 22: 135–139).

Im American Journal of Dermatopathology setzte Carlos Diaz vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg seine Serie über die algorithmische Diagnose kutaner Weichteiltumoren anhand der im histopathologischen Schnitt dominierenden Farben fort. Als Tumoren mit Dominanz von pink besprach er u.a. muskuläre Neoplasien, Fibromatosen und den Granularzelltumor. Da das Fehlen von Blautönen in der Übersichtsvergrößerung mit einer geringen Zellularität der Neoplasie korreliert, sind Tumoren, die sich vornehmlich pink anfärben, fast durchweg gutartig (Diaz C: Am J Dermatopathol 2000; 22: 191–196).

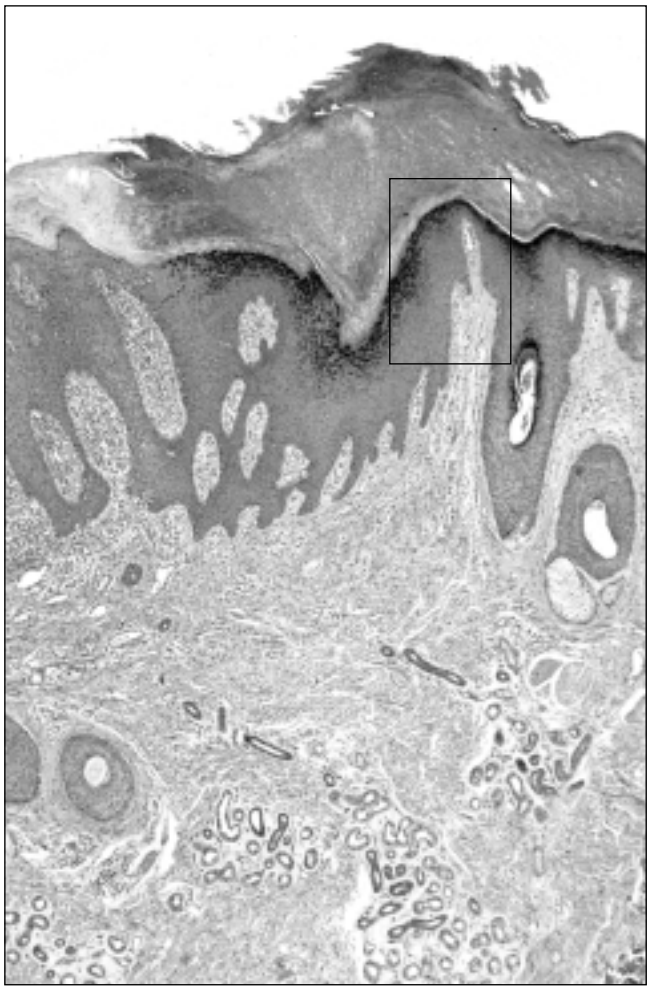
Eine lymphomatoide Papel ist nicht gleichbedeutend mit der lymphomatoiden Papulose. Von der Abteilung für Pathologie und Dermatologie der University of California in San Francisco wurde ein Fall beschrieben, der klinisch und histopathologisch alle typische Zeichen einer lymphomatoiden Papulose aufzuweisen schien: eine 81jährige Patientin entwickelte plötzlich zahlreiche Papeln am Stamm und an den Extremitäten, die unter der klinischen Verdachtsdiagnose einer lymphomatoiden Papulose biopsiert wurden. Histopathologisch fand sich ein oberflächliches und tiefes Infiltrat atypischer Lymphozyten, die eine starke Expression von CD30 aufwiesen. Trotz dieser für die lymphomatoide Papulose typischen Befundkonstellation wurde eine zweite Biopsie durchgeführt, in der sich bei ansonsten gleichem Bild eine Milbe in der Hornschicht nachweisen ließ – ein Beispiel dafür, dass auch Arthropodenreaktionen (in diesem Fall eine Scabies) mit CD30-positiven atypischen Lymphozyten einhergehen können. Die Kenntnis solcher diagnostischer Fallen ist auch für den Kliniker wichtig, der bei klinisch ungewöhnlichen Befunden oder Krankheitsverläufen die Diagnose stets überdenken sollte (McCalmont TH, LeBoit P: Am J Dermatopathol 2000; 22: 188–190).

Das Granuloma anulare manifestiert sich in der Regel mit Papeln oder anulären Plaques. Von der Universität in Cincinnati wurde auf die Patch-Form des Granuloma anulare hingewiesen, die klinisch durch kaum wahrnehmbare, nicht infiltrierte fleckförmige Veränderungen und histopathologisch durch ein mäßig ausgeprägtes interstitielles Infiltrat von Histiozyten charakterisiert ist. Im Unterschied zur üblichen klinischen Differenzialdiagnose des Granuloma anulare muss die Patch-Form der Erkrankung vor allem von der makulösen hyperpigmentierten Variante der Morphea und dem Patch-Stadium der Mykosis fungoides abgegrenzt werden (Mutasim DF, Bridges AG: J Am Acad Dermatol 2000; 42: 417–421).

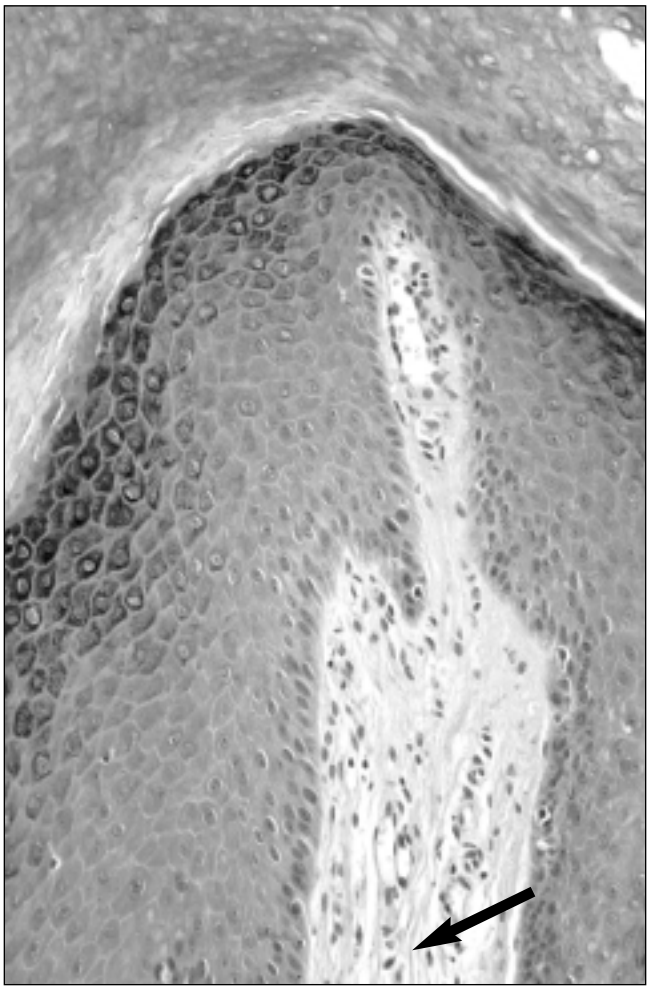
Das ist es!

Es handelt sich um einen Lichen simplex chronicus bzw. um kleine, dicht stehende Prurigopapeln. Beide Begriffe bezeichnen den gleichen Prozess, nämlich umschriebene, erhabene Hautveränderungen, die als Folge langfristigen Kratzens entstehen. Der Begriff »Prurigo« wird für etwas größere, der Begriff »Lichen simplex chronicus« für kleine Papeln verwendet. Auf dem Bild dominieren kleine Papeln, so dass differenzialdiagnostisch an andere Erkrankungen zu denken ist, die den Namen »Lichen« tragen, zum Beispiel an den Lichen planus oder den Lichen myxedematosus. Gegen diese Erkrankungen spricht jedoch die Lokalisation der Hautveränderungen an der Streckseite des Unterschenkels. Der Lichen amyloidosus, der ebenfalls mit kleinen, monomorphen Papeln einhergeht und bevorzugt an den Unterschenkeln auftritt, ist keine echte Differenzialdiagnose, sondern eine Variante des Lichen simplex chronicus, bei der es infolge des Kratzens zu einem Untergang von Keratinozyten kommt, die nachfolgend in die Dermis abtropfen und dort in Amyloid umgewandelt werden. Dass die Hautveränderungen im vorliegenden Fall kratzbedingt sind, ist auch an der Verdickung der Haut mit Betonung des Hautlinienreliefs zu erkennen, die vor allem am Fußgelenk als flächenhafte Lichenifikation hervortritt.

Während die Diagnose kratzbedingter Hautveränderungen anhand des klinischen Bildes mit Sicherheit gestellt werden kann, ist eine Aussage über die Ursache des Juckreizes, der den Patienten zum Kratzen verleitet, nicht möglich. Der abgebildete Patient wies eine atopische Konstitution auf, so dass die Hautveränderungen auch als »Prurigoform der atopischen Dermatitis« bezeichnet werden könnten. Zu dieser Einordnung bedarf es allerdings zusätzlicher anamnestischer Angaben. Die Hautveränderungen selbst unterscheiden sich in nichts von kratzbedingten Papeln, die auf dem Boden anderer pruriginöser Erkrankungen entstehen und nicht mit einer Atopie assoziiert sind.



Langfristiges Kratzen führt zu einer Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und kompakter Orthokeratose. Ferner sieht man als Folge einer fortdauernden Irritation nicht selten ein leichtes Entzündungsinfiltrat, Areale von Parakeratose sowie Plasma und neutrophile Granulozyten in der Hornschicht.



Typische histopathologische Veränderungen einer Prurigopapel: neben der unregelmäßigen Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und kompakter Orthohyperkeratose sieht man auch vergröberte Kollagenfasern in den elongierten dermalen Papillen (Pfeil).

Dermatologie – einmal anders

Die Immunpathogenese der atopischen Dermatitis

Kaum eine andere Krankheit der Haut ist so umstritten wie die atopische Dermatitis. Dabei ist sie häufig und in der Regel leicht zu erkennen: die charakteristische Betonung von Gesicht, seitlichen Halspartien und großen Gelenkbeugen sowie das Nebeneinander von Rötungen, Lichenifikation und Exkoriationen bei trockener, rauher Haut ermöglichen meist eine Blickdiagnose. Zu allem Überfluss gibt es noch viele andere Diagnosekriterien, wie zum Beispiel den Juckreiz, die oft positive Familienanamnese, die Assoziation mit allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma bronchiale, die Erhöhung des Serum-IgE und die Häufigkeit positiver Testreaktionen auf Aeroallergene, um nur einige zu nennen.

Gerade die Vielgestaltigkeit des klinischen Bildes, die die Diagnose erleichtert, erschwert aber die Einordnung und ist verantwortlich für den anhaltenden Meinungsstreit über die Natur der atopischen Dermatitis. Ernest Besnier, der das Krankheitsbild 1892 als erster klar herausarbeitete, bestritt jegliche Spezifität der Hautveränderungen. Seiner Ansicht nach lag das Wesen der Krankheit in einer hereditären Neigung zum Juckreiz, einer »prurigo diathésique«, und die Hautveränderungen waren nichts als Kratzeffekte. Andere Autoren, wie Joseph Jadassohn und Guido Miescher, sprachen sich für eine Spezifität der Hautveränderungen aus, grenzten sie aber vom Ekzem ab, da typische morphologische Charakteristika eines Ekzems, wie Bläschen und Papulovesikel, fehlten. Wieder andere Autoren ordneten die Krankheit als Ekzem ein, bestritten aber im Gegensatz zu anderen Krankheiten des atopischen Formenkreises eine allergische Genese und grenzten die Hautveränderungen als »endogenes Ekzem« vom exogenen allergischen Kontaktekzem ab.

All diese unterschiedlichen Meinungen sind nicht Geschichte, sondern werden bis heute vertreten. Die atopische Dermatitis gleicht einem Schiff auf hoher See, das dem Ruder nicht gehorcht und von den unsteten Wogen bald hierhin, bald dorthin gespült wird. Erst in den letzten Jahren kam durch neue immunologische Erkenntnisse Land in Sicht. Zunächst wurden auf Langerhans-Zellen IgE-Rezeptoren nachgewiesen, so dass die Hypothese einer IgE-vermittelten Kontaktreaktion vom »Ekzemtyp« neue Nahrung erhielt. Aeroallergene lösten im »Atopie-Patchtest« eine vesikulöse Immunreaktion aus, die von der allergischen Kontaktdermatitis nicht abzugrenzen war. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Patienten mit atopischer Dermatitis vermehrt T-Helfer-Zellen vom Typ 2 aufweisen, deren Zytokine die IgE-Bildung (IL-4, IL-13) und die Reifung eosinophiler Granulozyten (IL-5) stimulieren. Damit schien das Szenario einer spezifischen atopischen Ekzemreaktion komplett: ein Aeroallergen bindet über IgE-Rezeptoren an Langerhans-Zellen und wird von diesen spezifisch sensibilisierten Th2-Lymphozyten präsentiert, die einerseits eine

spongiotische Entzündung herbeiführen, andererseits durch Stimulation der IgE-Bildung die Allergenbindung weiter fördern. Die atopische Dermatitis galt als *»Paradigma einer IgE-mediierten Typ-IV-Reaktion«* (Bieber T, Pathol Biol 1995; 43: 871-875). Ende gut – alles gut?

Nicht ganz, denn die zahlreichen Argumente, die schon früher gegen eine allergische Genese der atopischen Dermatitis angeführt wurden, blieben von den neuen Erkenntnissen unberührt. Zum Beispiel haben die meisten allergischen Reaktionen in Hauttests, einschließlich des Atopie-Patch-Tests, keine erkennbare klinische Relevanz. Bei Patienten mit positiven Hauttest-Reaktionen oder Nachweis spezifischer Antikörper führt Allergenkarenz nur selten zu einer Besserung der Dermatitis. Wenn keine assoziierte respiratorische Allergie besteht, ist das Serum-IgE bei atopischer Dermatitis meist normal. Das klassische klinische Bild der atopischen Dermatitis wurde sogar bei Patienten mit Agammaglobulinämie beobachtet, die keine IgE-Antikörper aufweisen. IgE-bindende Langerhans-Zellen sind für die atopische Dermatitis ebenso wenig spezifisch wie eine Dominanz von Th2-Lymphozyten für Reaktionen auf Aeroallergene. Darüberhinaus können allergische Reaktionen viele Aspekte der atopischen Dermatitis nicht erklären, wie zum Beispiel die trockene Haut und die sogenannten »Atopie-Stigmata«.

Die Schwierigkeiten in der Einordnung der atopischen Dermatitis sind darauf zurückzuführen, dass sich bei Atopikern viele pathogenetisch unterschiedliche Hautveränderungen überlagern. Die meisten dieser Veränderungen sind kratzbedingt: durch intensives Kratzen entstehen zum einen Gewebedefekte, die von kleinen oberflächlichen Exkoriationen über großflächige Erosionen bis hin zu narbig abheilenden Ulcera reichen, zum anderen führt langfristiges Kratzen zu einer Verdickung der Epidermis mit kompakter Hyperkeratose, die sich klinisch in umschriebenen Prurigopapeln oder flächenhaften Lichenifikationen niederschlägt. Im Rahmen der Lichenifikation kommt es zu einer Vergröberung der Hautlinien, die an den Unterlidern von Atopikern zur »Dennie-Morgan-Falte« führt, während das »Hertoghe-Zeichen« Folge eines kratzbedingten Haarverlusts im Bereich der Augenbrauen ist.

Warum aber kratzen die Patienten? Weil es juckt! Und warum juckt es? Wegen einer spezifischen Immunreaktion auf Umweltallergene? Das ist natürlich möglich. Typ-IV-Allergien sind bei Atopikern nicht selten, und dass intensiver Hautkontakt mit Aeroallergenen eine juckende urtikarielle Reaktion herbeiführen kann, ist bei entsprechender Sensibilisierung an jedem Reibetest ersichtlich. Auch eine spongiotische Immunreaktion auf Aeroallergene, wie sie im »Atopie-Patchtest« provoziert wird, mag in Einzelfällen für die Dermatitis und den Juckreiz verantwortlich sein.

Sehr viel wichtiger sind im klinischen Alltag jedoch irritativ-toxische Einflüsse. Die meisten Patienten mit atopischer Dermatitis geben eine Unverträglichkeit von Wolle an. Nicht selten sind Entzündungszeichen im Bereich scheuernder Kleidung am stärksten ausgeprägt (z.B. Kragenbereich, »Mamillenekzem«). Viele Atopiker entwickeln bei häufigem Wasserkontakt eine irritative Kontaktdermatitis an den Händen. Und die meisten »Minimalformen der atopischen Dermatitis« lassen sich durch die schwach irritative Wirkung von Schweiß oder Speichel erklären (z.B. Cheilose bzw. »Lippenleckekzem«, »Lutschekzem« am Daumen von Kleinkindern, »atopisches Analekzem«).

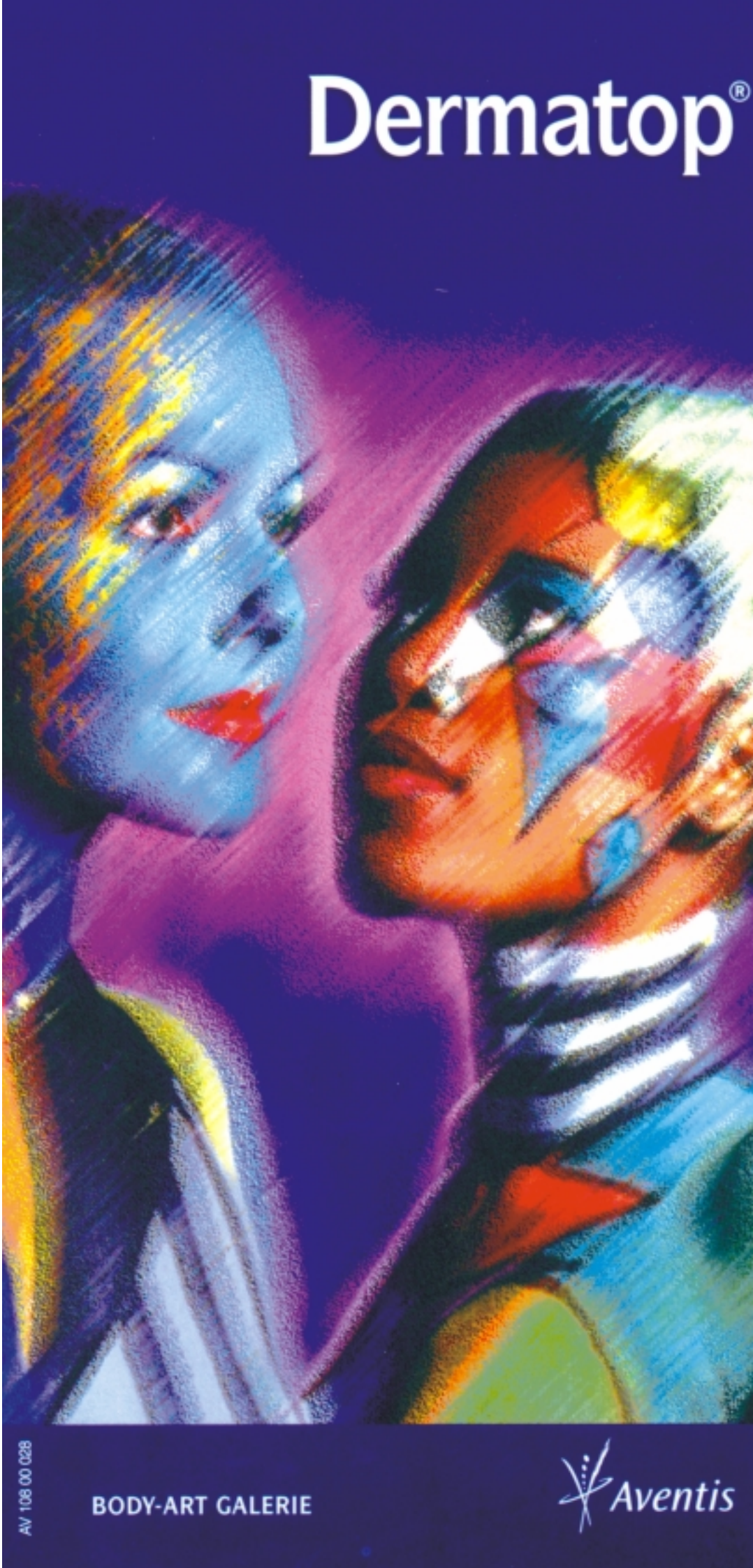
Die besondere Neigung zur Entwicklung einer irritativen Kontaktdermatitis ist Folge der für Atopiker typischen »trockenen Haut«. Die Ursachen der Hauttrockenheit sind nicht bekannt. Zwar wurden Veränderungen im Lipidfilm (u.a. verminderter Ceramid-Anteil) und eine Reduktion wasserbindender Moleküle im Stratum corneum (u.a. durch Filaggrin-Mangel) festgestellt, doch von diesen ersten unsicheren Befunden bis zu einem Verständnis der Pathophysiologie ist noch ein weiter Weg. In jedem Fall gehen die Hornschichtveränderungen bei Atopikern mit einer gestörten Barrierefunktion einher, die das Eindringen von Irritantien und Allergenen erleichtert.

Die Verhornungsstörung bei Patienten mit Atopie kann also nicht nur für irritative Kontaktdermatitiden verantwortlich sein, die zusammen mit Kratzeffekten das klinische Bild der atopischen Dermatitis bestimmen, sondern auch für die Entwicklung von Allergien. Selbst respiratorische Allergien wurden auf eine frühkindliche Sensibilisierung über die Haut zurückgeführt (Taieb A, Contact Dermatitis 1999; 41: 177-180). Durch chronische Allergenstimulation bildet sich dann der immunologische Phänotyp der Atopie aus, einschließlich der Vermehrung von Th2–Zellen und der überschießenden Produktion von IgE. In diesen immunologischen Veränderungen die eigentliche Ursache der Atopie zu sehen, ist jedoch abwegig, und die Suche nach Genen, die den Immundefekt bedingen, wird trotz gelegentlicher Erfolgsmeldungen letztlich unergiebig sein. Die immunologischen Veränderungen sind bei der Atopie nur ein Epiphänomen, das für die respiratorischen Beschwerden große Bedeutung hat, bei der atopischen Dermatitis aber nur eine untergeordnete Rolle spielt.

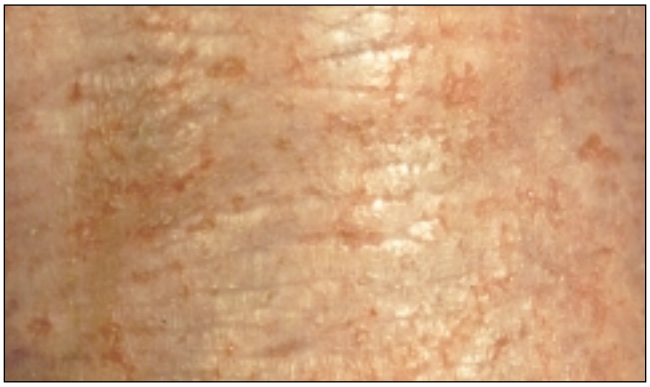
Jede wissenschaftliche Hypothese muss sich daran messen lassen, wie gut sie die Wirklichkeit zu erklären vermag. Die Annahme eines hereditären Im-

mundefektes als Ursache der Atopie erklärt nur wenige Teilaspekte des Krankheitsbildes. Die Annahme einer genetisch verankerten Differenzierungsstörung des Oberflächenepithels mit Beeinträchtigung der Barrierefunktion leistet da wesentlich mehr: Sie erklärt, warum die Haut bei den meisten Atopikern trocken und rauh ist. Sie erklärt die besondere Empfindlichkeit gegenüber irritativen Einflüssen, die für die Ausbildung einer chronischen Dermatitis mit Juckreiz und Kratzeffekten entscheidend sind. Sie erklärt die Entwicklung von Allergien und die verstärkte Bindung von Mikroorganismen, die sich in unterschiedlichen Infektionen, von der Impetigo bis hin zu Mollusca contagiosa, niederschlägt. Die physiologische Zunahme der Barrierefunktion in den ersten Lebensjahren erklärt den häufigen Rückgang der Beschwerden nach dem Kleinkindesalter. Und schließlich erklärt die Störung der Barrierefunktion auch die Assoziation der atopischen Dermatitis mit anderen Krankheitsbildern. So heisst es allgemein, viele Atopiker hätten gleichzeitig eine Ichthyosis vulgaris. Tatsächlich ist es umgekehrt: Patienten mit Ichthyosis vulgaris weisen eine gestörte Barrierefunktion ihrer Hornschicht auf und entwickeln aus diesem Grunde den Phänotyp der Atopie. Ähnlich verhält es sich mit anderen hereditären Verhornungsstörungen, wie zum Beispiel dem Netherton-Syndrom.

Das Schiff der atopischen Dermatitis ist damit noch lange nicht am Ziel. Es befindet sich weiterhin auf hoher See, aber ein Kurs liegt an, und der weist nicht in den Hafen der Immunologie.

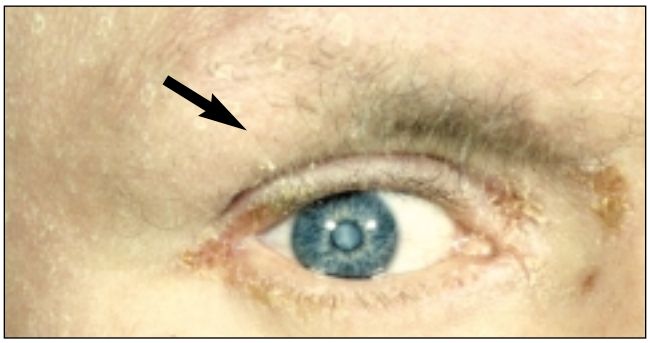


Atopische Dermatitis im Säuglingsalter: die Hautveränderungen sind direkte Folge des Kratzens. Die benachbarte Haut weist keine Entzündungszeichen auf, und den Händen nicht zugängliche Hautregionen sind erscheinungsfrei.



Kombination von Zeichen langfristigen und aktuellen Kratzens: eine Lichenifikation der Kniegelenksbeuge, verbunden mit zahlreichen kleinen Exkoriationen, als typische Manifestation einer atopischen Dermatitis.

Die durch anhaltendes Reiben verursachte Lichenifikation der Augenlider ist verantwortlich für die Vergröberung des Hautlinienreliefs und das Hervortreten der »Dennie-Morgan-Falte«.



Das Fehlen der lateralen Partien der Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen) ist nicht Ausdruck einer genetisch fixierten Fehlbildung, sondern Folge anhaltenden Kratzens und Reibens.

Irritative Kontaktdermatitis am Hals einer Atopikerin. Für die häufige Lokalisation der atopischen Dermatitis als Hals dürfte v.a. die mechanische Irritation durch das Scheuern von Kleidung verantwortlich sein, durch die die ohnehin gestörte Barrierefunktion der Hornschicht weiter herabgesetzt wird.

Die starke Besiedlung der Haut durch Staphylokokken ist nicht Ursache, sondern Folge von Exazerbationen der atopischen Dermatitis. Im Rahmen der Entzündung wird die Hornschicht weiter beeinträchtigt und die Bindung von Staphylokokken begünstigt.

Irritative Kontaktdermatitis in den Bauch- und Leistenfalten einer Atopikerin. Nicht selten ist die atopische Dermatitis im Bereich von Hautfalten am stärksten ausgeprägt, was durch die irritative Wirkung von Schweiß bei herabgesetzter Barrierefunktion der Hornschicht erklärt werden kann.

Bei Patienten mit Ichthyosis vulgaris ist die Barrierefunktion der Hornschicht eingeschränkt (siehe z.B. Lavrijsen AP et al.; Br J Dermatol 1993; 129–547–553). Dies erleichtert das Eindringen von Irritantien und Allergenen und kann dadurch sekundär zum immunologischen Phänotyp der Atopie führen.