pink & blue

Nr. 11

III 2000
Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

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

Der Blick ins Gesicht

»Schau mir in die Augen, Kleines!« raunte Humphrey Bogart ins nächtliche Dunkel des Flughafens von Casablanca. Und Ingrid Bergman schaute und sah, es war ihm ernst.

Nicht nur im Film gilt der direkte Blick ins Auge, der Blick ins Gesicht als sicheres Mittel der Erkenntnis. Auch im täglichen Leben bewahrt er uns vor Verwechslungen. Nicht, dass es keine spezifischeren Erkennungsmethoden gäbe, wie zum Beispiel den Fingerabdruck. Aber wer will schon bei jedem Zusammentreffen mit anderen Menschen den Fingerabdruck untersuchen? Der Blick ins Gesicht ist einfach, schnell durchführbar und von hoher diagnostischer Aussagekraft. Ist uns jemand vertraut, dann sind Fehler der spezifischen Erkennung außerordentlich selten. Darüberhinaus ermöglicht der Blick ins Gesicht eine Abschätzung des Stimmungszustandes und somit des voraussichtlichen Verhaltens, was durch die Untersuchung des Fingerabdrucks nicht gelingt.

Inhalt:

Zu diesem Heft. 1
Was ist das? 2
Bunt gemischt 2
Der besondere Fall:
Anetodermie 7
Memories 9
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 10
Für Sie referiert 10
Bilderbuch der Biopsie 12
Das ist es! 13
Dermatologie einmal anders:
Die zweite Schöpfung 13

Auch in der dermatologischen Diagnostik spielt der Blick ins Gesicht der Erkrankung eine wichtige Rolle. Gemeint ist hiermit die Erfassung führender Zeichen und Symptome, wie Juckreiz, Schwäche und Krankheitsgefühl oder Zahl und Verteilung von Efflureszenzen. Natürlich kann man einer Erkrankung auch den Fingerabdruck abnehmen und ihr mit aufwendigeren Untersuchungen zu Leibe rücken. Der einfache Blick ins Gesicht reicht aber meistens aus und hat im Falle einer Befunddiskrepanz in der Regel die größere Aussagekraft. Wenn wir jemanden kennen, dann wissen wir, wen wir vor uns haben, auch wenn man uns mittels Fingerabdrücken eines

besseren belehren will. Je komplizierter die Diagnosemethode, desto leichter geschehen Fehler bei der Befunderhebung und -interpretation. Fingerabdrücke können zum Beispiel im Labor verwechselt werden. Beim Blick ins Gesicht ist dies nicht der Fall.

Mehr über Fingerabdrücke und über den Blick ins Gesicht von Hautkrankheiten finden Sie ins unserer Rubrik »Dermatologie – einmal anders«. Außerdem besprechen wir anlässlich des 150. Geburtstages von Ernst Schweninger die Anetodermie.

Was ist das?

Bunt gemischt

Die Olympischen Spiele sind beendet. Sie brachten Tausende von Sportlern aus aller Welt zusammen und ein Vielfaches an Funktionären und Journalisten. Milliarden von Menschen freuten sich über Medaillen und Weltrekorde. Die Spiele von Sydney – der sportliche Höhepunkt des Jahres 2000?

Für viele schon, aber nicht für alle. Der sportliche Höhepunkt der Dermatologie fand nicht in Australien, sondern in Ungarn statt: im Rahmen der 3. Tagung der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft (DUDG) Ende August in Lillafüred bestritt die Dermatologen-Nationalmannschaft ihr drittes Fußball-Länderspiel. Aus akademischer Sicht konnte sich die deutsche Mannschaft sehen lassen – vier Professoren, einige weitere habilitierte Mitspieler und im jahrelangen Praxis-Alltag gestählte Kollegen hätten jeder Hautklinik gut zu Gesicht gestanden. Die ungarischen Gastgeber waren akademisch unterlegen, konnten dafür aber physische Vorteile geltend machen. Im Schnitt gut zehn Jahre jünger, mit vielen fußballerisch geschulten und durchtrainierten Assistenten, setzten sie das deutsche Team unter Druck und schossen sieben Tore. Nach zwei Schlappen gegen die Italiener (1998 0:6 in Rom und 1999 0:3 in Jena) setzte es für die deutsche Mannschaft im dritten Spiel die dritte Niederlage.

Deutsche Dermatologen-Mannschaft beim Länderspiel in Ungarn. Vordere Reihe v.l.n.r.: K. Neuber, M. Braun, W. Weyers, T. Ruzicka, M. Tronnier. Hintere Reihe v.l.n.r.: T. Bieber, R. Rompel, D. Bachter, T. Graefe, J. Thiele, A. Ott und P. Bielecky.

Aber wo Schatten ist, da ist auch Licht. Eine Leistungssteigerung war unverkennbar. Im Tor sorgte Tim Graefe (Jena) für den nötigen Rückhalt, in der Innenverteidigung bewiesen Andreas Ott (Lippe) und Dieter Bachter (Augsburg) Zweikampfstärke, im defensiven Mittelfeld erkämpften sich Wolfgang Weyers (Freiburg) und Jens Thiele (Jena) viele

Bälle, im offensiven Mittelfeld bewiesen Rainer Rompel (Kassel) erstaunliche Laufstärke und Martin Braun (Überlingen) große Übersicht, auf Rechtsaußen setzte sich Thomas Ruzicka (Düsseldorf) mehrfach durch und auf Linksaußen hatte Karsten Neuber (Hamburg) gute Szenen. Seine ersten fußballerischen Sporen verdiente sich Thomas Bieber (Bonn) auf der linken Abwehrseite, während Peter Bielecky (Düsseldorf) als Joker im Angriff zum Zuge kam. Bester Spieler aber war fraglos Michael Tronnier (Lübeck), der keinem Zweikampf aus dem Weg ging und sich mehrere Chancen erarbeitete.

Bei allem persönlichen Einsatz fehlte im deutschen Team die spielerische Linie, was ohne ein vorgeschaltetes gemeinsames Training kaum anders zu erwarten war. So wurden die Möglichkeiten nicht voll ausgeschöpft. Hin und wieder aber blitzten sie auf, zum Beispiel bei den Toren. Für den ersten Treffer einer deutschen Dermatologen-Auswahl sorgte nach rund zwanzig Minuten der Kapitän der deutschen Ärzte-Nationalmannschaft, Martin Braun, der einen indirekten Freistoß verwandelte. Diesem historischen Treffer ließ Michael Tronnier in der 2. Spielhälfte ein weiteres Tor folgen, als er eine butterweiche Flanke von Martin Braun mit gezieltem Kopfstoß verwertete. So hieß es am Ende 2:7 – ohne die Treffer der ungarischen Gastgeber hätte Deutschland erstmals gewonnen!

Und was ist schon ein 2:7? Erinnern wir uns an das Jahr 1954, als die deutsche Fußball-Nationalmannschaft bei der Weltmeisterschaft in der Schweiz ihr Vorrundenspiel gegen Ungarn mit 3:8 verlor. Als man sich im Endspiel wiedersah, stand es bis kurz vor Schluss Unentschieden, ehe Helmut Rahn mit seinem Tor zum 3:2 Deutschland zum Weltmeister machte. Warum sollte dies der deutschen Dermatologen-Auswahl nicht gelingen, wenn es 2002 bei der vierten Tagung der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft in Düsseldorf zur Revanche kommt? Wir haben keinen Rahn, aber wir haben einen Ruzicka!

Nicht nur zu sportlichen, sondern auch zu geistigen Übungen gaben die letzten Monate reichlich Gelegenheit. Die 3. Tagung der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft war nur einer von vielen Kongressen. Da gab es Ende Juli zum Beispiel die Münchener Fortbildungswoche und Mitte September die Tagungen der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft in Potsdam und der Südwestdeutschen Dermatologen in Frankfurt. Die wichtigste Veranstaltung im Bereich der Dermatohistopathologie war das 21. Colloquium der International Society of Dermatopathology vom 14. bis zum 16. September in Graz. Unter den mehr als 300 Teilnehmern aus allen Kontinenten waren die besten Pathologen und Dermatopathologen der Welt, und das Spektrum der Referenten reichte von Juan Rosai über den Hämatopathologen Isaacson bis hin zu Daniel Santa Cruz, David Elder, Philip LeBoit, Peter Soyer und A. Bernard Ackerman.

Als Leitthema des Colloquiums hatten die Organisatoren, Lorenzo Cerroni und Helmut Kerl, das wichtigste Problem der histopathologischen Diagnostik gewählt: die Entscheidung zwischen »gutartig« und »bösartig«. Wie kann man gutartige von bösartigen Tumoren differenzieren? Welche Bedeutung haben moderne Diagnosetechniken, wie die Bestimmung der Klonalität? Kann man maligne Tumoren in-situ als maligne bezeichnen? Gibt es »Borderline-Tumoren«? Welche Rolle kommt dem Konzept der Mehrstufen-Kanzerogenese bei der Beurteilung von Neoplasien zu? Sollten bei der Beurteilung die Diagnose oder Versuche der Prognose-Bestimmung im Vordergrund stehen?

Rot und scharz-weiß gemischt – trotz allen Ehrgeizes und Einsatzes stand beim fußballerischen Kräftemessen ungarischer und deutscher Dermatologen Ende August nicht der Erfolg, sondern der Spaß im Vordergrund.

Die Diskussion dieser Fragen war stimulierend und ernüchternd zugleich. Stimulierend, weil es um Grundsätze der Diagnostik und Klassifikation von Tumoren ging, die den praktischen Alltag in der Medizin bestimmen. Ernüchternd, weil deutlich wurde, dass die Klärung solch zentraler Fragen weiterhin daran krankt, dass Begriffe entweder nicht definiert oder Definitionen nicht beibehalten werden. So wurden von mehreren Rednern maligne Neoplasien als solche definiert, die – ihrer eigenen Entwicklungsdynamik überlassen – durch Metastasen oder infiltrierendes und destruierendes Wachstum zum Tode führen können. Diese Definition blieb unwidersprochen und hätte eine Diskussion der Frage, ob maligne Tu-

Abendessen des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg am Rande der Münchener Fortbildungswoche. Im Vordergrund von rechts: Katja und Uwe David (Siegen) sowie Jeanette Eicholtz (Berlin).

moren in-situ überhaupt maligne seien, überflüssig machen sollen. Als Philip LeBoit (San Francisco) dieses Thema diskutierte, ließ er die Definition des Begriffes »maligne« jedoch völlig unerwähnt.

Stattdessen wurden neuere Befunde vorgestellt, wie zum Beispiel chromosomale Amplifikationen von Tumorzellen und die Expression von Tumorantigenen. Diese Befunde wurden mit der Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese in Zusammenhang gebracht und im Hinblick auf die Frage diskutiert, welcher Punkt in der Malignisierung einer Neoplasie den qualitativ entscheidenden Schritt darstelle, den »point of no return«, von dem an man zurecht von Malignität sprechen könne. Übersehen wurde dabei, dass es einen »point of no return« nicht gibt – selbst ausgedehnte Metastasen bilden sich in seltenen Fällen zurück. Versuche, den »point of no return« zu bestimmen, bleiben daher willkürlich. Dass maligne Neoplasien einer ständigen Wandlung unterliegen, ebenso wie dies für jeden Menschen gilt, ist unbestritten. Diagnostische Bemühungen müssen darauf abzielen, unbeeindruckt von sekundären Veränderungen die Essenz einer Neoplasie zu erfassen, was – wie durch klinisch-histopathologische Korrelation für viele Tumoren leicht demonstriert werden kann – bereits im in-situ-Stadium gelingt. So ist eine »Lentigo maligna« aufgrund klinischer und histopathologischer Charakteristika (asymmetrischer Aufbau, unscharfe und unregelmäßige Begrenzung, großer Durchmesser, Melanozyten in höheren Epidermislagen, Kernatypien etc.) als Frühstadium eines malignen Melanoms erkennbar, auch wenn die Tumorzellen noch keine chromosomalen Amplifikationen aufweisen. Die »Entartung« muss demnach viel früher einsetzen, als dies durch heutige Untersuchungsergebnisse nahegelegt wird.

Für die Betreuung von Patienten bedeutet der Begriff »maligne« nichts anderes, als dass man eine Läsion ernst nehmen und, wenn möglich, vollständig entfernen sollte. Die Prognose maligner Neoplasien ist in Abhängigkeit von Tumorart und -stadium vollkommen unterschiedlich. Die Aufgabe des Pathologen besteht vor allem darin, die Art einer Neoplasie festzulegen. Aussagen zur Prognose sind ebenfalls wichtig, sofern sie auf gesicherten Daten beruhen, zum Beispiel die Modifikation der Diagnose »Melanom« durch den Vermerk »in situ« oder die Angabe der Tumordicke. Solche prognostischen Aussagen stellen jedoch lediglich eine Ergänzung dar. Insofern war es verblüffend, dass sich einige Referenten zu Spekulationen über die Prognose hinreißen ließen, obwohl sie sich nicht einmal auf eine Diagnose festlegen wollten. In einem exzellenten Tutorium über melanozytäre Tumoren erklärte zum Beispiel David Elder (Philadelphia) mehrere Fälle zu »Läsionen unbestimmter Dignität«, äußerte sich aber dennoch über deren wahrscheinliche Prognose. Wie fragwürdig dieses Vorgehen ist, wurde in einem Vortrag von A. Bernard Ackerman (New York) deutlich, der drei Fälle von spitzoiden Melanomen in Kindesalter vorstellte, die vom Auditorium mehrheitlich als Spitz-Naevi fehlgedeutet wurden. In allen drei Fällen waren Metastasen aufgetreten. Ohne eine korrekte Diagnose ist jede Aussage zur Prognose ein frustranes Unterfangen.

Im Falle einer korrekten Diagnose können zur Abschätzung der Prognose einer malignen Neoplasie unterschiedliche Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel Tumorvolumen, Differenzierungsgrad und Mitosefrequenz. Anstelle der simplifizierenden Einteilung in »schwarz oder weiß«, »gutartig oder bösartig«, entwarf Juan Rosai (Mailand) die Vision einer skalierten Malignitätsangabe, ebenso wie die Geschwindigkeit nicht in Kategorien wie »langsam« oder »schnell«, sondern in Einheiten wie »Meter pro Sekunde« oder »Kilometer pro Stunde« angegeben wird. Er vergaß zu erwähnen, dass zwischen bekannten physikalischen Messgrößen und der Abschätzung der Prognose eines Tumors ein großer Unterschied besteht. Die Prognose eines Tumors ist von so vielen unbekannten Faktoren abhängig und ihre Einschätzung so subjektiv, dass jede Angabe in stetigen Werten irreführend wäre, weil durch sie Genauigkeit vorgetäuscht würde, wo keine ist. Nur exakt Messbares lässt sich in Maßeinheiten ausdrücken. In Anbetracht der Ungenauigkeit prognostischer Aussagen ist bei der Einteilung in

Malignitätsgrade nur eine grobe Kategorisierung möglich, wie sie Eduardo Calonje (London) beispielhaft für vaskuläre Tumoren niedrigen und hohen Malignitätsgrades vollzog.

Im Vergleich zu Spekulationen über die Prognose ist die Bestimmung der Art eines Tumors sehr viel einfacher und zuverlässiger. Dennoch ist auch die Diagnosestellung ein höchst subjektiver Prozess und damit Fehlern unterworfen. Beim genannten Tutorium über melanozytäre Tumoren ließ sich unter sechs Vertretern unterschiedlicher Schulen (A. B. Ackerman, New York; D. Elder, Philadelphia; P. Heenan, Perth, Australien; H. Kerl, Graz; Philip LeBoit, San Francisco; J. Rosai, Mailand) in etwa einem Viertel der Fälle keine Einigkeit erzielen. In Anbetracht der Auswahl schwierigster Läsionen hob sich der Grad der Übereinstimmung sogar noch positiv von Literaturangaben ab. Mit anderen Worten gibt es Tumoren, deren Befundkonstellation so widersprüchlich ist, dass sie nach heutigem Kenntnisstand keine sichere Zuordnung erlaubt. Dies sollte bei der Befundung entsprechend deutlich zum Ausdruck kommen. Tatsächlich aber geht die Tendenz dahin, die eigene Unsicherheit in der Bewertung in eine inhärente Eigenschaft des Tumors umzudeuten. Zum Beispiel machte David Elder in einem Vortrag zum Thema »'Borderline' malignancy in cutaneous tumors« keinen Unterschied zwischen Tumoren unklarer diagnostischer Zuordnung und Tumoren, die als Folge der Mehrstufen-Kanzerogenese eine biologische Zwischenstellung zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit einnehmen, als ob beide Phänomene – der biologische Status eines Tumors und die Unfähigkeit des Menschen, ihn zu erkennen – ein und dasselbe seien.

Diese Einstellung ist weit verbreitet und schlägt sich in der täglichen Diagnostik nieder. Nicht selten werden melanozytäre Naevi, deren Beurteilung schwierig ist, mit den Zusätzen »schwer dysplastisch« oder

»atypisch« versehen. Im Tutorium über melanozytäre Tumoren stellte Helmut Kerl die Diagnose eines »atypischen Spitz-Naevus« und erklärte mit der ihm eigenen Offenheit, er habe damit im Grunde nur zum Ausdruck bringen wollen, dass er sich seiner Sache nicht sicher sei. Für diesen Zweck stehen jedoch bessere Begriffe zur Verfügung. Um eine Sache zu bezeichnen, die man für wahr hält, ohne sich sicher zu sein, gibt es in der deutschen Sprache das Wort »wahrscheinlich«. Die Diagnosen »wahrscheinlicher Spitz-Naevus« oder »Verdacht auf Spitz-Naevus« sind viel präziser als die gebräuchliche Formulierung »atypischer Spitz-Naevus«, die besondere biologische Eigenschaften des Tumors suggeriert.

Abendessen des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg am Rande der Münchener Fortbildungswoche: Andrea Küchler (Berlin, links) im Gespräch mit Wolfgang Schalla (Freiburg).

Am deutlichsten wurde die Verwirrung von biologischer Dignität und diagnostischer Unschärfe in bezug auf die Parapsoriasis en plaques. Günter Burg (Zürich) behauptete, die Parapsoriasis sei keine Mykosis fungoides, weil die Mykosis fungoides in diesem Stadium nicht sicher zu erkennen sei. Im Bemühen, dem Auditorium diese Botschaft schmackhaft zu machen, projizierte er das Dia eines Babies und fragte, wer anhand dieses Bildes A. Bernard Ackerman erkennen könne. Das konnte natürlich niemand. Hätte das Bild aber tatsächlich A. Bernard Ackerman gezeigt, dann ist es wahrscheinlich, dass zumindest die Eltern den erwachsenen Mann im Baby-Bild wiedererkannt hätten. Das

Beispiel, das die Wichtigkeit einer Trennung von Parapsoriasis und Mykosis fungoides untermauern sollte, veranschaulichte tatsächlich das Gegenteil: dass das Ziel der Diagnostik darin bestehen muss, eine Entität unabhängig von ihrem Entwicklungszustand als solche zu erkennen.

Würde man sich die Argumentation Burgs zu eigen machen, dann könnte man keine Diagnose mehr stellen, denn nichts ist sicher erkennbar. Frühstadien der Mykosis fungoides, wie die Parapsoriasis en plaques, sind zum Beispiel viel zuverlässiger zu identifizieren als die meisten entzündlichen Dermatosen. Aber selbst bei diesen ist in der Regel eine korrekte Einordnung möglich, und Unsicherheiten in der klinischen oder histopathologischen Bewertung lassen sich durch klinisch-histopathologische Korrelation nicht selten ausräumen. Wenn es trotz allem zu Fehldiagnosen kommt, dann ändern diese nicht im geringsten das biologische Potential der in Frage stehenden Erkrankung.

Neben Vorträgen zum Hauptthema »benign vs. malignant« wurde in Graz eine Reihe interessanter Studien vorgestellt, zum Beispiel eine Untersuchung über das entzündliche Frühstadium der Vitiligo, das nach Befunden der Hautklinik Strasbourg histopathologisch eine Mykosis fungoides imitieren kann, eine klinisch-histopathologische Studie der Würzburger Hautklinik zum Lichen striatus, die v.a. im Kindesalter bei fast allen Patienten eine Abheilung innerhalb von 18 Monaten ergab, und eine Untersuchung aus Rochester über Lymphozytenproliferationen nach Organtransplantation, die auf eine Reaktivierung einer latenten Epstein-Barr-Virus-Infektion zurückgeführt wurden. Mit anderen Worten brachte das 21. Kolloquium der International Society of Dermatopathology viel Neues, Grundsätzliches und Kontroverses, und es wurden mehr Neuronen aktiviert als bei den meisten anderen Kongressen. Dass nicht nur Neuronen aktiviert wurden, sondern auch Lach- und Kaumuskeln, dafür sorgte das Rahmenprogramm, das reichlich Gelegenheit gab zum Kennenlernen von Graz und zur Vertiefung persönlicher Bekanntschaften.

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

Zentrum für
Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 07 61 - 3 16 25
Fax: 07 61 - 3 97 72
e-mail: Dermpath.Freiburg@t-online.de

Der besondere Fall

Anetodermie

vorgestellt von
Thomas Stavermann (Berlin)
und Wolfgang Weyers (Freiburg)

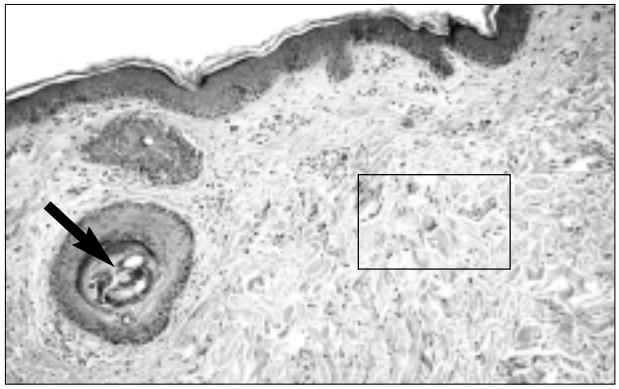
Ein 31jähriger Patient stellte sich wegen multipler asymptomatischer Hautveränderungen im Schulterbereich und am oberen Rücken vor. Er gab an, die Läsionen seien vor etwa zehn Jahren erstmals aufgetreten und hätten sich seitdem nur wenig verändert. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich nahezu 100 scharf begrenzte, runde bis ovale Papeln und Plaques, die teils hell verfärbt, teil rötlich tingiert waren und einen Durchmesser von bis zu 1,5 cm aufwiesen. Fokal waren durch Konfluenz auch größere, unregelmäßig konfigurierte Herde entstanden. Zwischen den Plaques befanden sich vereinzelt follikuläre Pusteln. Palpatorisch erwiesen sich die Plaques als sehr weich und leicht eindrückbar, so dass klinisch eine Anetodermie diagnostiziert wurde. Zur Abgrenzung eines Morbus Recklinghausen mit multiplen Neurofibromen, die morphologisch und palpatorisch einen ähnlichen Eindruck hervorrufen können, erfolgte eine Probebiopsie.

Die histopathologische Untersuchung ergab ein perifollikulär betontes Lymphozyteninfiltrat, assoziiert mit perifollikulärer Fibrose. Das Infundibulum des betroffenen Haarfollikels war leicht erweitert und wurde von kompaktem Hornmaterial ausgefüllt, in dem massenhaft Bakterien nachweisbar waren. In der weiteren Umgebung des Follikels fanden sich einige eosinophile Granulozyten sowie mehrkernige histiozytäre Riesenzellen. Einige histiozytäre Riesenzellen wiesen in ihrem Zytoplasma gut abgrenzbare, längliche Fasern auf, die in der Elastica-Färbung überwiegend negativ waren. Die Elastica-Färbung zeigte jedoch einen umschriebenen, perifollikulären Verlust elastischer Fasern. Die klinische Diagnose einer Anetodermie ließ sich somit bestätigen.

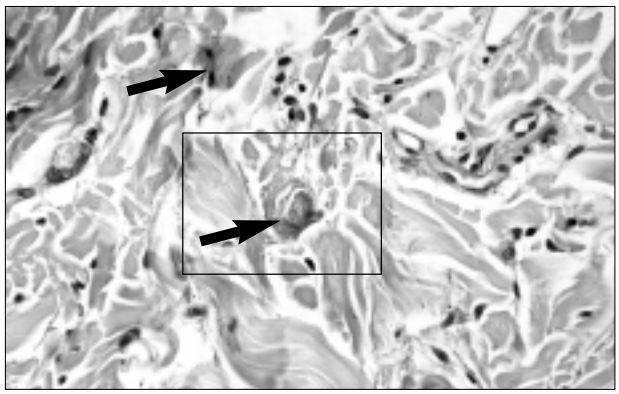
Der Begriff »Anetodermie« bezeichnet eine Atrophie der mittleren Dermis, d.h. einen umschriebenen Gewebeverlust, der durch eine Verminderung und Verschmälerung kollagener Fasern sowie ein Fehlen elastischer Fasern im Stratum reticulare gekennzeichnet ist. Klinisch und histopathologisch unterscheidet sich die Anetodermie deutlich von Atrophien in anderen Hautschichten. Oberflächliche Atrophien gehen mit einer Verschmälerung von Epidermis und Stratum papillare sowie einem Verlust von Reteleisten und dermalen Papillen einher. Klinisch schlagen sie sich in einer glänzenden Hautoberfläche mit durchscheinenden Teleangiektasien nieder, wie dies zum Beispiel bei der Dermatomyositis, dem Lupus erythematosus und der Acrodermatitis chronica atrophicans beobachtet werden

Multiple, scharf begrenzte Papeln und Plaques einer Anetodermie.

Zwischen den Anetodermie-Herden sieht man fokal kleine Follikulitiden (Pfeile).



Geringes, perifollikulär betontes Entzündungsinfiltrat in Assoziation mit kompakter infundibulärer Hyperkeratose (Pfeil). Im Vergleich zu Kollagenfasern am rechten Bildrand sind die Fasern in der Umgebung des Follikels verschmälert.

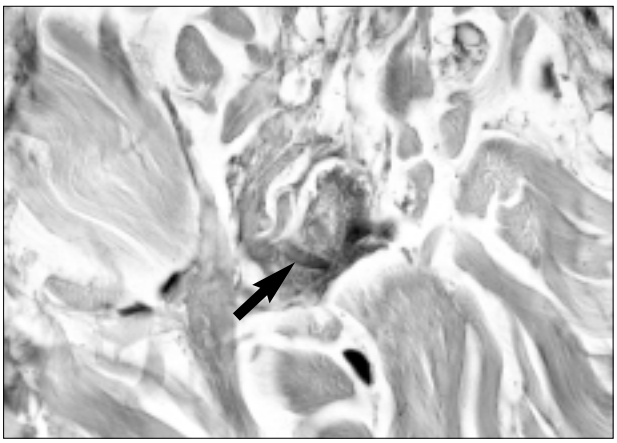


Interstitielles histiozytäres Infiltrat mit mehreren mehrkernigen histiozytären Riesenzellen, die im Zytoplasma teilweise Fasern aufweisen (Pfeile).

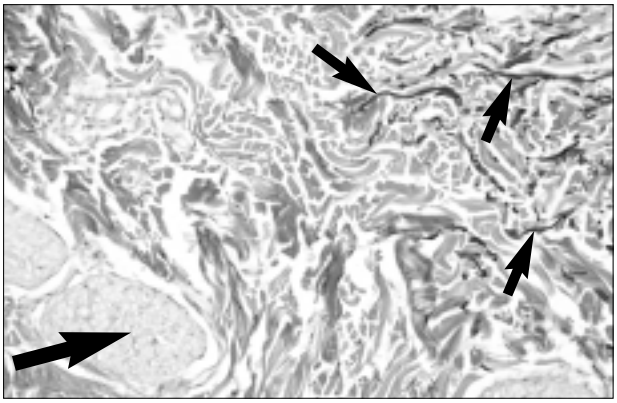
kann. Tiefe Atrophien sind durch einen Verlust subkutanen Fettgewebes gekennzeichnet und klinisch an Einsenkungen erkennbar, wie zum Beispiel beim Lupus profundus oder nach subkutaner Injektion von Corticosteroiden. Für die Atrophie der mittleren Dermis sind umschriebene, weiche Vorwölbungen charakteristisch. Da ein Gewebeverlust gleichzeitig verschiedene Hautschichten betreffen kann, sind Kombinationen der genannten Veränderungen nicht selten.

Traditionell werden Anetodermien in primäre und sekundäre Formen unterteilt. Sekundäre Anetodermien wurden im Zusammenhang mit Borrelien-Infektionen, Urticaria pigmentosa, Granuloma anulare, multiplen Immunozytomen und zahlreichen anderen Erkrankungen beschrieben, die mit einer Schädigung des retikulären Bindegewebes einhergehen können. Bei den sogenannten »primären Anetodermien« unterscheidet man den Typ Jadassohn-Pelliziari, dem eine entzündliche Rötung und Schwellung vorausgeht, und den Typ Schweninger-Buzzi, bei dem die Anetodermie ohne vorausgehende Entzündung entstehen soll. Tatsächlich aber geschieht nichts primär. Jede Anetodermie ist Folge eines entzündlichen oder neoplastischen Prozesses. Die Anetodermie ist ebenso unspezifisch wie oberflächliche und tiefe Formen der Atrophie – sie ist keine Krankheit, sondern ein Reaktionsmuster, und die gebräuchliche Klassifikation von Anetodermien ist ebenso verwirrend wie überflüssig.

Unter allen Ursachen von Anetodermien sind Follikulitiden die mit Abstand häufigste. Entzündete Haarfollikel neigen zur Ruptur und führen dann zu einer ausgeprägten, recht scharf begrenzten Akkumulation von neutrophilen Granulozyten und Histiozyten mit Schwerpunkt im Stratum reticulare. Im Rahmen des Entzündungsprozesses werden Bindegewebsfasern geschädigt und von Histiozyten phagozytiert. Aus diesem Grunde sind die meisten Anetodermien Folge einer Akne vulgaris und betreffen vor allem den oberen Rücken, eine Prädilektionsstelle der Akne, an der die Dermis sehr dick und eine dermale Atrophie daher besonders auffällig ist. Die Ausprägung der Akne und die der Anetodermie müssen nicht korrelieren. Der hier geschilderte Patient wies zum Beispiel eine nur leichte Akne auf. Dass diese dennoch als Ursache der Anetodermie anzusehen ist, wird durch verschiedene Befunde nahegelegt: klinisch durch die Lokalisation der Hautveränderungen am oberen Rücken und das Vorkommen mehrerer kleiner Ostiofollikulitiden zwischen den Anetodermie-Herden, histopathologisch durch den perifollikulären Verlust elastischer Fasern und den Schwerpunkt der Entzündung im Randbereich eines Follikels, der zudem eine infundibuläre Hyperkeratose mit Einschlüssen von Bakterien aufwies.



Histiozyt mit Bindegewebsfaser im Zytoplasma (Pfeil).



In der Elastica-Färbung Verlust elastischer Fasern in der Umgebung eines Haarmuskels (großer Pfeil) mit abruptem Übergang zu intakten elastischen Fasern in der Peripherie (kleine Pfeile).

In der Literatur werden für »primäre Anetodermien« verschiedene Therapieformen angegeben, die von Corticosteroid-Injektionen über Penicillin G bis hin zu Phenytoin, Dapson und Colchizin reichen. Da die Anetodermie jedoch keine Krankheit darstellt, sondern die Spätmanifestation unterschiedlicher Erkrankungen – nicht spezifischer als etwa eine Narbe – kann eine Therapie nur erfolgreich sein, wenn sie den zugrunde liegenden Prozess beeinflusst. Im Falle einer Akne sollte diese behandelt werden, auch wenn sie nur gering ausgeprägt ist. Die Anetodermie-Herde selbst sind einer Therapie nicht mehr zugänglich.

Literatur:

Ackerman AB, Cavegn BM, Abad-Casintahan F, Robinson MJ. Resolving quandaries in dermatology, pathology, and dermatopathology. Philadelphia: Promethean Medical Press, 1995, 27–29.

Braun RP, Borradori L, Chavaz P. et al. Treatment of primary anetoderma with colchicine. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 1002–1003.

Özkan S, Fetil E, Pabucçuoglu U et al. Anetoderma secondary to generalized granuloma anulare. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 335–338.

Child FJ, Woollons A, Price ML et al. Multiple cutaneous immunocytoma with secondary anetoderma: a report of two cases. Br J Dermatol 2000; 143: 165–170.

Memories

Ernst Schweninger – 150 Jahre

In der Dermatologie gibt es Krankheitsnamen, die eher durch phonetische als durch inhaltliche Qualität beeindrucken. Hierzu zählt auch die Anetodermie vom Typ Schweninger-Buzzi. Dem Lehrbuch zufolge soll es sich um eine kleinfleckige Anetodermie handeln, die ohne entzündliches Vorstadium spontan entsteht. Tatsächlich geschieht nichts spontan, und der allen Anetodermien gemeinsamen Atrophie des dermalen Bindegewebes geht auch in diesem Fall eine Entzündung voraus, die klinisch unbemerkt bleibt. Insofern ist die 1881 in Unnas »International Atlas of Rare Skin Diseases« beschriebene Anetodermie vom Typ Schweninger-Buzzi kein authentisches Krankheitsbild. Dass an der Bezeichnung dennoch festgehalten wurde, ist wohl vor allem auf den klangvollen Namen des Schweizer Co-Authors Fausto Buzzi zurückzuführen, der Gedanken an amouröse Abenteuer heraufbeschwört.

Ernst Schweninger (1850–1924) an der Seite von Otto von Bismarck.

Der andere Erstbeschreiber des Krankheitsbildes hatte einen weniger klangvollen Namen, war dafür jedoch eine äußerst illustre Persönlichkeit. Ernst Schweninger, vor 150 Jahren in der Bayrischen Schweiz geboren, war von Hause aus Pathologe. Seine Ausbildung erfuhr er in München, wo er sich 1875 unter von Buhl für das Fach pathologische Anatomie habilitierte. Aufgrund eines amourösen Abenteuers von der Münchener Fakultät suspendiert, wandte er sich nach Berlin, wo es ihm gelang, den Reichskanzler Otto von Bismarck von einem chronischen Leiden zu befreien. Der Therapieerfolg gründete sich auf strenge Diätvorschriften und vor allem auf Schweningers ausgeprägte suggestive Fähigkeiten. Bismarck, der ansonsten von Ärzten wenig hielt, wählte sich Schweninger als Leibarzt und Vertrauten, hielt ihn in seiner Nähe und tat sein Bestes, Schweningers Karriere zu fördern. Gegen erheblichen Widerstand der Berliner Medizinischen Fakultät erwirkte er 1884 für Schweninger eine außerordentliche Professur für Dermatologie an der Charité, wobei die Zuständigkeit des bisherigen Vertreters der Dermatovenerologie, Georg Lewin, auf Geschlechtskrankheiten beschränkt wurde.

In der Folgezeit veröffentlichte Schweninger zusammen mit seinem Assistenten Buzzi Arbeiten zu verschiedenen dermatologischen Themen, z.B. über die Therapie von Ulcera crurum und über traumatische Epithelzysten. Seine fehlende Fachkompetenz war jedoch unübersehbar und wurde von Kollegen an der Charité sowie Dermatologen anderer Universitäten zunehmend kritisiert. Neben Defiziten im diagnostischen Bereich galt die Kritik vor allem den Behandlungsmethoden Schweningers, der etablierte Verfahren der »Schulmedizin« verwarf und sich auch bei infektiösen Krankheiten wie der Syphilis ganz auf die Naturheilkunde stützte. Aus heutiger Sicht brachte er seinen Patienten damit vielleicht keinen großen Nutzen, aber er schadete ihnen zumindest nicht, was vor Einführung der Chemotherapie von anderen Therapieverfahren nicht behauptet werden konnte.

Nach dem Tode Bismarcks im Jahre 1898 verstärkte sich die Opposition gegen Schweninger und führte dazu, dass er im Jahre 1902 die Leitung der Dermatologischen Klinik abgab. Die Lehrstühle für Dermatologie und Venerologie wurden unter Lewins Nachfolger Edmund Lesser wieder vereinigt. Schon vor seinem Ausscheiden aus der Dermatologischen Klinik hatte Schweninger die Innere Abteilung der Kreiskrankenhauses in Groß-Lichtenfelde übernommen. Auch hier führten seine eigenwilligen Behandlungsansätze bald zu Konflikten, vor allem mit dem Leiter der Chirurgie, Karl Ludwig Schleich. Obwohl Schweninger an der Charité noch Lehraufträge für Allgemeine Pathologie und Therapie sowie Geschichte der Medizin innehatte, wurde er der Konflikte müde, verließ im Jahre 1906 resigniert die Reichshauptstadt und kehrte nach München zurück, wo er am 13. Januar 1924 starb.

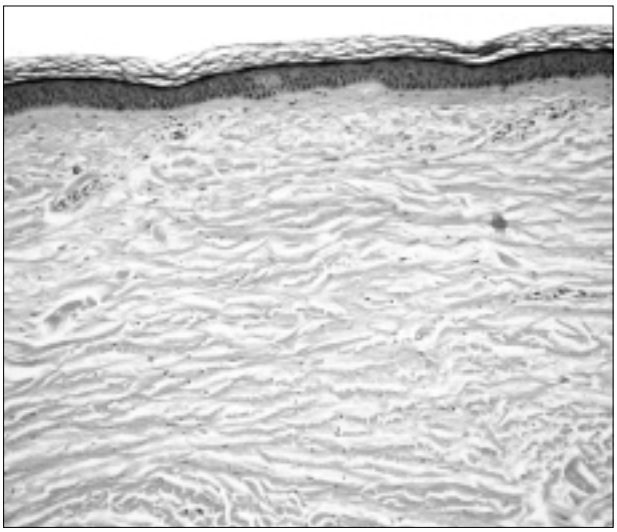
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

Anetodermien präsentieren sich klinisch in der Regel als kleine, scharf begrenzte, weißliche Vorwölbungen der Haut mit glatter oder leicht faltiger Oberfläche. Die Effloreszenzen können jedoch auch im Hautniveau gelegen und leicht gerötet sein. Palpatorisch sind sie weich.

Die histopathologische Grundlage dieser Veränderungen ist eine Atrophie, die vor allem das Stratum reticulare der Dermis betrifft. Als Folge einer entzündlichen Infiltration werden kollagene und elastische Fasern geschädigt und im weiteren Verlauf phagozytiert (siehe »Der besondere Fall«). Die zugrunde liegende Entzündung ist klinisch manchmal noch an einer rötlichen Färbung erkennbar.

Die Funktion kollagener Fasern besteht darin, eine Überdehnung der Haut zu verhindern, während elastische Fasern nach erfolgter Dehnung die Rückstellung herbeiführen sollen. Da im Bereich einer Anetodermie Kollagenfasern verschmälert und rarefiziert und elastische Fasern meist gänzlich verschwunden sind, können beide Funktionen nicht mehr ausreichend wahrgenommen werden. Der Gewebedruck führt daher zu umschriebenen und anhaltenden Vorwölbungen der Haut. Die Ursache der weißlichen Farbe von Anetodermien ist wahrscheinlich ebenfalls im Gewebedruck zu suchen, durch den die erhaltenen, schmalen Kollagenfaserbündel an der Oberfläche komprimiert werden. Histopathologisch schlägt sich dies in zusammengedrängten, parallel zueinander gelagerten Faserbündeln nieder, durch die eine Fibrose vorgetäuscht wird. Ebenso wie bei echten Fibrosen ist durch die Verdichtung der Fasern in der oberen Dermis das Rot blutführender Gefäße für das beobachtende Auge nicht mehr deutlich erkennbar, und die Effloreszenz erscheint weißlich verfärbt.

Scharf begrenzte, leicht erhabene, hell gefärbte Plaques einer Anetodermie.



Schmale, horizontal zusammengedrängte Kollagenfaserbündel in der oberen Dermis.

Für Sie referiert

Ein neues Staging-System für maligne Melanome wurde vom American Joint Committee of Cancer vorgestellt. Ausgehend von der Erkenntnis, dass viele bislang verwendete prognostische Parameter keine eigenständige Bedeutung haben (z.B. Clark-Level als Ergänzung zur Tumordicke, Durchmesser von Lymphknoten-Metastasen), wurde unter Einbeziehung von Repräsentanten großer Melanom-Zentren in den USA, Europa und Australien ein neues TNM-System entwickelt. Als Grundlagen der T-Klassifikation wurden Dicke und Ulzeration eines Melanoms gewählt. Die Tumordicke wurde als kontinuierlicher prognostischer Faktor gewertet, entgegen der früheren Annahme von »natural break-points«, die mit einer sprunghaften Diagnose-Verschlechterung verbunden seien. Wichtigster

Parameter für die N-Klassifikation war die Zahl metastatisch befallener Lymphknoten. Als sekundäres Kriterium wurde die Unterscheidung zwischen Mikro-und Makrometastasen gewählt. Die Unterscheidung von Satelliten- und in-transit-Metastasen wurde als »willkürlich« abgelehnt. Da solche Metastasen auf eine sehr schlechte Prognose hinweisen, wurden sie auch in Abwesenheit eines Lymphknoten-Befalls prognostisch mit multiplen Makrometastasen der Lymphknoten gleichgesetzt. In der M-Klassifikation wurde aufgrund der zunehmenden Prognoseverschlechterung zwischen a) Metastasen in Haut, Subkutis und nichtregionären Lymphknoten, b) Lungenmetastasen und c) Metastasen in anderen inneren Organen unterschieden. Als sekundärer Prognosefaktor wurden LDH-Erhöhungen im Serum hinzugezogen. Die Unterschiede in der durchschnittlichen Überlebenszeit zwischen den verschiedenen M-Stadien betragen allerdings nur wenige Monate (Balch CM et al.: Cancer 2000; 88: 1484–1491).

Die Prognose von CD30-positiven kutanen Lymphomen wurde in einer Studie aus den Niederlanden untersucht. Dabei ließ sich die gute Prognose primär kutaner CD30-positiver Lymphome bestätigen. Auch ohne spezifische Therapie lag die 5-Jahres-Überlebensrate der lymphomatoiden Papulose bei 100%. Von 118 Patienten mit lymphomatoider Papulose wiesen 23 andere assoziierte Lymphome auf: 10 Patienten ein großzelliges T-Zell-Lymphom, 2 einen Morbus Hodgkin und 11 eine Mykosis fungoides. Die 5-Jahres-Überlebensrate großzelliger CD30-positiver T-Zell-Lymphome lag bei 96% und sank bei Beteiligung regionärer Lymphknoten lediglich geringfügig auf 91%. Demgegenüber lag die 5-Jahres-Überlebensrate sekundär kutaner CD30-positiver Lymphome bei nur 24%. Diese sekundär kutanen Lymphome unterscheiden sich auch im Hinblick auf andere Parameter, z.B. das häufige Auftreten bei Kindern, assoziierte Epstein-Barr-Virus-Infektionen oder die t(2;5)-Translokation. Therapeutisch empfahlen die Autoren für die lymphomatoide Papulose ein sehr zurückhaltendes Vorgehen und im Falle weniger, kleiner Läsionen einen völligen Therapieverzicht. Wegen der guten Prognose und häufiger Spontanremissionen wurde für primär kutane großzellige CD30-positive Lymphome eine vollständige Exzision oder Radiatio empfohlen. Im Falle von Lokalrezidiven könne einige Wochen auf eine Spontanremission gewartet oder eine lokale Radiatio durchgeführt werden. Auch im Falle multipler Hautläsionen wurde von einer Polychemotherapie abgeraten (Bekkenk MW et al.: Blood 2000; 95: 3653–3661).

Die Assoziation von Borrelien-Infektionen und primär kutanen B-Zell-Lymphomen wurde in Schottland überprüft. Bei 7 von 20 Patienten mit kutanem B-Zell-Lymphom konnte durch Polymerase-Ketten-Reaktion DNA von Borrelia burgdorferi im Gewebe nachgewiesen werden, während in einer Kontroll-Population von 20 Patienten mit entzündlichen Dermatosen und 20 Melanompatienten nur einmal Borrelien-DNA im Gewebe nachweisbar war. Der signifikante Unterschied spricht für eine kausale Rolle von Borrelia burgdorferi in der Genese einiger primär kutaner B-Zell-Lymphome (Goodlad JR et al.: Am J Surg Pathol 2000; 24: 1279–1285).

Vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg wurden zwei ungewöhnliche Varianten von Weichteiltumoren beschrieben: zum einen ein pleomorphes Lipom mit pseudopapillären Strukturen (Diaz-Cascajo C et al.: Histopathology 2000; 36: 475–476), zum anderen zwei Fälle von desmoplastischem Leiomyosarkom. Die Kenntnis dieser Varianten ist wichtig, um Fehldiagnosen zu vermeiden. So kann das desmoplastische Leiomyosarkom wegen der geringen Zahl neoplastischer Zellen und einer ausgeprägten Bindegewebsvermehrung vor allem in kleinen Biopsaten leicht mit anderen fibrosklerotischen Prozessen, wie zum Beispiel Röntgen-Dermatitiden oder desmoplastischen Naevi, verwechselt werden (Diaz-Cascajo C et al.: Am J Dermatopathol 2000; 22: 241–255).

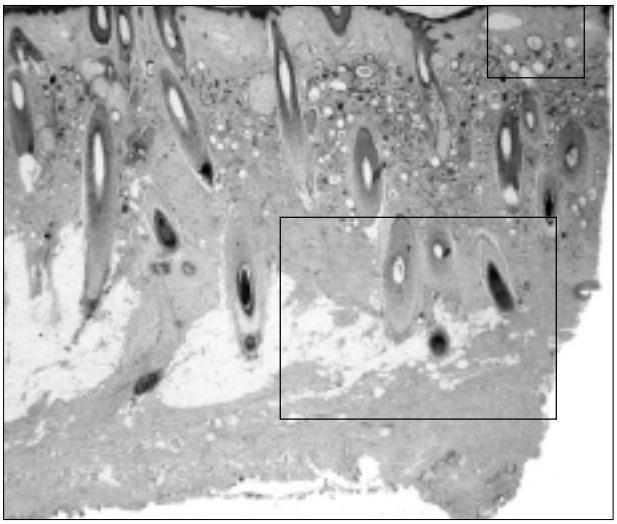
Melanozytäre Nävi und maligne Melanome zeigen in der auflichtmikroskopischen Verlaufskontrolle ein völlig unterschiedliches Wachstumsmuster. Dies ergab eine Studie der Universität Wien an 1862 kleinen melanozytären Tumoren, von denen 75 erhebliche auflichtmikroskopische Veränderungen zeigten und daher exzidiert wurden. Fast alle Läsionen, die sich als Naevi erwiesen, zeigten auflichtmikroskopisch eine symmetrische Vergrößerung ohne strukturelle Veränderungen, während das Wachstum initialer maligner Melanome durch eine fokale, asymmetrische Größenzunahme und strukturelle Veränderungen (z.B. Auftreten von black dots und Pseudopodien) gekennzeichnet war (Kittler H et al.: J Am Acad Dermatol 2000; 43: 467–476).

Die diagnostische Aussagekraft verschiedener Untersuchungen zur Dermatitis herpetiformis wurde in einer amerikanischen Studie an 10 konsekutiven Patienten überprüft. Die direkte Immunfluoreszenz war bei 9 Patienten positiv, während antiendomysiale Antikörper und Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase in 70% der Fälle nachweisbar waren. Die Autoren folgerten, dass sich eine Dermatitis herpetiformis bei entsprechendem klinischen und histopathologischen Verdacht nur durch eine Kombination von Untersuchungstechniken ausschließen lasse (Beutner EH et al.: J Am Acad Dermatol 2000; 43: 329–332).

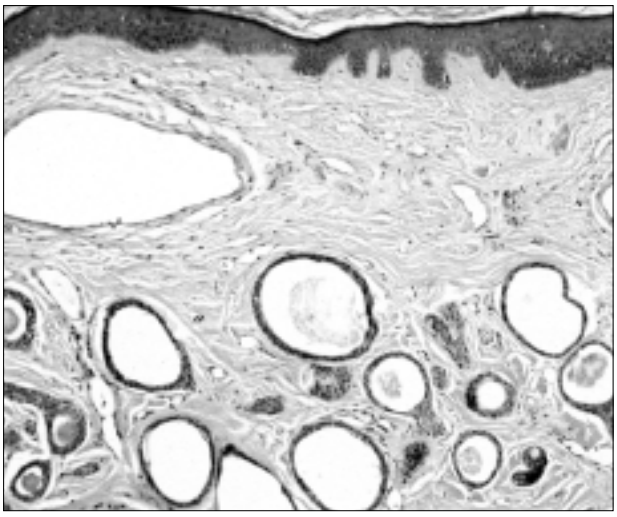
Bilderbuch der Biopsie

Große, bizarr geformte Zellkerne, Nekrosen und Mitosen – das ist die klassische Vorstellung vom Erscheinungsbild einer malignen Neoplasie. Aber nicht jedem Verbrecher sind seine Untaten am Gesicht abzulesen und nicht jeder Neoplasie ihr biologisches Verhalten am zytologischen Erscheinungsbild. Während gutartige Tumoren und sogar Entzündungsprozesse mit ausgeprägten Kernatypien einhergehen können, weisen manche maligne Tumoren weder Kernatypien noch Mitosen auf. Ihre Erkennung beruht auf Kriterien, die das biologische Verhalten unmittelbar widerspiegeln, wie große Ausdehnung des Tumors, asymmetrischer Aufbau und unregelmäßige Begrenzung. Voraussetzung für die Erkennung dieser architektonischen Merkmale ist jedoch eine ausreichend große und tiefe Biopsie.

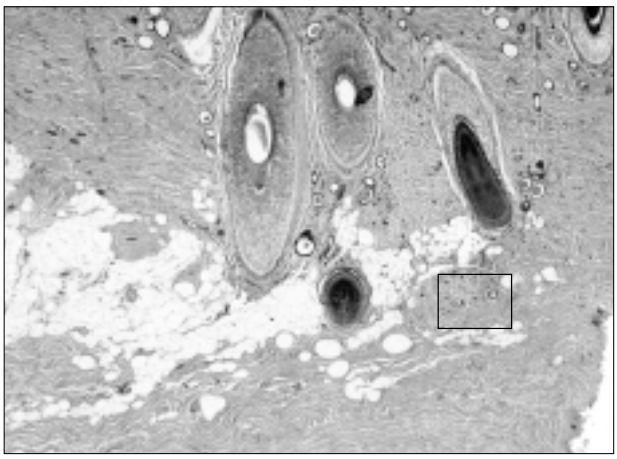
Nicht bei allen malignen Neoplasien sind große und tiefe Biopsien erforderlich. Oberflächliche epitheliale Tumoren, wie das superfizielle Basalzellkarzinom und der Morbus Bowen, lassen sich anhand flacher Shave-Biopsien zuverlässig diagnostizieren. Sobald ein Tumor jedoch klinisch als Knoten imponiert, sollte eine entsprechend tief reichende Biopsie durchgeführt werden, denn nur so sind Fehldiagnosen zu vermeiden. Eines der besten Beispiele für die Gefahren einer zu oberflächlichen Biopsie ist das mikrozystische Adnex-Karzinom (syringomatöses Karzinom). Die Tumorzellen sind außerordentlich monomorph, Atypien fehlen, und Mitosen sind nur selten zu sehen. Die Zellen bilden kleine Tubuli aus, die von denen des gutartigen Syringoms nicht zu unterscheiden sind. Die wichtigsten Kriterien zur Abgrenzung des Syringoms vom syringomatösen Karzinom sind die geringe Größe und oberflächliche Lokalisation des Syringoms und die tiefe Ausdehnung des Karzinoms, das meist bis tief in die Subkutis reicht und die Muskulatur infiltriert. Oberflächliche Biopsien führen beim syringomatösen Karzinom fast unweigerlich zu Fehldiagnosen.



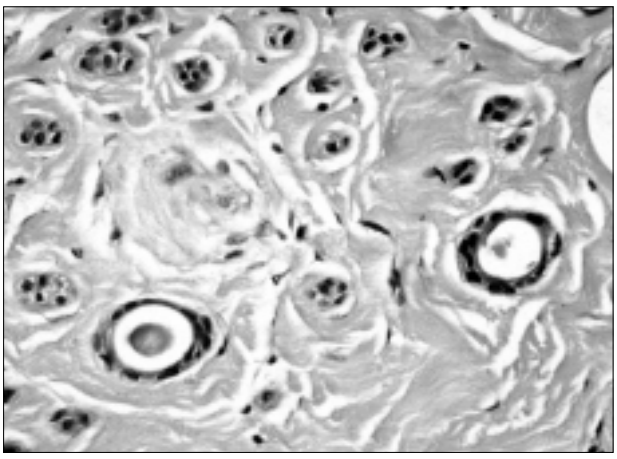
Das mikrozystische Adnex-Karzinom zeigt typische architektonische Merkmale einer malignen Neoplasie: es ist groß, unscharf begrenzt und besteht aus unregelmäßig angeordneten Epithelverbänden.



Oberflächliche Anteile des mikrozystischen Adnex-Karzinoms sind von einem Syringom kaum zu unterscheiden. Die neoplastischen Zellen in Tubuli und Gangstrukturen zeigen keine Kernatypien.



Tubuli und Zellstränge sind unregelmäßig angeordnet und reichen zur Tiefe bis ins Fettgewebe

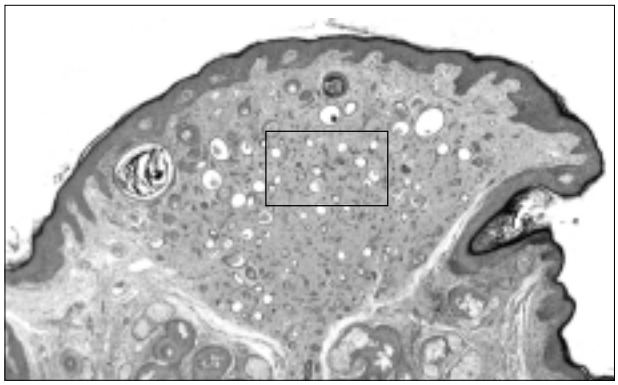


Auch im Fettgewebe zeigen die Tumorzellen weder Kernatypien noch Mitosen und simulieren Zellen eines Syringoms.

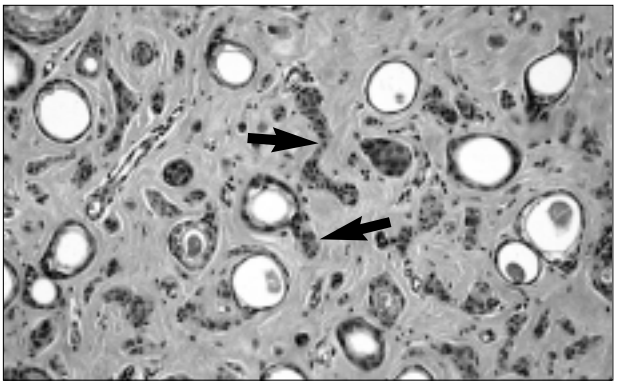
Das ist es !

Es handelt sich um multiple Syringome. Allein aufgrund des klinischen Bildes ist diese Diagnose nicht sicher zu stellen: zahlreiche dicht stehende, im Durchmesser zwei bis vier Millimeter große Papeln am Hals einer jungen Frau können zum Beispiel auch Ausdruck einer Sarkoidose, eines disseminierten Granuloma anulare oder Verrucae planae juveniles sein.

Syringome mussten bei diesem Bild aber zumindest differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Größe und Zahl der Papeln waren typisch für Syringome, die fast ausnahmslos multipel vorkommen. Der Hals ist nach den Augenlidern die am zweithäufigsten betroffene Körperregion. Drei Viertel der Patienten mit Syringomen sind Frauen. Klinische Zeichen einer Entzündung fehlten, was eher gegen entzündliche Dermatosen sprach. Im vorliegenden Fall wurde die Verdachtsdiagnose multipler Syringome im Zusammenhang mit der Anamnese (Beginn gegen Ende des zweiten Lebensjahrzehntes mit langsamer Vermehrung der Papeln in Laufe von über zehn Jahren) bereits klinisch gestellt und anschließend bioptisch gesichert.



Das Syringom zeigt die typischen architektonischen Merkmale einer gutartigen Neoplasie: es ist klein, oberflächlich gelegen, etwa symmetrisch aufgebaut und scharf begrenzt.



Charakteristisch für das Syringom sind Tubuli, die teilweise mit länglichen Gangstrukturen (kleine Pfeile) in Verbindung stehen. Sie sind eingebettet in ein fibröses Stroma.

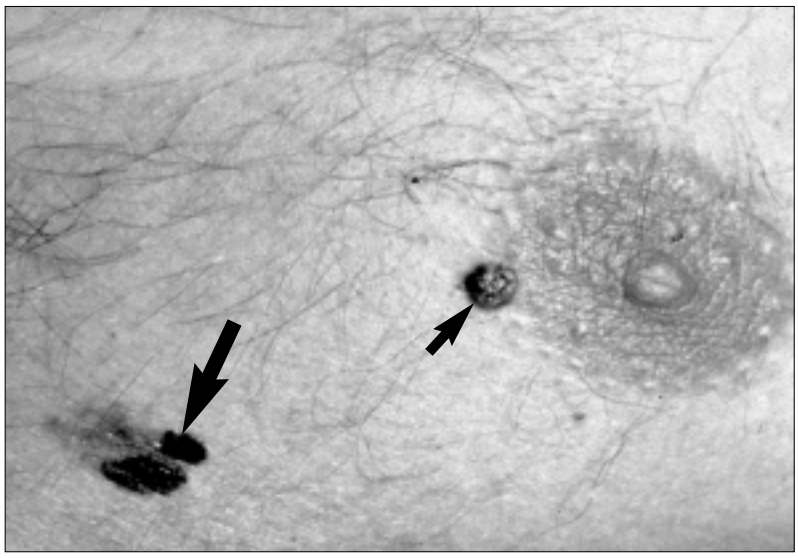
Dermatologie – einmal anders

Die zweite Schöpfung

Ende Juni trat der amerikanische Präsident Bill Clinton vor die Kamera und verkündete voller Stolz, der genetische Bauplan des Menschen sei entschlüsselt. Die Euphorie war groß. Als *»größten wissenschaftlichen Durchbruch der letzten 100 Jahre«* feierte die kanadische Globe and Mail die Kartierung des Genoms, die New York Times prognostizierte eine *»Revolution der medizinischen Praxis«*, und der Spiegel titelte: *»Die zweite Schöpfung«*. Wenn sich die Erwartungen erfüllten, so hieß es, wirke die heutige Medizin bald *»wie ein Überbleibsel aus dem Mittelalter.«*

Das Interesse der Öffentlichkeit galt dabei natürlich vor allem der Möglichkeit des Geldverdienens: kein Artikel in den großen politischen Journalen, der sich nicht in erster Linie mit Börsenkursen beschäftigt hätte. Den zweiten Platz auf der Skala öffentlichen Interesses nahmen Spekulationen über gentechnisch hergestellte Medikamente, Zellverbände oder ganze Organe ein, die den Menschen, einem Jungbrunnen gleich, nahezu unsterblich machen könnten. Der diagnostischen Nutzung neuer Techniken wurde vergleichsweise wenig Interesse geschenkt. Dabei ist die diagnostische Nutzung der therapeutischen Anwendbarkeit weit voraus.

Ganz neue diagnostische Möglichkeiten werden vor allem durch DNA-Chips eröffnet, kleine Glasplättchen, auf denen eine große Zahl von Genfragmenten aufgereiht ist. Werden diese mit fluoreszenzmarkierter DNA oder RNA aus dem Gewebe von Patienten hybridisiert, lassen sich durch Laser-Scanning der Fluoreszenz die im Gewebe exprimierten Gene identifizieren – viel rascher und umfangreicher, als dies noch vor wenigen Jahren möglich erschien (siehe z.B. JAMA 1999; 282:



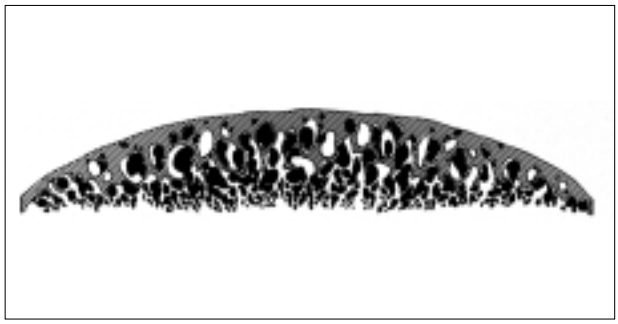
Der Blick ins Gesicht: das Wachstumsmuster ist direkter Ausdruck des biologischen Verhaltens und ermöglicht eine klinische Abgrenzung des asymmetrischen, unregelmäßig begrenzten malignen Melanoms (großer Pfeil) von der symmetrischen, gleichmäßig begrenzten seborrhoischen Keratose (kleiner Pfeil).

1801–1802; Int J Biol Markers 2000; 15: 1–9). Vor allem die Diagnostik von Neoplasien könnte durch die simultane Erfassung der Expression zahlreicher Gene erheblich bereichert werden. Für das erste praktische Beispiel sorgten Wissenschaftler des Whitehead Institutes in Massachussetts, denen es gelang, durch DNA-Chip-Analyse Zellen der akuten myeloischen und der akuten lymphoblastischen Leukämie voneinander abzugrenzen (Golub TR et al.: Science 1999; 286: 531–537). Sie bezeichneten die Studie als Testfall für einen *»genetischen Ansatz zur Krebs-Klassifikation«*, der ausschließlich auf der Untersuchung von Gen-Expressionen beruhe und *»unabhängig von allen bisherigen biologischen Kenntnissen«* die Entdeckung und Einordnung maligner Tumoren möglich mache.

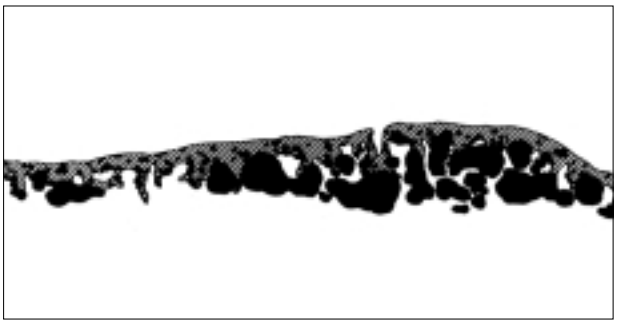
Auf der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Ende Juni in Lübeck stellte der Direktor der Kölner Hautklinik, Thomas Krieg, die Möglichkeiten der Gen-Chip-Diagnostik in einem ausführlichen Vortrag dar und gab seiner Überzeugung Ausdruck, die neue Technik werde innerhalb weniger Jahre herkömmliche Diagnosemethoden verdrängen. Kann dies wirklich als wahrscheinlich gelten? Einen Blick in die Zukunft zu werfen, ist schwer, und die besten Prognosen gelingen auf dem Umweg über die Vergangenheit. Welches Schicksal widerfuhr anderen diagnostischen Revolutionen der letzten Jahrzehnte?

Zu denken ist dabei vor allem an die Immunzytochemie und die molekulare Diagnostik bei Lymphomen. Beide Methoden haben heute in der Diagnostik ihren festen Platz. Beide wurden jedoch nicht annähernd den hochgeschraubten Erwartungen gerecht, die bei ihrer Einführung in sie gesetzt wurden. Von der Immunzytochemie erhoffte man sich, über spezifische Antikörper gutartige und bösartige Tumoren scharf voneinander trennen zu können. Nichts dergleichen ist gelungen. In der Lymphomdiagnostik galt der Nachweis der Monoklonalität als entscheidendes Malignitätskriterium. Inzwischen weiß man, dass ein monoklonales Infiltrat bei entzündlichen Dermatosen nicht selten ist, während der Nachweis der Monoklonalität bei vielen Lymphomen misslingt (siehe pink & blue 1999; 8: 12–14). Der Schwerpunkt der Diagnostik hat sich infolgedessen von molekularen und immunzytochemischen Techniken wieder zur konventionellen histopathologischen und klinischen Untersuchung hin verschoben.

Ein gutes Beispiel für die Überbewertung modernster Diagnosemethoden wurde vor einigen Jahren unter dem Titel *»Differentialdiagnostische Irrwege bei einem zwischen Milz und Pankreas gelegenen Tumor«* veröffentlicht (Saeger W et al.: Pathologe 1993; 14: 371–374). Der besagte Tumor aus klei-



Der Blick ins Gesicht: Ohne jede Berücksichtigung der Zytologie lässt dieser Schattenriss eines Spitz-Naevus den Tumor als gutartig erkennen, denn die Symmetrie, die scharfe Begrenzung und die gleichmäßige Anordnung der Zellnester reflektieren das benigne biologische Verhalten.



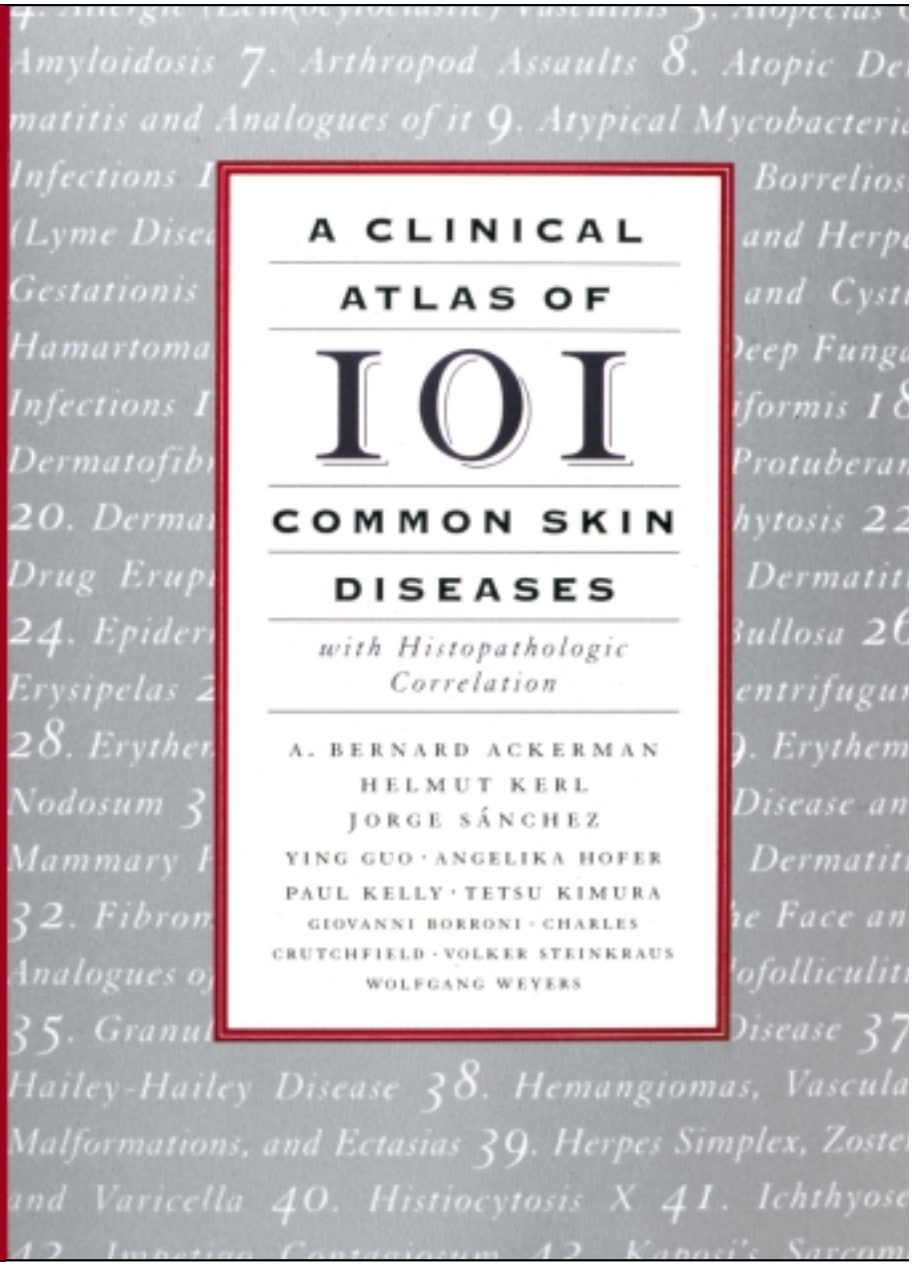
Der Blick ins Gesicht: Ohne jede Berücksichtigung der Zytologie lässt dieser Schattenriss eines Melanoms den Tumor als bösartig erkennen, denn die Asymmetrie, die unscharfe Begrenzung und die ungleichmäßige Anordnung der Zellnester reflektieren das maligne biologische Verhalten.

nen, diffus gelagerten Zellen wurde an drei deutsche Referenzzentren verschickt und dort unter Einsatz zahlreicher Antikörper analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren höchst divergent; zum Beispiel wurden Färbungen für Neuronspezifische Enolase und das S100-Protein hier als positiv und dort als negativ bewertet. Entsprechend divergent waren die Diagnosen, die vom neuroendokrinen Karzinom über das maligne Schwannom bis hin zum retroperitonealen Synovialom reichten. Eine weiterer Konsiliar legte sich schließlich anhand des gewöhnlichen Schnittpräparates – ohne jede weiterführende Untersuchung – auf die Metastase eines Granulosazelltumors fest und empfahl, nach dem Primärtumor zu forschen. Tatsächlich gab die Patientin auf eine gezielte Frage hin an, vor 26 Jahren an einem Ovarialtumor operiert worden zu sein, der sich als kleinzelliger Granulosazelltumor erwies. Anamnese und konventionelle Histopathologie erbrachten in diesem Fall die Diagnose, die durch aufwendigere Untersuchungstechniken verschleiert wurde.

Nicht anders verhält es sich mit molekularen Untersuchungen, die häufig irreführend sind und nur im Zusammenhang mit klinischen und histopathologischen Daten bewertet werden können. Und mit den DNA-Chips soll dies anders sein? Die Analyse der Gen-Expression soll eine sichere Einordnung von Tumoren ermöglichen, gefeit vor jedem Laborfehler und unabhängig von Sekundärphänomenen, wie Unterschieden im Aktivitätszustand der Tumorzel-

Mit über 2500 exzellenten Farbbildern vermittelt der Clinical Atlas of 101 Common Skin Diseases das ganze Spektrum der klinischen Dermatologie. Die wichtigsten Hautkrankheiten werden in all ihren Varianten, in allen Lokalisationen, bei allen Rassen gezeigt. Nicht 4 oder 6 oder 10 Bilder gibt es zu jeder Krankheit, sondern 49 zum Lichen planus, 83 zur Psoriasis vulgaris und 109 zum malignen Melanom. Nie zuvor wurde in einem Atlas die Vielfalt der klinischen Dermatologie so umfassend dargestellt.

In limitierter Zahl ist der Atlas für 250 DM (zzgl. Versandkosten) erhältlich, entsprechend dem US-Preis von $ 125,– bei einem Umrechnungskurs von 2:1. Weitere Informationen beim Zentrum für Dermatopathologie Freiburg.



len oder ihrer Beeinflussung durch das Immunsystem? Klingt das nicht zu schön, um wahr zu sei? Bei allem Optimismus – und vielleicht auch Zweckoptimismus – wird da der Bogen wohl ein wenig überspannt. DNA-Chips mögen die konventionelle Diagnostik bereichern, werden sie aber nicht verdrängen können, weil konventionelle Methoden das biologische Verhalten eines Tumors sehr viel direkter erfassen.

In diesem Zusammenhang ist es sinnvoll, sich die Definition einer malignen Neoplasie ins Gedächtnis zu rufen. Maligne Neoplasien sind Neubildungen, die durch Metastasierung oder infiltrierendes und destruierendes Wachstum zum Tode führen können. Die sichersten Zeichen für Malignität sind demnach Tod oder Metastasen, nur nutzt die Diagnose in diesem Stadium nichts mehr. In der Rangfolge der diagnostischen Aussagekraft folgen als weitere Kriterien Zeichen infiltrierenden oder destruierenden Wachstums, wie Ulzeration oder große Nekrosezonen. Auch diese Veränderungen werden jedoch in der Regel erst bei fortgeschrittenen Tumoren angetroffen. Die nächstwichtigsten Kriterien, die schon in Frühstadien beurteilbar sind, sind Zeichen unregelmäßigen Wachstums, wie zum Beispiel Asymmetrie, unregelmäßige Verteilung der Tumorzellen und unscharfe Begrenzung. Erst anschließend folgen zytologische Kriterien, wie Kernatypien, Mitosen und die Expression von Antigenen. Die besondere diagnostische Bedeutung der Architektur einer Neoplasie liegt darin begründet, das sie das biologische Verhalten, nämlich das unregelmäßige Wachstum, unmittelbar widerspiegelt. Sie ist sozusagen der direkte Blick ins Gesicht eines Tumors.

Der Blick ins Gesicht ist für die Erkennung unverzichtbar. Auch wenn im Laufe der Zeit mit Hilfe von Gen-Chips Verbrecherkarteien angelegt werden, in denen Tausende von Fingerabdrücken gespeichert sind, wird der Fingerabdruck ein indirektes Beweismittel bleiben. Im Zweifelsfall ist er ein wichtiges Indiz und wird die Beweisführung in Zukunft erheblich bereichern. Im Gerichtssaal der Diagnostik ist es aber besser, wenn man den Täter in flagranti ertappt.