Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

pink & blue

Nr. 22 I 2007

Inhalt Zu diesem Heft 1 Was ist das? 2 Bunt gemischt 3 Bilderbuch der Biopsie 7
Der besondere Fall: *Psoriasiforme Mycosis fungoides* 8 Das ist es! 10 Für Sie referiert 11
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 13 Memories: *Ernest Bazin – 200 Jahre* 14
Dermatologie einmal anders: *Schein oder Sein* 16

alles fließt

»Alles fließt!« Zu dieser Erkenntnis gelangte um 500 v. Chr. der Philosoph Heraklit, der im griechischen Ephesus den ständigen Wechsel in der Natur beobachtete, den Tag und die Nacht, das Werden und Vergehen, das Erblühen und Verdorren. Man könne nicht zweimal in denselben Fluss springen, denn wegen der ständigen Bewegung des Wassers sei der Fluss beim zweiten Sprung nicht mehr derselbe.

Etwa zur gleichen Zeit kam etwa 1000 km weiter westlich im süditalienischen Elea der Philosoph Parmenides zu einem ganz anderen Schluss: wahre Veränderung sei unmöglich, denn nichts könne werden, was es nicht sei. Veränderungen gebe es immer nur in den Erscheinungen, nicht aber im wahren Kern der Dinge.

Für beide gegensätzlichen Positionen gibt es in der Natur eine Fülle von Beispielen. Für die Unveränderlichkeit der Dinge steht das Atom, das wohl zahlreiche Verbindungen eingehen und Elektronen gewinnen oder verlieren kann, in seiner Substanz jedoch erhalten bleibt. Für die Unveränderlichkeit steht auch das menschliche Individuum, das heranwächst und dessen Charakter und Verhalten, Vorlieben

▲ *Leena Bruckner-Tuderman, die Leiterin der Freiburger Hautklinik, bei der Eröffnung der 15. ADH-Jahrestagung.*

▲ *Einer der Organisatoren der ADH-Tagung, Wolfgang Weyers vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg, zusammen mit Walter Burgdorf (Tutzing) bei der Moderation der ersten Programmpunkte.*

und Abneigungen sich ändern, das jedoch anhand konstanter Merkmale immer identifiziert werden kann, von der Geburt bis zum Tage des Todes und sogar darüber hinaus.

Umgekehrt kommt das ständige Fließen der Dinge nicht nur im Wechsel von Tag und Nacht, von Sommer und Winter zum Ausdruck, sondern auch im unaufhörlichen Wandel von uns selbst, in der Assimilation von Nahrungsmitteln und dem Einbau ihrer Bestandteile in körpereigene Proteine, in der unbemerkten Abgabe zahlloser Körperzellen an die Umwelt und schließlich in der vollständigen Auflösung unseres Körpers, dessen Bestandteile anderen Lebewesen und der unbelebten Natur als neue Baustoffe zur Verfügung stehen.

Zwischen beiden Polen der Naturauffassung, der Position des Parmedides und der des Heraklit, bewegt sich das Denken in vielen Bereichen der Wissenschaft, auch in der Medizin. Da gibt es zum einen die Auffassung, Krankheiten seien fest stehende biologische Entitäten, lebenden Organismen vergleichbar, die trotz zahlreicher individueller Unterschiede in Ordnungen, Gattungen und Spezies eingeteilt werden können. Zum anderen werden fließende Übergänge zwischen den Krankheiten postuliert, die letztlich nichts seien als Konstrukte des menschlichen Verstandes, der die Phänomene der Welt in Kategorien einteilen, in Schubladen stecken muss, um besser mit ihnen umgehen zu können. Und ebenso wie bei Parmenides und Heraklit hat jede dieser Positionen ihre Berechtigung. Deshalb konnte sich keine dauerhaft durchsetzen, das Pendel schwang im Laufe der Geschichte hin und her, angestoßen von neuen Beobachtungen und Methoden, wie zum Beispiel der frühesten Entwicklung der Biochemie, die fließende Übergänge zwischen Krankheitsbildern nahe legte, und der Bakteriologie, die viele der häufigsten Krankheiten auf eine spezifische Ursache zurückführen konnte.

Auch heute wird das Pendel wieder durch eine neue Methode angestoßen: die Molekularbiologie. Mehr über die Bedeutung molekularbiologischer Methoden für den alten Gegensatz zwischen Parmenides und Heraklit finden Sie in unserer Rubrik »Dermatologie – einmal anders«.

Was ist das ?

▲ *Helmut Kerl (Graz, links) und Philip LeBoit (San Francisco) stellten sich im »Duell« gegenseitig schwierige melanozytäre Neoplasien vor.*

▲ *Der Direktor der Ackerman Academy of Dermatopathology, Geoffrey Gottlieb (New York), bei seinem Vortrag über Besonderheiten melanozytärer Neoplasien in unterschiedlichen Lokalisationen.*

Bunt gemischt

In Freiburg fand vom 23. bis zum 25. März die **15. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie** der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft statt, gemeinsam organisiert vom Zentrum für Dermatopathologie und der Freiburger Universitäts-Hautklinik. Im Tagungsgebäude, dem 1532 als Verkaufshalle für auswärtige Händler errichteten Historischen Kaufhaus am Münsterplatz, wurde – der Tradition folgend – eine bunte Palette dermatopathologischer »Waren« feilgeboten, von Erläuterungen wichtiger differenzialdiagnostischer Probleme bis hin zu neuen und umstrittenen Krankheitskonzepten. Dabei wurden mehrere neue Präsentationsformen eingeführt, deren Ziel darin lag, Inhalte in didaktisch ansprechender Weise zu vermitteln.

Eine dieser neuen Präsentationsformen war ein »Duell« zwischen zwei anerkannten Experten, die sich gegenseitig schwierige Fälle vorstellen und ihre Diagnose anhand histopathologischer Bilder entwickeln mussten, so dass das Publikum allen diagnostischen Überlegungen folgen konnte. Gleich zu Beginn der Tagung traten Philip LeBoit (San Francisco) und Helmut Kerl (Graz) gegeneinander an und präsentierten sich melanozytäre Neoplasien, die sie unter Verwendung etablierter Kriterien gut zu lösen wussten. Die Kriterien waren den meisten Teilnehmern bekannt, ihre Anwendung und Gewichtung im Einzelfall jedoch sehr aufschlussreich. Carlos Diaz (Freiburg) und Thomas Mentzel (Friedrichshafen) standen sich auf dem schwierigen Gebiet der Weichteiltumore gegenüber, und die Geschwindigkeit und Präzision, mit der sie seltene Neoplasien spezifisch einordnen konnten, brachten ihnen mehrfach Szenenapplaus ein. Auch beim letzten Duell über kutane Lymphome zwischen Lorenzo Cerroni (Graz) und Christian Sander (Hamburg) fühlte man sich teilweise in eine Sportarena versetzt. Die »Duelle« waren jedoch nicht nur unterhaltsam, sondern auch lehrreich. Zum Beispiel blieben Fälle wie eine hämatoderme Neoplasie, die von Vorläufern dendritischer Zellen ihren Ausgang nimmt und eine sehr schlechte Prognose hat, oder ein durch Herpes-simplex-Virus induziertes Pseudolymphom, das durch Nekrosezonen im Follikelepithel erkannt werden konnte, dem Publikum sicher im Gedächtnis.

Eine andere neue Präsentationsform trug den Titel »Mein Konzept«. Die Redner, die ein neues Konzept vorstellten, waren aufgefordert worden, ihre Vorträge vorab einzureichen. Anhand dieser Vorträge hatte jeweils ein anderer Kollege die Möglichkeit, eine fünfminütige Entgegnung vorzubereiten, sich die kritisch mit dem vorgestellten Konzept auseinandersetzen und die allgemeine Diskussion anstoßen sollte. Dabei kam es zu sehr unterschiedlichen Schlussfolgerungen. Zum Beispiel stellte Bernhard Zelger (Innsbruck) eine verbesserte Methode zur Erkennung von Borrelien in Gewebeschnitten vor, beruhend auf einer immunhistochemischen Anfärbung der Borrelien mit anschließender systematischer Durchfokussierung der Schnittebenen. Nach seinen Angaben ließen sich dadurch Borrelien mit vergleichbarer Spezifität und wesentlich höherer Sensitivität nachweisen als mit der Polymerase-Kettenreaktion (siehe Am J Clin Pathol 2007; 127: 213–222). Bei der Morphea gelang der Nachweis von Borrelien im entzündlichen Stadium in 75% und im sklerotischen Stadium in knapp über 50%. Diese Befunde waren Grundlage für Zelgers Konzept mit dem Titel: »Die Morphea ist eine Borreliose!« In seiner Entgegnung machte Claus Garbe (Tübingen) auf Schwächen in Zelgers Studie aufmerksam, wie zum Beispiel auf fehlende anamnestische Angaben in Be-

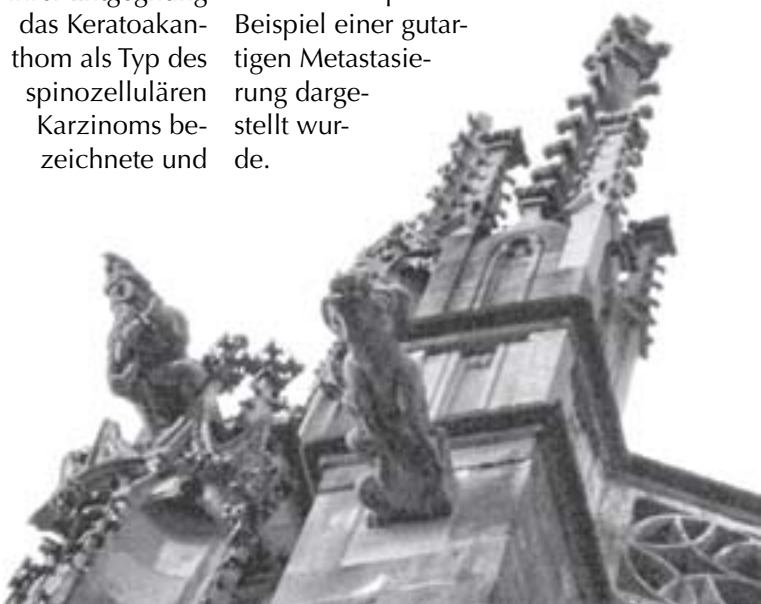
▲ *Einer der Organisatoren der ADH-Tagung, Markus Braun-Falco von der Freiburger Universitäts-Hautklinik, bei der Moderation des »klinisch-pathologischen Konsils«.*

▲ *Abstimmung der »Konsiliarii« im »klinisch-pathologischen Konsil«, Rudolf Stadler (Minden, links), Günter Burg (Zürich, Mitte) und Wilhelm Meigel (Hamburg, rechts).*

zug auf Zeckenstiche, und interpretierte die von Zelger in Gewebeschnitten nachgewiesen länglichen, gewundenen Strukturen nicht als Borrelien, sondern als Artefakte.

Heinz Kutzner (Friedrichshafen) vertrat das Konzept »Vaskuläre Neubildungen in Radiatio-Arealen sind Präangiosarkome!« Eine Vermehrung unregelmäßig konfigurierter Lymphgefäße in Bestrahlungsfeldern war 1999 von Carlos Diaz vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg unter dem Namen »benigne lymphangiomatöse Papeln« (BLAP) beschrieben worden (siehe Histopathology 1999; 35: 319–327). Heinz Kutzner demonstrierte anhand mehrerer Fälle allmähliche Übergänge von unregelmäßig konfigurierten Lymphgefäßen, die denen der benignen lymphangiomatösen Papeln entsprachen, in atypische Endothelzellverbände, die Kriterien für ein Angiosarkom erfüllten. Seiner Schlussfolgerung, benigne lymphangiomatöse Papeln seien Vorläufer von Angiosarkomen, trat Carlos Diaz mit dem Argument entgegen, mehrjährige Nachbeobachtungszeiten hätten bei benignen lymphangiomatösen Papeln bisher keinen Anhalt für Malignität ergeben. Der gutartige Verlauf stehe in krassem Gegensatz zur schlechten Prognose von Angiosarkomen. Heinz Kutzner räumte dies ein und lies das Konzept der benignen lymphangiomatösen Papeln gelten, forderte jedoch klinische Kontrollen für Patientinnen und Patienten mit solchen Veränderungen.

Timothy McCalmont (San Francisco) beschäftigte sich mit Keratoakanthomen, die seiner Meinung nach von spinozellulären Karzinomen abzugrenzen seien. Während Almut Böer (Hamburg) in ihrer Entgegnung das Keratoakanthom als Typ des spinozellulären Karzinoms bezeichnete und den Fall eines metastasierenden Keratoakanthoms schilderte, schloss sich Wolfgang Weyers (Freiburg) in einem zweiten Kommentar zu McCalmonts Vortrag der Auffassung an, das Keratoakanthom müsse aufgrund morphologischer und biologischer Unterschiede, wie des schnellen Wachstums und der Neigung zur Regression, vom spinozellulären Karzinom abgegrenzt werden. Zwar gebe es differenzialdiagnostische Probleme, in der Regel sei eine spezifische Diagnose des Keratoakanthoms jedoch möglich und lasse auf ein besonderes biologisches Verhalten schließen. Aus diesem Grunde sei das Keratoakanthom als eigenständiger epithelialer Tumor von niedrigem Malignitätsgrad aufzufassen. Weitere Beiträge unter dem Titel »Mein Konzept« galten dem nicht klar definierten Begriff der »T-Zell-Dyskrasien« (Almut Böer) und dem Auftreten von Naevuszellen in Lymphknoten, das von Philip LeBoit als Beispiel einer gutartigen Metastasierung dargestellt wurde.



▲ *Auf der ADH-Jahrestagung wurde viel diskutiert. Am Saalmikrophon im Kaisersaal des Historischen Kaufhauses: Eva-Bettina Bröcker, die Leiterin der Würzburger Hautklinik.*

▲ *Die Diskussionen gingen in den Pausen weiter: Philip LeBoit (San Francisco, links) zusammen mit Werner Kempf (Zürich, Mitte) und Günter Burg (Zürich, rechts).*

Unter dem Titel »Der kleine Grenzverkehr – Grenzen der histopathologischen Diagnostik und Wege, sie zu überschreiten« wurden in kurzen Vorträgen praktisch wichtige Differenzialdiagnosen erörtert, wie zum Beispiel die Differenzierung von endophytischer Warze und spinozellulärem Karzinom (Norbert Blödorn-Schlicht, Hamburg), oralem Lichen planus und oralem Carcinoma in situ (Michael Tronnier, Hildesheim) sowie Arthropodenreaktionen und bullösen Autoimmundermatosen (Christian Rose, Lübeck). Mirjana Ziemer (Jena) diskutierte die Differenzialdiagnose von Granuloma faciale und Erythema elevatum diutinum und kam zu dem Schluss, beide Krankheitsbilder seien nicht voneinander abzugrenzen und Unterschiede im histopathologischen Bild allein Folge verschiedener Entwicklungsstadien zum Zeitpunkt der Biopsie. Helmut Kerl (Graz) ging auf alte melanozytäre Naevi mit degenerationsbedingten Kernatypien ein. Geoffrey Gottlieb (New York) beschrieb Besonderheiten melanozytärer Neoplasien in unterschiedlichen Lokalisationen und hob vor allem Naevus-ähnliche Melanome an den Beinen hervor, die kaum Melanomzellen in der Epidermis aufweisen und häufig zu einer ausgeprägten kutanen Nahmetastasierung führen. In einer Sitzung über »Angewandte Molekularpathologie« wurden die Möglichkeiten der molekularen Diagnostik bei infektiösen Dermatosen (Heinz Kutzner, Friedrichshafen), hereditären Dermatosen (Leena Bruckner-Tudermann, Freiburg), melanozytären Neoplasien (Juliane Alt-Mörbe, Freiburg) und Lymphomen (Paul Fisch, Freiburg) vorgestellt.

Die Themen der freien Vorträge reichten von einer Studie des Zentrums für Dermatopathologie über den Nachweis von c-myc bei melanozytären Neoplasien durch Chromogen-in-situ-Hybridisierung (Stefan Hörster, Freiburg) über eine Darstellung des Morbus Galli-Galli (Arno Rütten, Friedrichshafen) und des squamo-melanozytären Karzinoms (Wolfgang Weyers, Freiburg) bis hin zu einer Untersuchung über die Aussagekraft des Nachweises eines identischen Klons in zwei unterschiedlichen Biopsien für die Diagnose der Mycosis fungoides (Sabine Kohler, Palo Alto). Der diesjährige Gewinner des Steigleder-Preises, Chalid Assaf aus Berlin, stellte in einem kurzen Vortrag den Inhalt seiner preisgekrönten Studie vor, die die Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers zum Gegenstand hatte, der die Unterscheidung von lymphomatoider Papulose und CD30-positivem großzellig-anaplastischem T-Zell-Lymphom ermöglichen soll.

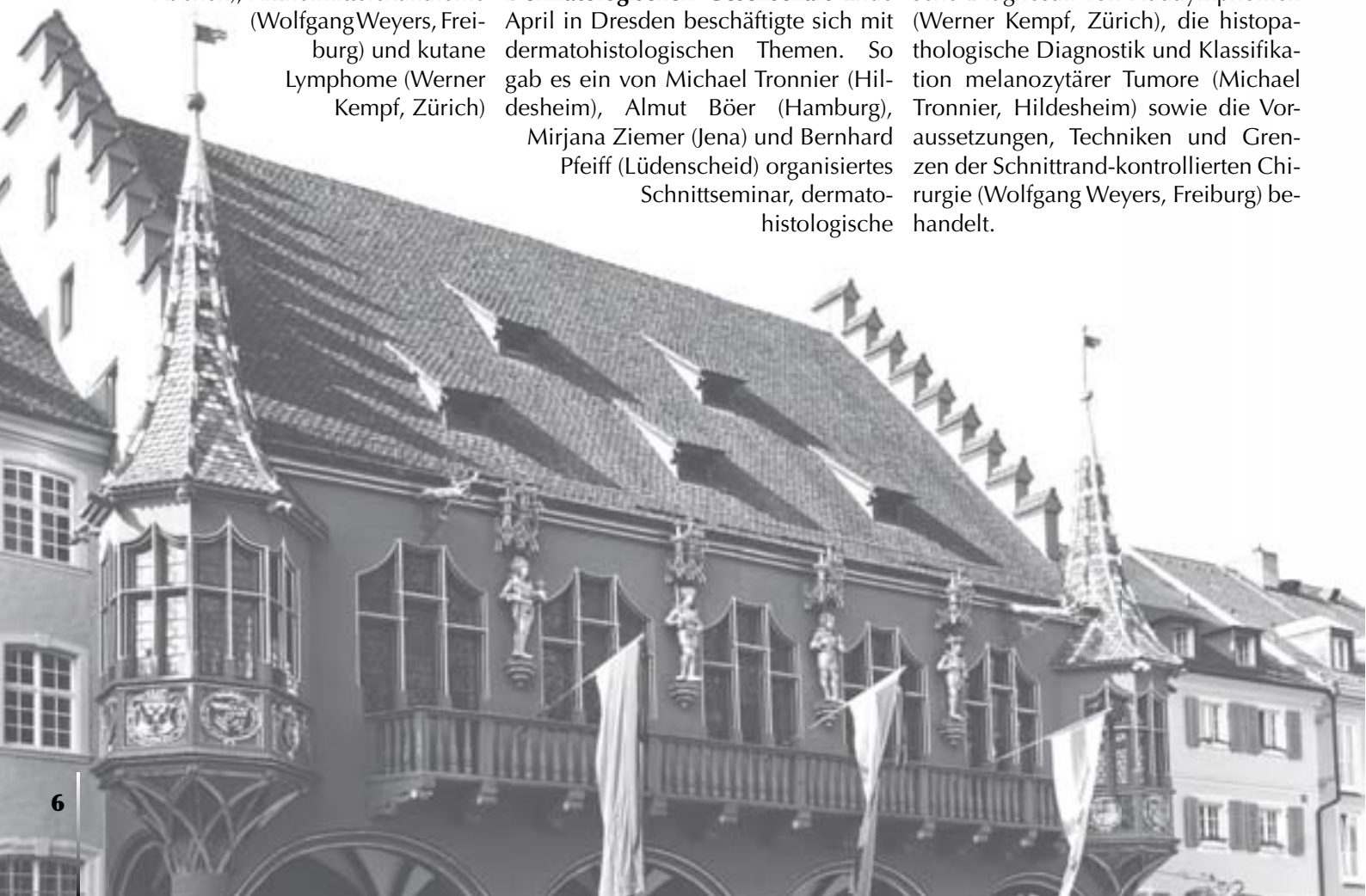
Markus Braun-Falco (Freiburg) moderierte das »klinisch-pathologische Konsil«, in dem ungewöhnliche entzündlicher Dermatosen einem Gremium von »Konsiliarii« vorgestellt wurden, die sich zunächst ohne

▲ *Dichtes Gedränge am Büffet im Vorraum des Kaisersaales: in der Mitte Eva-Bettina Bröcker (Würzburg), links dahinter Christian Rose (Lübeck).*

▲ *Kleine Stärkung in der Kongresspause: Rolf Hoffmann (Freiburg, links) zusammen mit Stefan Hörster vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg.*

Kenntnis von Anamnese und klinischem Befund zu den histopathologischen Veränderungen äußern und diese dann mit klinischen Bildern und weiteren Befunden korrelieren mussten. Weitere gewohnte Programmpunkte wie ein Schnittseminar mit 20 entzündlichen Dermatosen und 20 Neoplasien, Workshops zu den Themen Alopezien (Rolf Hoffmann, Freiburg), Pannikulitiden (Mosaad Megahed, Aachen), Arzneimittelexantheme (Wolfgang Weyers, Freiburg) und kutane Lymphome (Werner Kempf, Zürich) und eine Posterausstellung rundeten das Programm ab. Über 200 Dermatologen und Pathologen, die zur ADH-Tagung nach Freiburg gekommen waren, zeigten sich sowohl vom Ambiente im Historischen Kaufhaus als auch vom Unterhaltungswert und wissenschaftlichen Niveau der Veranstaltung sehr angetan.

Auch die **44. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft** Ende April in Dresden beschäftigte sich mit dermatohistologischen Themen. So gab es ein von Michael Tronnier (Hildesheim), Almut Böer (Hamburg), Mirjana Ziemer (Jena) und Bernhard Pfeiff (Lüdenscheid) organisiertes Schnittseminar, dermatohistologische Grundlagenkurse und eine Plenarsitzung, die der Dermatohistopathologie gewidmet war. Im Rahmen dieser Plenarsitzung wurden »Fallstricke in der Dermatohistologie« (Dieter Metze, Münster), die dermatohistologische Diagnostik innerer Erkrankungen (Christian Sander, Hamburg), die molekularpathologische Diagnostik von Hautkrankheiten (Heinz Kutzner, Friedrichshafen), die klinisch-pathologische Diagnostik von Hautlymphomen (Werner Kempf, Zürich), die histopathologische Diagnostik und Klassifikation melanozytärer Tumore (Michael Tronnier, Hildesheim) sowie die Voraussetzungen, Techniken und Grenzen der Schnittrand-kontrollierten Chirurgie (Wolfgang Weyers, Freiburg) behandelt.



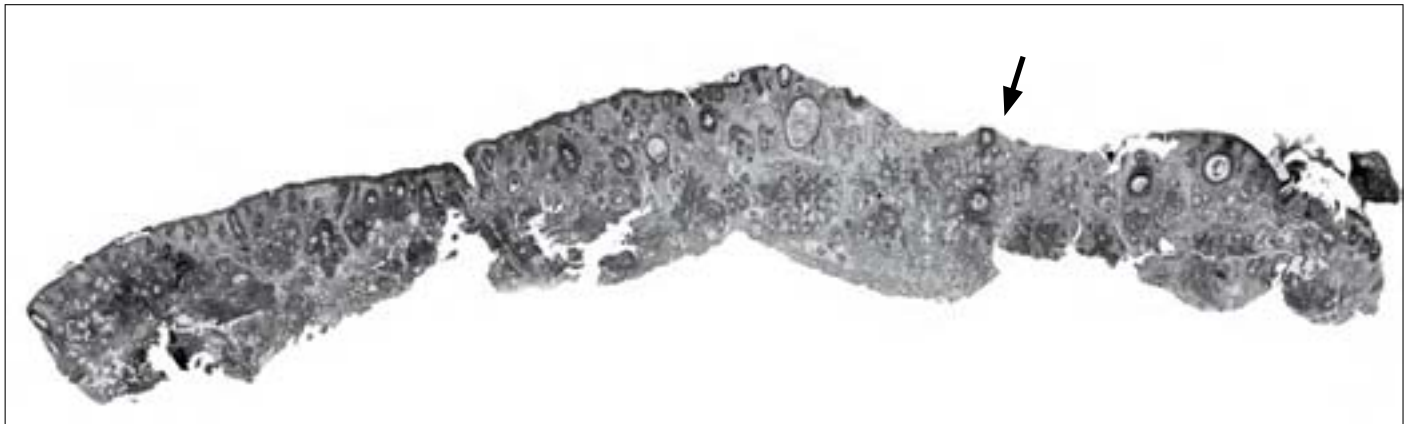
Die nächsten Fortbildungsveranstaltungen werfen bereits ihre Schatten voraus. Am Mittwoch, den 16. Mai, findet ab 16.00 Uhr die **2. klinisch-histopathologische Konferenz des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg** statt. In der Bibliothek des Zentrums werden zunächst klinische Bilder gezeigt, deren Differenzialdiagnose diskutiert wird. Anschließend werden die histopathologischen Veränderungen der entsprechenden Fälle am Video-Mikroskop demonstriert und mit dem klinischen Befund korreliert, gefolgt von einer abschließenden Besprechung des gesamten Krankheitsbildes, in die alle Teilnehmer ihre Erfahrungen bezüglich Diagnose, Therapie und Verlauf einbringen können. Vor der Veranstaltung können die klinischen Bilder bereits im Internet betrachtet werden, und zwar auf der homepage des Zentrums für Dermatopathologie (www.zdpf.de) unter den Stichwörtern »neues/fortbildung/seminare«. Diagnosevorschläge können bis zum 16. Mai an das Zentrum für Dermatopathologie geschickt werden; die Gewinner dieses Diagnose-Quiz erhalten einen Preis. Der Anlass für die klinisch-pathologische Konferenz am 16. Mai ist das zehnjährige Bestehen des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg.

Vom 29. Juni bis zum 1. Juli findet in Eisenach zum zweiten Mal das Kolloquium **»Dermatopathology – And Beyond It«** statt, gemeinsam organisiert von der Universitäts-Hautklinik Jena und dem Zentrum für Dermatopathologie Freiburg. Wie bereits bei der ersten Veranstaltung in Jena und Weimar im Jahre 2002 stehen auch diesmal Hautveränderungen im Mittelpunkt, die auf eine zugrunde liegende extrakutane Krankheit schließen lassen. Das Spektrum des wissenschaftlichen Programms reicht von Hautveränderungen bei Leukämie (Timothy McCalmont, San Francisco) und sekundären kutanen Lymphomen (Werner Kempf, Zürich) über den Morbus Behçet (Christos Zouboulis, Dessau), Porphyrien (Raffaele Borroni, Pavia) und Xanthome (Markus Hantschke, Friedrichshafen) bis hin zu kratzbedingten Veränderungen (Sonja Ständer, Münster) und anderen Artefakten (Wolfgang Weyers, Freiburg). Der Titel der Veranstaltung »Dermatopathology – And Beyond It« beinhaltet jedoch auch den Blick über den Tellerrand der Medizin hinaus. In der Geburtsstadt Johann Sebastian Bachs werden Leben und Werk Bachs ein Thema sein. Die Heilige Elisabeth, die vor genau 800 Jahren in Ungarn geboren wurde, als Landgräfin von Thüringen lange in Eisenach lebte, sich Armen und Kranken widmete, ein Hospital gründete und dadurch zu einer Leitfigur der Krankenversorgung wurde, wird von der Marburger Medizinhistorikerin Irmtraud Sahmland vorgestellt. Und natürlich wird in Eisenach auch auf Martin Luther eingegangen, der auf der Wartburg die Bibel ins Deutsche übertrug. Ein Besuch des Bach-Hauses und ein festliches Abendessen im Waffensaal der Wartburg werden ebenfalls dazu beitragen, das Kolloquium »Dermatopathology – And Beyond It« zu einem besonderen Erlebnis zu machen.

Bilderbuch der Biopsie

Die komplette Randschnitt-Diagnostik mit Randschnitten zu allen Seiten und zur Tiefe eines Exzidates wird in der Tumorchirurgie als zuverlässigste Methode zur Überprüfung der Vollständigkeit einer Exzision angepriesen. Tatsächlich weist die Methode jedoch viele Fehlerquellen auf, vor allem bei kleinen Exzidaten mit unregelmäßiger Randkontour. Wenn man in solchen Fällen Randschnitte abtrennt und zur Darstellung der chirurgischen Schnittränder von außen anschneidet, geschieht es häufig, dass im ersten Anschnitt kleine Gewebeanteile fehlen. Schneidet man dann tiefer in den Block hinein, um die Außenfläche vollständig darzustellen, und trifft dabei auf Tumoranteile, ist schwer zu sagen, ob die Tumoranteile genau an den Stellen lokalisiert sind, die sich in den vorausgegangenen Schnittstufen nicht dargestellt haben, also am echten chirurgischen Schnittrand, oder aber an Stellen, an denen zuvor bereits tumorfreie Gewebelamellen entfernt wurden. Eine Entscheidung, ob der Tumor unvollständig oder knapp in toto entfernt wurde, ist somit nicht sicher zu fällen. Wird, dem Sicherheitsbedürfnis folgend, in solchen Fällen eine unvollständige Exzision diagnostiziert, sind oftmals unnötige Nachexzisionen die Folge.

▼ *Da die Außenfläche eines Exzidates nicht ganz eben ist, fehlen im Randschnitt beim ersten Anschnitt häufig kleine Gewebeanteile (Pfeil), die sich erst in weiteren Stufenschnitten darstellen. Tauchen in diesen Bereichen Tumoranteile auf, ist oft nicht sicher zu sagen, ob diese randbildend oder vom echten chirurgischen Schnittrand durch eine schmale Bindegewebslamelle getrennt waren.*



Der besondere Fall

Psoriasiforme Mycosis fungoides

vorgestellt von Stefan Hörster und Wolfgang Weyers (Freiburg)

Ein 79jähriger Patient stellte sich wegen ausgedehnter erythemato-squamöser Plaques an Stamm, Extremitäten, Hals und Kinn vor, die seit langer Zeit bestünden, in den letzten Monaten jedoch deutlich an Intensität zugenommen hätten. Vor Jahren sei die Diagnose einer Neurodermitis gestellt worden. Unter Therapie mit Cortisonsalben seien die Hautveränderungen abgeheilt, jedoch nach Absetzen der Behandlung immer wieder aufgetreten. Vor drei Monaten habe der Patient einen neuen Hautarzt konsultiert, der eine Gewebeprobe durchgeführt habe. Diese habe eine Schuppenflechte ergeben. Daraufhin habe er zur Behandlung Psorcutan-Salbe erhalten, worunter jedoch keine Besserung erfolgt sei. Er habe daraufhin selbst wieder Steroidsalben eingesetzt, die jedoch ebenfalls wenig geholfen hätten. Bis auf einen ACE-Hemmer nahm der Patient keine Medikamente ein; die Atopie- und Psoriasis-Familienanamnese waren unauffällig.

Klinisch war die Haut insgesamt trocken und wies vor allem an den Streckseiten der Arme, an den Rückseiten der Oberschenkel und am Gesäß eine diffuse Rötung auf. Daneben fanden sich rötlich-bräunliche, überwiegend unscharf begrenzte Patches, die in stärker infiltrierte Plaques mit groblamellöser Schuppung übergingen. Der behaarte Kopf wies eine diffuse Rötung und leichte Schuppung auf. Hand- und Fußnägel waren unauffällig. Zur Überprüfung der Diagnose einer Psoriasis und zum Ausschluss einer Mycosis fungoides wurde zwei Probebiopsien vorgenommen.

Histopathologisch zeigte eines der Biopsate Veränderungen, die denen einer Psoriasis sehr ähnlich waren, nämlich eine Epidermishyperplasie mit stark verlängerten, schmalen, plump endenden Reteleisten von etwa gleicher Länge und Breite. Die dermalen Papillen waren ebenfalls verlängert, reichten dicht an die Oberfläche heran und wiesen erweiterte und geschlängelt verlaufende Gefäße auf. Das Stratum granulosum war verstrichen, und die Epidermis wurde von Parakeratosehügeln mit fokalen Einschlüssen neutrophiler Granulozyten bedeckt (siehe Abbildungen zu »Das ist es!«, Seite 10).

All diese Veränderungen waren typisch für eine Psoriasis – typisch, aber nicht diagnostisch! Gegen die Diagnose einer Psoriasis sprachen in diesem Biopsat das dichte, angedeutet bandförmige Lymphozyteninfiltrat in der oberen Dermis, eine Vergröberung der Kollagenfasern im Stratum papillare und die hohe Zahl von Lymphozyten innerhalb der Epidermis bei nur geringer Spongiose. Diese Veränderungen waren im zweiten Biopsat noch wesentlich stärker ausgeprägt. Wiederum zeigte die Epidermis verlängerte Reteleisten und wurde von einer Parakeratose mit Einschlüssen neutrophiler Granulozyten bedeckt, doch das Infiltrat in der oberen Dermis war lichenoid und in der Epidermis fanden sich umschriebene Kollektionen von Lymphozyten bei nur minimaler Spongiose. Aufgrund dieser Befunde konnte trotz des klinisch und histopathologisch psoriasiformen Bildes die Diagnose einer Mycosis fungoides gestellt werden. Eine PUVA-Therapie wurde eingeleitet.

Das klinische Erscheinungsbild der Mycosis fungoides kann sehr unterschiedlich sein. Das Spektrum der Krankheiten, die von der Mycosis fungoides simuliert werden können, reicht von der allergischen Kontaktdermatitis und atopischen Dermatitis über Acanthosis nigricans, Erythema anulare centrifugum, Erythema exsudativum multiforme, Sarkoidose, Purpura pigmentosa progressiva und bullöse Dermatosen bis hin zur Vitiligo.

► *Mycosis fungoides mit unscharf begrenzten, am Rücken teilweise im Spaltlinienverlauf der Haut angeordneten, von großen, weißlichen Schuppen bedeckten Patches und Plaques.*

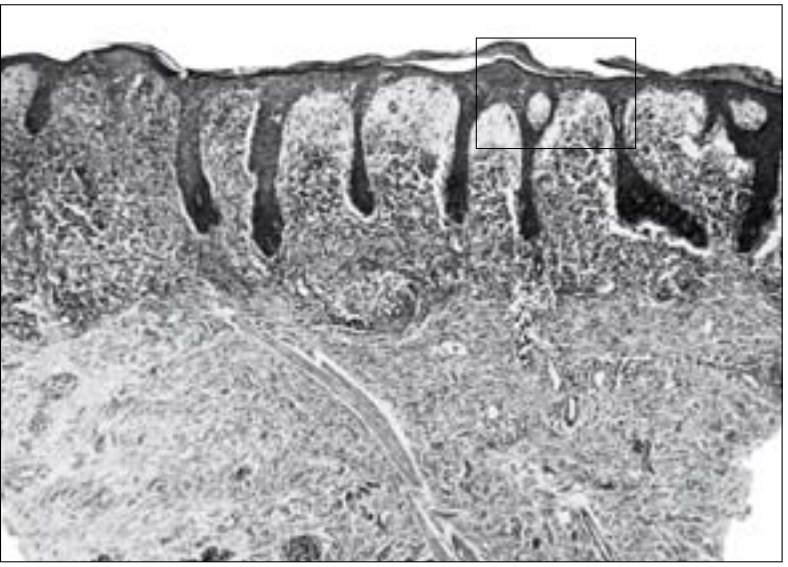
►► *Die Plaques weisen eine groblamellöse, psoriasiforme Schuppung auf. Im Unterschied zu den meist scharf begrenzten Plaques einer Psoriasis sieht man jedoch unscharf begrenzte Plaques, die in kaum infiltrierte Patches übergehen.*

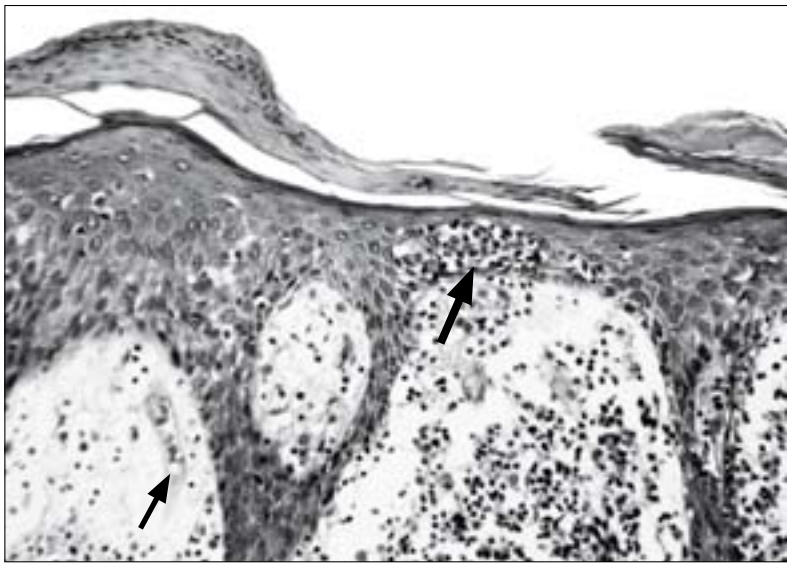
► *Psoriasiforme Epidermishyperplasie mit gleichmäßig verlängerten Reteleisten und dicht an die Oberfläche heranreichenden dermalen Papillen. Das Infiltrat ist für eine Psoriasis jedoch viel zu dicht und zeigt einen deutlichen Epidermotropismus.*

►► *Wie bei der Psoriasis wird die Epidermis von langen Parakeratosehügeln bedeckt, das Stratum granulosum fehlt, und das Stratum papillare enthält geschlängelt verlaufende Blutgefäße (kleiner Pfeil). Typisch für die Mycosis fungoides sind jedoch Ansammlungen großer Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose (großer Pfeil).*

Auch unterschiedliche psoriasiforme Manifestationen wurden beschrieben, zum Beispiel eine mit Pusteln an Hand- und Fußinnenflächen einhergehende Mycosis fungoides, die klinisch an eine Psoriasis pustulosa palmoplantaris erinnerte.[1] Wesentlich häufiger sind psoriasiforme Plaques, die, wie im vorliegenden Fall, mit der für die Psoriasis typischen groblamellösen Schuppung einhergehen können. Aufgrund der Vielzahl verschiedener Morphen wurde die Mycosis fungoides auch als der *»große Imitator«* bezeichnet.[2]

Dies gilt nicht nur für die Klinik, sondern auch für die Histopathologie der Mycosis fungoides. Das Spektrum der histopathologischen Befunde reicht von einem diskreten superfiziellen perivaskulären Lymphozyteninfiltrat, das manchmal nur in Stufenschnitten einen leichten Epidermotropismus erkennen lässt, über spongiotische, lichenoide und psoriasiforme Veränderungen, die ein »Ekzem«, einen Li-





chen planus, ein lichenoides Arzneimittelexanthem, eine Pityriasis lichenoides, eine Psoriasis oder eine Syphilis simulieren können, bis hin zu granulomatösen Veränderungen, die an eine Sarkoidose, ein interstitielles Granuloma anulare oder eine Rosazea erinnern, und knotigen Lymphozyteninfiltraten, wie sie bei anderen Formen maligner Lymphome zu finden sind. Auch histopathologisch ist die Mycosis fungoides also ein *»großer Imitator«*. Dennoch gibt es einige Befunde, die recht konstant vorhanden sind und in der Regel die Diagnose einer Mycosis fungoides ermöglichen, insbesondere viele Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose, aufgereihte Lymphozyten in der Basalzellschicht, sehr dichte Lymphozyteninfiltrate in den dermalen Papillen und eine Vergröberung des Kollagens im Stratum papillare.[3]

Die Ähnlichkeit der Mycosis fungoides mit anderen Dermatosen, insbesondere der Psoriasis vulgaris, hat in der Vergangenheit dazu geführt, die Mycosis fungoides als unspezifisches Reaktionsmuster der Haut einzuordnen. Mit anderen Worten wurden Mycosis fungoides und Psoriasis nicht scharf voneinander getrennt, sondern als unterschiedliche und manchmal ineinander übergehende Manifestationen der gleichen Grundkrankheit betrachtet. Der französische Dermatologe Louis Brocq prägte für solche Übergangsformen den Begriff *»faits de passage«*.[4] Noch heute besteht die Tendenz, differenzialdiagnostische Schwierigkeiten auf echte biologische Übergangsformen zwischen unterschiedlichen Entitäten zurückzuführen. So wird zum Beispiel von melanozytären Naevi, die histopathologisch ein Melanom simulieren, behauptet, sie seien »prämaligne« und »auf dem Weg zum Melanom.« Für die Mycosis fungoides wurde die Theorie der »faits de passage« glücklicherweise längst ad acta gelegt. Diagnostisch schwierige Fälle werden als das behandelt, was sie sind: Fälle, die möglicherweise zusätzliche diagnostische Maßnahmen erforderlich machen, etwa eine weitere Biopsie oder eine klinische Verlaufsbeobachtung, letztlich aber in der Regel spezifisch zugeordnet werden können. Eine spezifische Zuordnung ist wichtig, da sich Therapie und Prognose unterscheiden und eine Fehldiagnose erhebliche Konsequenzen haben kann. In der Literatur wurde über eine Patientin mit psoriasiformer Mycosis fungoides berichtet, die unter der Fehldiagnose einer Psoriasis mit Cyclosporin behandelt wurde, worunter es zu einer Exazerbation der Mycosis fungoides mit Todesfolge kam, ein Ereignis, das nach Therapie mit Cyclosporin mehrfach beschrieben wurde.[5]

Dass es Übergangsformen zwischen Mycosis fungoides und Psoriasis vulgaris gibt, wird heute niemand ernsthaft behaupten. Wohl ist es möglich, dass ein Patient beide Krankheiten aufweist und dass die Mycosis fungoides über ein Köbner-Phänomen psoriasiforme Veränderungen induziert,

doch ergab sich beim hier geschilderten Patienten kein Anhalt für diese Vermutung. Die Psoriasis-Eigen- und Familienanamnese waren leer und es fanden sich keine konkreten Anhaltspunkte für eine zusätzlich bestehende Psoriasis, wie etwa Nagelveränderungen oder Gelenkbeteiligung. Natürlich kann eine psoriatische Konstitution nicht sicher ausgeschlossen werden, doch bleibt dies spekulativ; wenn eine Mycosis fungoides eine Vitiligo oder eine Acanthosis nigrans simuliert, würde man auch nicht an eine Disposition zu diesen Erkrankungen denken. Psoriasiforme Veränderungen zählen zum Spektrum der klinischen und histopathologischen Manifestationen der Mycosis fungoides, und bei genauer Analyse der morphologischen Befunde lässt sich, wie im vorliegenden Fall, die Diagnose einer Mycosis fungoides stellen.

Literatur

1 Toritsugi M, Satoh T, Higuchi T et al. A vesiculopustular variant of mycosis fungoides palmaris et plantaris masquerading as palmoplantar pustulosis with nail involvement. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 139–141.

2 Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 914–918.

3 Ackerman AB. Psoriasis or not? Dermatopathology: Practical & Conceptual 2001; 7: 58–60.

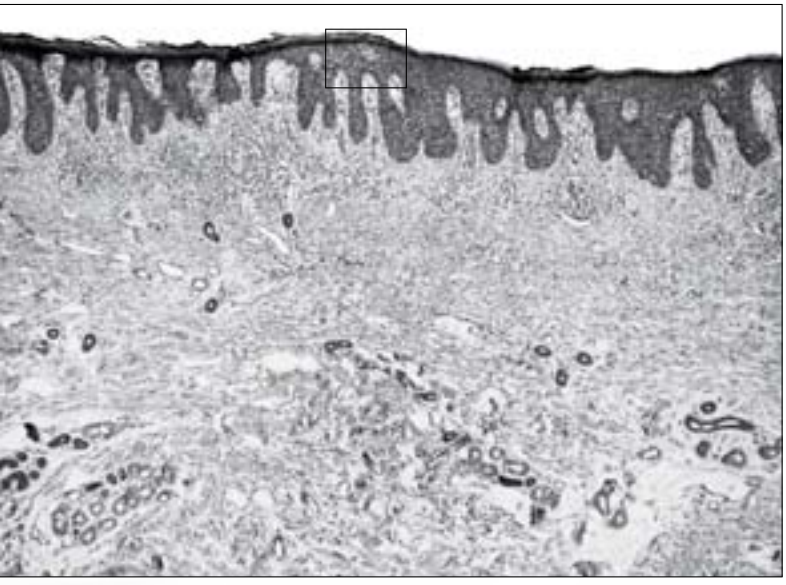
4 Brocq L. Traité élémentaire de dermatologie pratique. Paris : Octave Doin, 1907.

5 Zackheim HS, Koo J, LeBoit PE et al. Psoriasiform mycosis fungoides with fatal outcome after treatment with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47: 155–157.

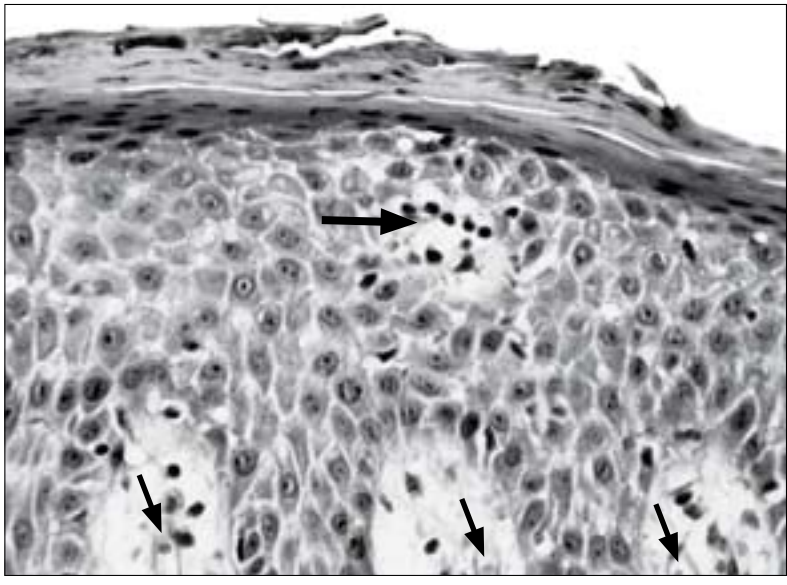
Das ist es !

Es handelt sich um eine Mycosis fungoides. Für diese Diagnose sprechen die unscharf begrenzten Patches an Hals und Kinn, die fokal in stärker infiltrierte Plaques mit groblamellöser, psoriasiformer Schuppung übergehen. Differenzialdiagnostisch lässt die Schuppung an eine Psoriasis vulgaris denken, gegen die jedoch neben der Lokalisation an Hals und Kinn die unscharfe Begrenzung der Herde spricht. Auch das Nebeneinander von Patches und infiltrierten Plaques spricht gegen eine Psoriasis, bei der sich benachbarte Effloreszenzen in der Regel in einem vergleichbaren Entwicklungsstadium befinden. Gegen eine Tinea sprechen ebenfalls das Nebeneinander von Plaques und Patches, die unscharfe Begrenzung und die fehlende Randbetonung der Herde.

Die Mycosis fungoides geht häufig mit einer psoriasiformen Schuppung einher. Das klinische Bild stammt von dem Patienten, der auf S. 9 im »besonderen Fall« näher beschrieben wird.



▲ *Psoriasiforme Epidermishyperplasie mit verstrichenem Stratum granulosum und Parakeratose. Gegen die Diagnose einer Psoriasis sprechen das schütter lichenoide Infiltrat, eine Vergröberung des Kollagen im Stratum papillare sowie viele Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose.*



▲ *Die Epidermishyperplasie, das Fehlen des Stratum granulosum, die Parakeratose und geschlängelt verlaufende Blutgefäße in verlängerten dermalen Papillen (kleine Pfeile) täuschen eine Psoriasis vor. Für die Diagnose einer Mycosis fungoides sprechen die Ansammlungen von Lymphozyten in der Epidermis (großer Pfeil).*

Für Sie referiert

Die lymphomatoide Papulose manifestiert sich klinisch in Form multipler, oft gruppierter Papeln und Knoten, die sich im Laufe von Wochen wieder zurückbilden und histopathologisch meist durch dichte Infiltrate mit Beteiligung großer, anaplastischer CD30-positiver Lymphozyten gekennzeichnet sind. Die Abgrenzung der lymphomatoiden Papulose von der nodulären Skabies, anderen Arthropodenreaktionen, Arzneimittelreaktionen und manchmal auch der Pityriasis lichenoides kann klinisch und histopathologisch schwierig sein. In einer multizentrischen Studie wurde daher der Wert der **Klonalitätsanalyse bei der lymphomatoiden Papulose** überprüft. In den meisten Fällen wurde kein klonales Rearrangement der γ-Kette des T-Zell-Rezeptor-Gens gefunden. Lediglich bei Vorliegen großflächiger Verbände von großen pleomorphen oder anaplastischen Zellen (Typ C der lymphomatoiden Papulose) war eine Klonalität in der Hälfte der Fälle nachweisbar. Der Nachweis der Klonalität gelang auch bei 65 % der untersuchten primär kutanen großzellig-anaplastischen CD30-positiven T-Zell-Lymphome. Die Autoren folgerten, die Diagnose der lymphomatoiden Papulose müsse *»vor allem auf klinischen, histopathologischen und immunhistochemischen Befunden und nicht auf den Resultaten von Klonalitätsstudien beruhen«* (Greisser J et al.; J Cutan Pathol 2006; 33: 711–715).

Die **Bedeutung ultravioletter Strahlung für die Entstehung von Basalzellkarzinomen** ist umstritten. Während für Basalzellkarzinome an Kopf und Hals eine chronische Lichtschädigung als wichtiger ätiologischer Faktor gilt, ist dies für Basalzellkarzinome am Stamm nicht anzunehmen. In einer in Queensland durchgeführten epidemiologischen Studie wurden Patienten mit Basalzellkarzinomen in unterschiedlichen Lokalisationen und tumorfreie Probanden miteinander verglichen. Basalzellkarzinome am Stamm traten vorwiegend bei Männern auf. Die Patienten waren jünger als solche mit Basalzellkarzinomen an Kopf und Hals, zeigten häufiger solare Lentigines am Stamm und berichteten anamnestisch wesentlich häufiger über Sonnenbrände. Ebenso wie bei Melanomen scheint bei Basalzellkarzinomen am Stamm eine akute traumatische UV-Exposition der gering pigmentierten Haut, die zu Sonnenbränden führt, ätiologisch bedeutsam zu sein (Neale RE et al.; J Am Acad Dermatol 2007; 56: 380–386).

Von einer dänischen Arbeitsgruppe wurde der **Einfluss ultravioletter Strahlung auf Biopsienarben** untersucht. Narben einer sekundär heilenden Stanzbiopsie, die postoperativ ultravioletter Strahlung ausgesetzt waren, wiesen nach 12 Wochen einen größeren Durchmesser und eine signifikant stärkere Pigmentierung und Infiltration auf als nicht bestrahlte Narben. Histopathologische, immunhistochemische oder biochemische Unterschiede wurden nicht festgestellt (Due E et al.; Acta Derm Venereol 2007; 87: 27–32).

In einer kanadischen Studie wurden auffällige melanozytäre Naevi mit Imiquimod behandelt. Nach 12wöchiger Lokalbehandlung an 5 Nächten pro Woche wurde das behandelte Areal zur Überprüfung des Therapieerfolges exzidiert. Keiner der behandelten Naevi hatte sich vollständig zurückgebildet, und die starke Irritation hatte zu Veränderungen geführt, die die histopathologische Abgrenzung der Naevi von einem Melanom erschwerten. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine **Therapie melanozytärer Naevi mit Imiquimod nicht zu empfehlen** sei (Somani N et al; Arch Dermatol 2007; 143: 379–385).

Endothelzellen können sich unter Einfluss inflammatorischer Zytokine in Myofibroblasten differenzieren. Dies ergab eine Studie der Stanford University, bei der Endothelzellen in Zellkultur den Zytokinen Interleukin-1β und TNF-α ausgesetzt wurden. Die Transformation von Endothelzellen in Myofibroblasten, die ein wichtiger Bestandteil kontraktiler Narben sind, könnte die Abheilung von Säuglings-Hämangiomen und anderen Hämangiomen erklären, die durch eine Entzündung beschleunigt werden kann (Chaudhuri V et al.; J Cutan Pathol 2007; 34: 146–153).

Behaarte Pigmentzelltumore sind in der Regel benigne. Das Vorhandensein eines oder mehrerer Haare wurde deshalb als Kriterium für die Gutartigkeit eines Pigmentzelltumors herangezogen. Anhand mehrerer Beispiele behaarter Melanome wurde von einer Arbeitsgruppe aus New York, Bologna und Genf der **Mythos des »benign hair sign« widerlegt** (Scope A; J Am Acad Dermatol 2007; 56: 413–416).

In Texas wurde eine **Amplifikation des Her-2/neu-Gens bei einem Hidradenokarzinom** nachgewiesen. In Analogie zum Mammakarzinom eröffnet dies die Möglichkeit einer Therapie mit dem Her-2/neu-Rezeptor-Antagonisten Trastuzumab (Herceptin). Eine Überprüfung des Her-2/neu-Status bei fortgeschrittenen Adnexkarzinomen wurde angeregt (Nash JW et al; J Cutan Pathol 2007; 34: 49–54).

Bei der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) kommen differenzialdiagnostisch vor allem eine Psoriasis pustulosa, ein pustulösesArzneimittelexanthem und eine Infektion mit Enteroviren

Biopsy Punch

Steriles Einmalinstrument zur präzisen und schonenden Hautbiopsie

- Extrem scharfe Edelstahlschneide
- Ergonomischer Griff
- **Erstattungsfähig als Sprechstundenbedarf**
- Spitzenqualität aus Offenbach

STIEFEL

Information, Service und Direktbestellung:
Stiefel Laboratorium GmbH,
Mühlheimer Straße 231, 63075 Offenbach am Main,
Telefon: 069.98 40 42-0, Fax: 069.98 40 42-50

www.biopsypunch.de

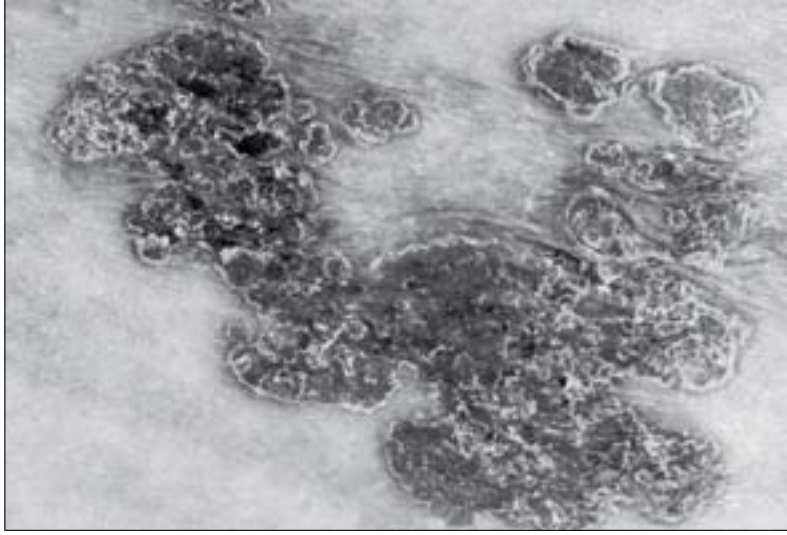
MS-02-96-GY

in Betracht. In Japan wurde eine Patientin beobachtet, bei der eine **akute generalisierte erythematöse Pustulose durch Infektion mit humanem Parvovirus B19** verursacht war. Die Diagnose wurde durch eine Serokonversion mit Auftreten von IgG-Antikörpern geen das Virus gesichert (Ofuji S, Yamamoto O; J Dermatol 2007; 34: 121–123).

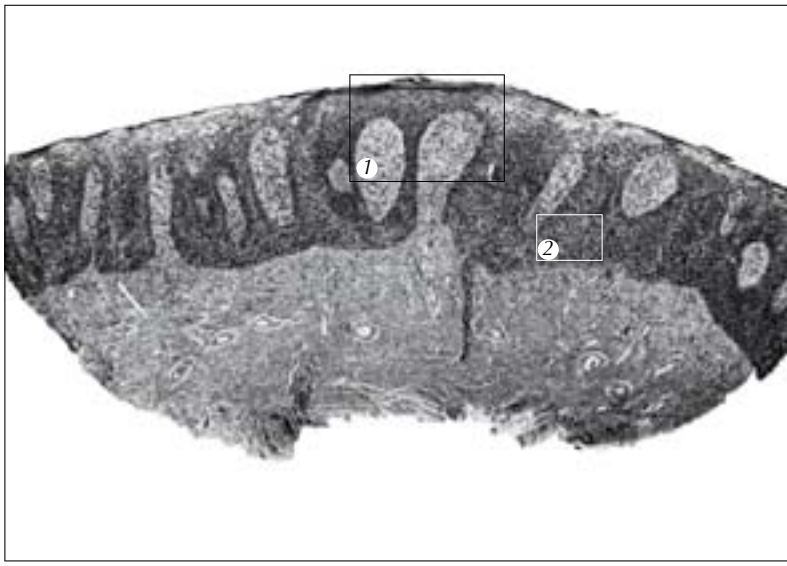
Kongenitale melanozytäre Naevi weisen im Unterschied zu erworbenen melanozytären Naevi besondere histopathologische Merkmale auf, wie zum Beispiel Melanozyten zwischen Kollagenfasern des Stratum reticulare und eine Affinität von Melanozyten zu Blutgefäßen und Hautanhangsgebilden. Diese histopathologischen Veränderungen finden sich jedoch nicht nur bei Naevi, die bereits bei Geburt vorhanden sind, sondern auch bei solchen, die sich erst später manifestieren. Ob zwischen echten kongenitalen Naevi und verspätet auftretenden Naevi mit »kongenitalem Muster« grundsätzliche Unterschiede bestehen, ist umstritten. In San Francisco wurden **Naevi mit kongenitalem Muster auf Mutationen im BRAF- und NRAS-Gen untersucht**. Naevi, die bereits bei Geburt vorhanden waren, wiesen keine BRAF-Mutation, jedoch in 81 % NRAS-Mutationen auf, während bei Naevi vom kongenitalen Typ, die sich erst nach der Geburt manifestierten, in 71 % BRAF-Mutationen und nur in 25 % NRAS-Mutationen verzeichnet wurden. Diese Ergebnisse sprechen nach Meinung der Autoren für grundsätzliche genetische Unterschiede zwischen beiden Typen von Naevi (Bauer J et al.; J Invest Dermatol 2007; 127: 179–182).

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

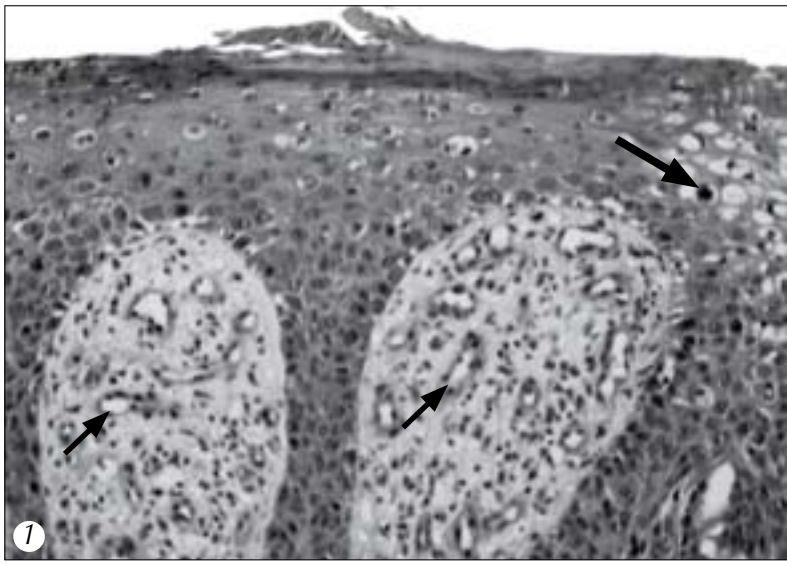
Der Morbus Bowen kann einer Psoriasis sehr ähnlich sein. Wann immer ein solitärer Plaque einer Psoriasis – oder das, was man dafür hält – lange Zeit besteht, sollte man eine Biopsie durchführen, um einen Morbus Bowen auszuschließen. Dies ist eine alte Regel, und sie ist wohl begründet. Sowohl der Morbus Bowen als auch die Psoriasis können sich als scharf begrenzter Plaque manifestieren. Nicht selten weist der Morbus Bowen eine groblamellöse, psoriasiforme Schuppung auf, und wenn man die Schuppe wegkratzt, ist manchmal sogar das Auspitz-Phänomen auslösbar: auf dem Plaque bilden sich mehrere kleine Bluttröpfchen, die durch die Eröffnung erweiterter Gefäße in benachbarten dermalen Papillen bedingt sind. Histopathologisch zeigt der Morbus Bowen meist eine unregelmäßige Hyperplasie der Epidermis. Die Hyperplasie kann jedoch auch sehr psoriasiform sein mit schmalen, verlängerten, plump endenden Reteleisten von etwa gleicher Länge und Breite, zwischen denen verlängerte dermale Papillen mit erweiterten, geschlängelt verlaufenden Blutgefäßen dicht an die Oberfläche heran reichen. Da in solchen Fällen zudem das Stratum granulosum fehlt und die Epidermis meist von einer breiten Parakeratoseschicht bedeckt wird, ist die Architektur der Epidermis und der dermalen Papillen von einer Psoriasis nicht zu unterscheiden und bedingt die große Ähnlichkeit im klinischen Bild. Der Morbus Bowen ist dann allein an den Zellatypien erkennbar, an großen Kernen, Dyskeratosen und Mitosen, die klinisch nicht wahrnehmbar sind.



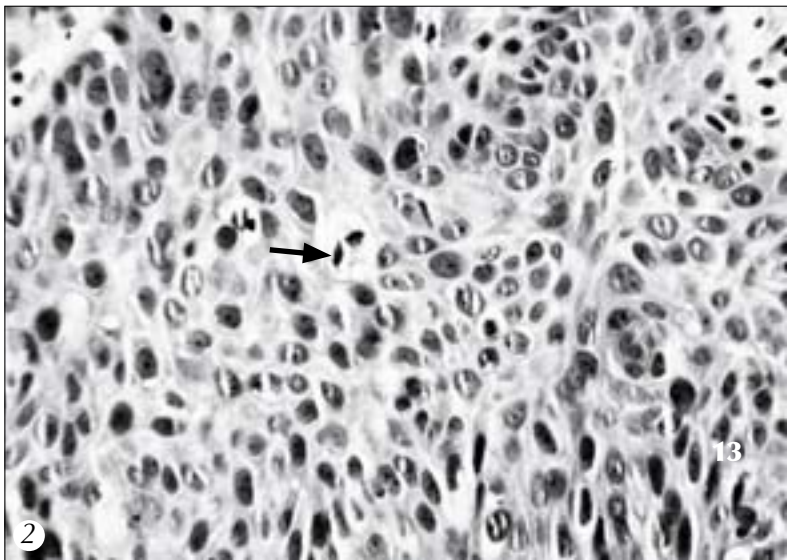
► *Morbus Bowen: unregelmäßig konfigurierter, scharf begrenzter Plaque mit groblamellöser, psoriasiformer Schuppung.*



► *Morbus Bowen: die Epidermis zeigt eine psoriasiforme Hyperplasie mit gleichmäßig verlängerten Reteleisten, fehlendem Stratum granulosum und Parakeratose. In den verlängerten dermalen Papillen sieht man – wie bei der Psoriasis – erweiterte und geschlängelt verlaufende Blutgefäße.*



► *Morbus Bowen: Der Aufbau der Epidermis und die geschlängelt verlaufenden Gefäße in den dermalen Papillen (kleine Pfeile) täuschen eine Psoriasis vor. Die Keratinozyten weisen jedoch teilweise große, hyperchromatische Kerne auf (großer Pfeil).*



► *Morbus Bowen. Die Kerne der Keratinozyten sind groß, teilweise hyperchromatisch, unregelmäßig angeordnet und fokal dicht gedrängt gelegen (kleine Pfeile). Es finden sich vermehrt Mitosen (großer Pfeil).*

Memories

Ernest Bazin – 200 Jahre

Die Geschichte der Dermatologie ist reich an markanten Persönlichkeiten, Männern mit Ecken und Kanten, sich sich nicht scheuten, konventionelle Ideen über Bord zu werfen und eine eigene Gedankenwelt zu errichten, ein Ideengebäude, das sie mit Beobachtungen und Schlussfolgerungen immer weiter ausstaffierten und dem sie in ihren Publikationen einen eleganten Anstrich gaben, weniger, um Mitbewohner anzuwerben, als um es sich selbst darin bequem zu machen, und das zu verlassen sie fortan nicht mehr bereit waren, so inständig sie auch dazu aufgefordert wurden. Nicht wenige Dermatologen wurden von den Mauern ihres eigenen Gebäudes begraben, die dem Ansturm neuer Befunde meist nur wenige Jahrzehnte trotzen konnten. Dennoch haben das Studium des Gebäudes und einige darin enthaltene Wertgegenstände das Fachgebiet häufig bereichert und ihren Architekten einen bleibenden Platz in seiner Geschichte verschafft. Zu diesen charismatischen Vordenkern der Dermatologie zählte ein Mann, der vor 200 Jahren geboren wurde, der Franzose Ernest Bazin.

Pierre Antoine Ernest Bazin, wie er mit vollem Namen hieß, kam am 20. Februar 1807 im Nahe Paris gelegenen Städtchen Saint-Brice-sous-Bois zur Welt. Nach seiner Schulausbildung nahm er in Paris das Studium der Medizin auf und wurde 1828 zum Interne des Hôpitaux de Paris ernannt, nachdem er die schwierige Eingangsprüfung als Jahrgangsbester absolviert hatte. Als Interne erlebte Bazin die letzten Vorlesungen Aliberts, zählte zu den Hörern von Laurent Biett und wurde Zeuge der Auseinandersetzungen zwischen diesen Vertretern unterschiedlicher Richtungen der Dermatologie, die 1829 ihren Höhepunkt erreichten. Am 21. August 1834 mit einer Dissertation über Lungenläsionen bei so genannten essentiellen Fiebern zum Doktor der Medizin promoviert, wurde Bazin 1836 zum »Médecin des hôpitaux« ernannt. Bereits ein Jahr zuvor hatte er sich erstmals erfolglos um die Aggregation, die Aufnahme in die medizinische Fakultät von Paris, beworben. Im Jahre 1838 wiederholte er diesen Versuch und reichte dazu eine profunde Arbeit ein, verwandte jedoch zu wenig Mühe auf die Pflege von Kontakten und beging, wie Ernest Besnier später ironisch schrieb, *»den schwerwiegenden Fehler, seine Meinung frei zu äußern, wenn es um wissenschaftliche Fragen ging,«* so dass er abermals scheiterte. Bazin scheiterte auch zweimal mit dem Versuch, eine eigene medizinische Zeitschrift zu etablieren. 1839 gründete er die Zeitschrift »L'Institut médicale« und 1848 die »Répertoire des Ètudes«, musste die Herausgabe aber jeweils schon nach wenigen Nummern aus finanziellen Gründen einstellen.

◄ *Ernest Bazin (1807 – 1878)*

Von 1841 bis 1844 arbeitete Bazin am Hôpital de Lourcine und von 1844 bis 1846 am Hôpital Saint-Antoine. Auf die Dermatologie richtete sich sein Hauptinteresse erst, als er am 1. Januar 1847 eine leitende Position am Hôpital Saint-Louis übernahm. Im Jahre 1850 mit der Therapie aller Scabies-Patienten am Hôpital Saint-Louis betraut, untersuchte Bazin die Verteilung der Milbengänge und kam zu dem Schluss, dass man nicht nur, wie zuvor üblich, Hände, Handgelenke und Füße, sondern den gesamten Körper

mit Ausnahme des Kopfes behandeln müsse. Dadurch gelang es ihm, die Rezidivrate drastisch zu senken und die Behandlungsdauer von zwei Wochen auf zwei Tage zu verkürzen. Bazin war der erste, der sich am Hôpital Saint-Louis intensiv mit der parasitären Ätiologie von Hautkrankheiten beschäftigte. In den 50er Jahren untersuchte er Pilzerkrankungen, wies die mykotische Genese der Tinea capitis (»Herpes tonsurans«), Tinea corporis (»Herpes circinatus«) und Tinea barbae (»Sycosis«) nach und beschrieb als erster die Übertragung vom Tier auf den Menschen, glaubte allerdings, alle Pilzerkrankungen würden von einer einzigen Spezies, Trichophyton, ausgelöst.

Bazin unterschied grundsätzlich zwischen extern und intern ausgelösten Hautaffektionen. Die letzteren führte er auf wenige »Diathesen« bzw. konstitutionell bedingte Grundkrankheiten zurück, darunter eine »syphilitische«, assoziiert mit verschiedenen Manifestationen der Syphilis, eine »skrofulöse«, die durch eine Disposition zur Entwicklung der Tuberkulose gekennzeichnet sein sollte, eine »arthritische«, die mit Gicht und rheumatischen Erkrankungen einherging, und eine »herpetische«, vergesellschaftet mit Juckreiz und chronischen Hautveränderungen. Um zur Diagnose einer konstitutionellen Grundkrankheit zu gelangen, mussten neben Hautveränderungen auch deren Lokalisation, Symptome, assoziierte Veränderungen und körperliche Stigmata in Betracht gezogen werden. Die Hautaffektionen selbst, gleichviel ob Psoriasis, Lichen planus oder »Ekzem«, waren für Bazin nur äußere Zeichen der Grundkrankheit, keine eigenständigen Krankheiten, sondern unspezifische externe Manifestationen, die bald Ausdruck einer, bald einer anderen Grundkrankheit sein konnten. Zum Beispiel unterschied Bazin eine »herpetische« Psoriasis, beginnend mit Hautveränderungen an den Ellenbögen und Knien, die sich dann auf das übrige Integument ausbreiteten, von einer »arthritischen« Psoriasis, die auf Handinnenflächen und Fußsohlen begrenzt blieb. Das Fortschreiten von der Hautaffektion zur eigentlichen Diagnose war für Bazin deshalb wichtig, weil er seine Therapie von der konstitutionellen Grundkrankheit abhängig machte und zum Beispiel Natriumbicarbonat und Antimon für arthritische und Arsen für herpetische Leiden empfahl. Von der Behandlung der Grundkrankheit, nicht der vordergründigen Hautaffektion, versprach sich Bazin Besserung. Er betonte immer wieder, *»die Läsion ist keine Krankheit«* und *»Krankheit ist ein Zustand des Organismus und kein Zustand eines Körperteils. Demzufolge gibt es nicht so etwas wie eine Hautkrankheit.«*

Bazin hielt nichts von halben Dingen: er sprach allen Hautaffektionen einen eigenständigen Krankheitswert ab und unterwarf alle seiner Systematik konstitutioneller Grundkrankheiten, die er im Rahmen von Visiten und in wiederholt publizierten Vorlesungen verbreitete. Vehemente Reaktionen blieben nicht aus. Zum Beispiel beschuldigte Alphonse Devergie Bazin und seinen Kollegen Alfred Hardy, *»das Vorurteil in die Wissenschaft eingeführt, Studenten von den für die Vorbereitung auf die Praxis notwendigen Studien abgehalten und gute, ehrliche Beobachung durch Träume und Fiktionen ersetzt zu haben.«* Bazin ließ sich durch Kritik jedoch nicht beirren. Freundlich im Umgang mit Schülern und Patienten, legte er gegenüber Kollegen oft eine selbst für das 19. Jahrhundert ungewöhnliche Schärfe und Arroganz an den Tag, die vielleicht teilweise im zweimaligen Scheitern seiner Bewerbung um die Aggregation ihren Ursprung hatte. Zum Beispiel behauptete er von einem Kollegen, er finde es *»überraschend, dass der Kerl wenigstens intelligent aussieht.«*

Tatsächlich führten Bazins ätiologische Spekulationen die französische Dermatologie in eine Sackgasse. Noch zu seinen Lebzeiten wurde ihnen durch Fortschritte der Bakteriologie die Grundlage entzogen. Dennoch hatten viele Beiträge Bazins bleibenden Wert, wenn sie nicht der Ätiologie, sondern der Klinik von Hautkrankheiten galten. So beschrieb Bazin im Jahre 1852 die Mycosis fungoides als eine Erkrankung mit chronisch-progressivem Verlauf und drei Entwicklungsstadien, von flüchtigen Erythemen über derbe lichenoide Papeln und Plaques (»periode lichenoide«) bis hin zu den pilzförmigen Tumoren (»periode mycofungoide), die der Krankheit ursprünglich ihren Namen gegeben hatten. In seinen »Leçons théoriques et cliniques sur la scrofule« gab er 1858 die erste Beschreibung des Erythema induratum, das *»skrofulöser Natur«* sei und als eine bis in die Subkutis reichende, schmerzlose Rötung und Induration der Haut in Erscheinung trete, bevorzugt bei Frauen an den Unterschenkeln. 1862 folgte in den »Leçons théoriques et cliniques sur les affections génériques de la peau« die Erstbeschreibung der Hydroa vacciniforme, die meist *»nach einem Spaziergang im Freien oder Sonnenexposition«* auftrete und durch rote Flecken gekennzeichnet sei, auf denen sich kleine Bläschen entwickelten, die innerhalb weniger Tage verkrusteten und eine flache Narbe hinterließen. Im Jahre 1866 schilderte Bazin in den »Leçons théoriques et cliniques sur la syphilis et les syphilides« die Manifestationen der tertitären und quaternären Syphilis.

Bazin war ein hervorragender Kliniker, dessen Stärke vor allem in der Lehre am Patienten lag. Jeden Morgen kam er pünktlich um 8.30 Uhr zu Fuß in die Klinik und machte dort im Kreise von Studenten seine Runde, wobei er nicht selten Patienten seiner Privatpraxis mitbrachte, um einige interessante Aspekte zu demonstrieren. Im Jahre 1872 emeritiert, widmete er sich in seinen letzten Lebensjahren seiner Privatpraxis und Artikeln für medizinische Enzyklopädien. Noch am Tage vor seinem Tode machte er einen Hausbesuch. Bazin starb in Paris am 14. Dezember 1878 und wurde in Saint-Brice-sur-Forêt beigesetzt.

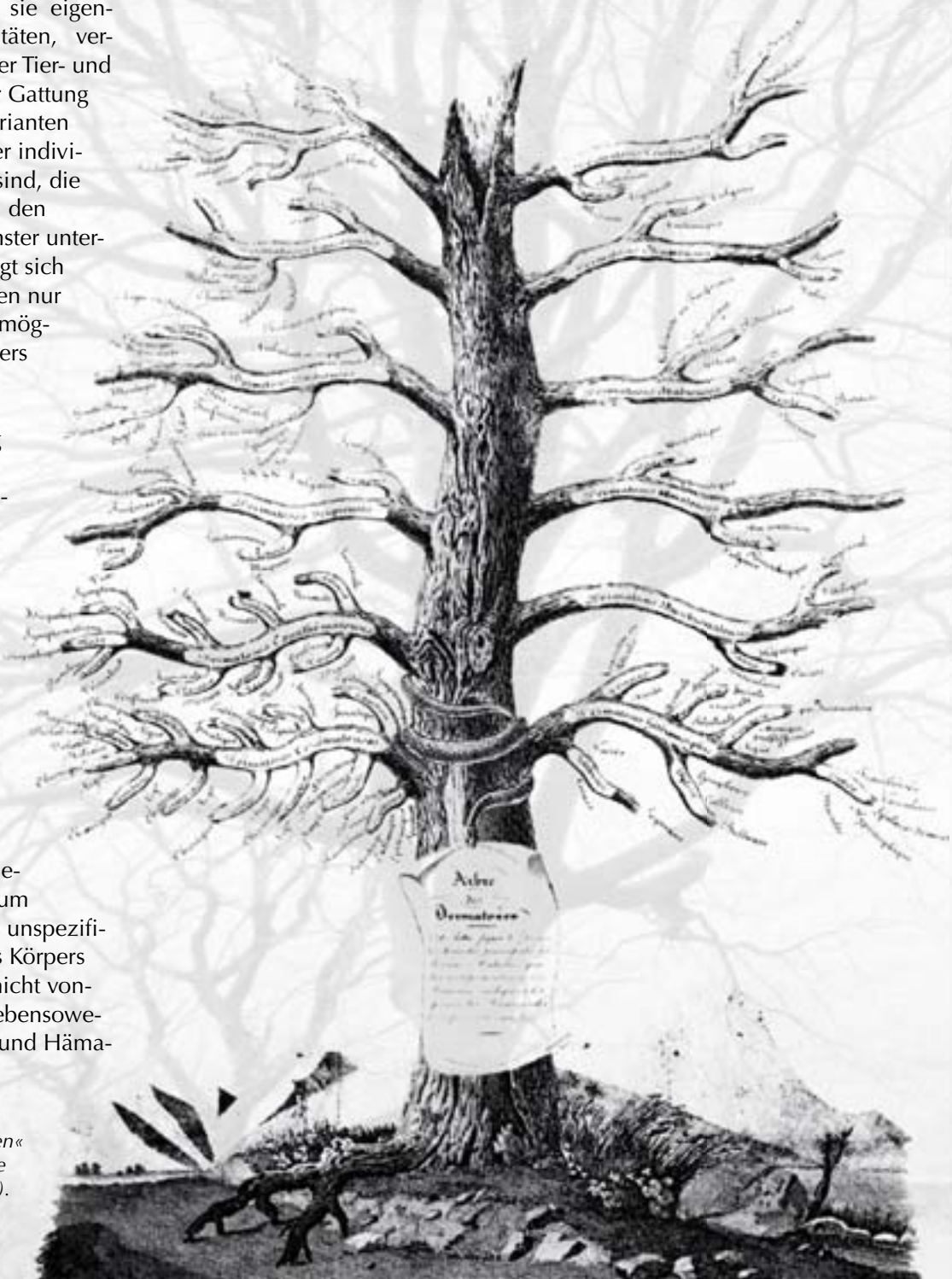
Dermatologie - einmal anders

Schein oder Sein

Ist es Sein oder Schein, Essenz oder nur Fassade? Diese Frage stellt sich in der Medizin häufig und nicht nur bei diagnostischen Problemen. Nicht allein die Bewertung der oftmals trügerischen Zeichen und Symptome einer Krankheit und ihre Verdichtung zu einer Diagnose werfen die Frage nach Sein oder Schein auf, sondern auch die Diagnose selbst. Haben die Krankheitsbegriffe, mit denen wir operieren, Lichen planus, Lichen sclerosus oder Pityriasis lichenoides, einen spezifischen Inhalt? Bezeichnen sie eigenständige biologische Entitäten, vergleichbar den Gattungen der Tier- und Pflanzenwelt, wie etwa der Gattung Hund, die verschiedene Varianten aufweist und deren Vertreter individuell sehr unterschiedlich sind, die sich aber dennoch klar von den Gattungen Katze oder Hamster unterscheiden lässt? Oder verbirgt sich hinter diesen Bezeichnungen nur eine umschriebene Palette möglicher Reaktionen des Körpers auf schädigende Einflüsse, Reaktionen, die durch bestimmte Reize gesetzmäßig hervorgerufen werden und fließend ineinander übergehen können? Ist der Lichen planus im Grunde nichts anderes als die Gefäßweitstellung bei Wärme oder die Bildung eines Hämatoms nach stumpfem Trauma? Und ist die manchmal schwierige differenzialdiagnostische Abgrenzung des Lichen planus vom Lichen sclerosus oder der Pityriasis lichenoides nichts als ein Streit um des Kaisers Bart, weil diese unspezifischen Reaktionsformen des Körpers gemeinsam auftreten und nicht voneinander zu trennen sind, ebensowenig wie Gefäßweitstellung und Hämatom nach einem Trauma?

Dermatologische Klassifikationen unter dem Einfluss der Botanik

Die Frage nach Schein oder Sein unterschiedlicher Krankheitsbilder hat eine lange Geschichte. Über Jahrhunderte hinweg – und zum Teil bis in die Gegenwart – wurden Symptome als Krankheiten aufgefasst. Dies war kein Wunder, denn die Fülle verschiedener Ursachen von Krankheiten war gänzlich unbekannt. Allgemein wurden Krankheiten auf Störungen in der Zusammensetzung der vier Flüssigkeiten des menschlichen Körpers, der gelben und schwarzen Galle, des Phlegmas und des Blutes, zurückgeführt; nach Unterschieden in Verlauf oder morphologischen Zeichen von Krankheiten wurde nur selten gefragt,



► *Der »Baum der Dermatosen« aus Aliberts Lehrbuch »Clinique de l'Hôpital Saint-Louis« (1832).*

▲ *Carl von Linné (1707 – 1778).*

▲ *Robert Willan (1757 – 1812).*

▲ *Antoine Laurent de Jussieu (1748 – 1836).*

▲ *Jean-Louis Alibert (1768 – 1837).*

die diagnostischen Bemühungen blieben beim Symptom stehen, das Symptom wurde zur Diagnose aufgewertet. So wurde zum Beispiel noch zu Beginn des 19. Jahrhunderts die Diagnose eines katarrhalischen Fiebers gestellt, wenn eine fieberhafte Erkrankung mit respiratorischen Beschwerden vorlag, und die eines gastro-katarrhalischen Fiebers, wenn gleichzeitig Darmbeschwerden bestanden.

Eine genauere Abgrenzung unterschiedlicher Krankheitsbilder gelang durch morphologische Analyse und nahm ihren Ausgang von den Klassifikationen der Botanik. Im mittleren 18. Jahrhundert stellte der schwedische Naturforscher Carl von Linné eine Einteilung der Pflanzenwelt vor, die auf leicht zu beobachtenden, willkürlich ausgewählten Charakteristika, wie etwa der Form des Stempels, beruhte. Dieses Prinzip wurde für die Medizin übernommen. In der Dermatologie war es vor allem der Engländer Robert Willan, der eine Klassifikation von Hautkrankheiten auf dem Boden von Effloreszenzen wie Maculae, Papeln und Pusteln propagierte. Die im Vordergrund stehende Effloreszenz diente ihm dabei als Mittel zur Erkennung von Krankheiten, die in ihrer ganzen damals bekannten Komplexität – unter Einbeziehung von Symptomen, Verlauf und Therapie – beschrieben wurden. Die Effloreszenz war aber mehr als nur Mittel zum Zweck, nur Zugangsweg zur Diagnose: ihr wurde eine überragende biologische Bedeutung beigemessen mit dem Ergebnis, dass sich die Grenze zwischen diagnostischem Zeichen und Diagnose verwischte. So wurde für Krankheiten, die mit Papeln einhergingen, eine enge Verwandtschaft postuliert und eine scharfe Grenze zu Krankheitbildern gezogen, die durch Pusteln oder Bläschen gekennzeichnet waren. Dies führte zum Beispiel dazu, dass die Varizellen in die Nähe des Pemphigus gerückt wurden, während Ähnlichkeiten zu anderen viralen Exanthemen – wie Fieber und epidemisches Auftreten – keine Berücksichtigung fanden.

Diese Mängel kennzeichneten alle morphologisch begründeten Klassifikationen und riefen viel Kritik hervor. Im Unterschied zu Carl von Linné erklärte der französische Botaniker Antoine de Jussieu, Pflanzen müssten in ihrer Gesamtheit beurteilt und nicht zum Zwecke der Klassifikation auf wenige Attribute reduziert werden. Die Natur sei ein Kontinuum; alle Pflanzen hätten einen gemeinsamen Ursprung und seien deshalb Variationen eines Themas, Glieder einer Kette. Jussieu klassifizierte Pflanzen anhand der größten Zahl gemeinsamer Charakteristika, ein Verfahren, das er als »natürliche Methode« der Klassifikation Linnés entgegenstellte. Auch Jussieus Konzepte wurden für die Dermatologie übernommen. Im Jahre 1829 stellte Jean-Louis Alibert eine »nosologie naturelle« der Hautkrankheiten vor, in die Symptome, Verlauf und das Ansprechen auf therapeutische Bemühungen eingingen, während die Morphologie eine untergeordnete Rolle spielte. Der gemeinsame Ursprung und Zusammenhang der Dermatosen wurde im berühmt gewordenen »Baum der Dermatosen« graphisch dargestellt. Zu den Ästen dieses Baumes zählten zum Beispiel die »Dermatoses Exanthémateuses,« die sich unter anderem in die Pocken, Windpocken, Röteln und Masern verzweigten. Bei anderen Ästen des Baumes war der innere Zusammenhang jedoch weniger deutlich, und der Verzicht auf eine genaue morphologische Analyse führte zu haltlosen Spekulationen, die es den Anhängern Willans leicht machten, Aliberts Klassifikation als »Totgeburt« zu verwerfen.

»Es gibt nicht so etwas wie eine Hautkrankheit«

Die Klassifikation Aliberts war tatsächlich eine Totgeburt, nicht weil ihre Einteilung durchweg schlechter war als die von Willan, sondern weil sie nicht entwicklungsfähig und damit nicht lebensfähig war. Die von Willan propagierte morphologische Analyse und Benennung der Effloreszenzen ermöglichte dagegen einen kontinuierlichen Wissensgewinn und führte im Laufe des 19. Jahrhunderts zur Abgrenzung zahlreicher neuer Krankheitsbilder, wie zum Beispiel des Lupus erythematosus, der Pityriasis rosea und der Pityriasis rubra pilaris. Auch in der allgemeinen Pathologie wurden durch

▲ *Alfred Hardy (1811 – 1893).*

▲ *Jonathan Hutchinson (1828 – 1913).*

▲ *Jean-Louis Borcq (1856 – 1928).*

morphologische Untersuchungen im Rahmen von Autopsien neue Krankheitsbilder beschrieben. Andererseits machten neue Untersuchungsmethoden auch Gemeinsamkeiten deutlich. So wurde zum Beispiel die alte Annahme, bösartige Tumore bestünden aus »heterologem« Gewebe, das sich grundsätzlich vom »homologen« Gewebe des gesunden Körpers unterscheide, widerlegt; erste histopathologische Untersuchungen zeigten, dass gutartige und bösartige Tumore gleichermaßen von Zellen gebildet werden. Virchow folgerte daraus, dass es zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren keine feste Grenze gebe, sondern dass diese Grenze fließend sei, dass gutartige Tumore sich allmählich zu bösartigen entwickelten. Auch die ersten biochemischen Untersuchungen ergaben nur geringfügige Unterschiede in der Zusammensetzung von Geweben und Stoffwechselprodukten bei verschiedenen Krankheiten. All dies führte erneut dazu, Krankheiten nicht als eigenständige Entitäten, sondern als in einander übergehende Reaktionsmuster zu begreifen. Zum Beispiel erklärte Rudolf Virchow 1847, *»dass Krankheiten nichts für sich Bestehendes, in sich Abgeschlossenes, keine autonomischen Organismen, keine in den Körper eingedrungene Wesen noch auf ihm wurzelnde Parasiten sind, sondern dass sie nur den Ablauf der Lebenserscheinungen unter veränderten Bedingungen darstellen«* (Virchows Archiv 1847; 1: 3 – 19).

Mithin ging es nicht mehr in erster Linie darum, Krankheiten festzustellen, sondern die ihnen zugrunde liegenden »veränderten Bedingungen«. Die Krankheit galt nur als äußerer Hinweis auf die eigentliche Störung, sie wurde als unspezifische Reaktionsform, als Symptom gedeutet, ganz im Gegensatz zu den Anhängern morphologischer Klassifikationen, wie der Robert Willans, die dazu neigten, einzelnen Efflureszenzen, wie zum Beispiel den kleinen Papeln eines Lichen oder den größeren der Prurigo, den Stellenwert einer spezifischen Krankheit beizumessen. Die Annahme, dass Krankheiten »nichts für sich Bestehendes, in sich Abgeschlossenes«, sondern fließend ineinander übergehende Reaktionsformen des Körpers auf »veränderte Bedingungen« seien, fand auch in der Dermatologie neuen Anklang, vor allem in Frankreich, wo die Tradition Aliberts allen Willanisten zum Trotz lebendig blieb. Zu den Verfechtern dieser Tradition gehörten Alfred Hardy und Ernest Bazin, die Mitte des 19. Jahrhunderts am Hôpital St. Louis in Paris tätig waren. Hardy erklärte, chronische, juckende und sich symmetrisch ausbreitende Hautveränderungen wie Ekzem, Lichen, Pityriasis und Psoriasis seien Manifestationen einer einzigen angeborenen Krankheit, die er als »dartröse Diathese« bezeichnete. Diese Krankheit bleibe oft lange okkult, ehe sie durch äußere Einflüsse zum Ausbruch gelange. Ernest Bazin unterschied sieben Diathesen oder konstitutionelle Krankheiten, unter anderem eine syphilitische, eine tuberkulöse und eine arthritische. Die Affektionen der Haut waren für ihn lediglich äu-

► *Der »Nebel des Ekzems« aus Brocqs Kapitel über die »Symptomatologie der Dermatosen« im Lehrbuch »La Pratique dermatologique« (1900). Die Balken zwischen den verschiedenen Krankheiten deuten die Möglichkeit fließender Übergänge an.*

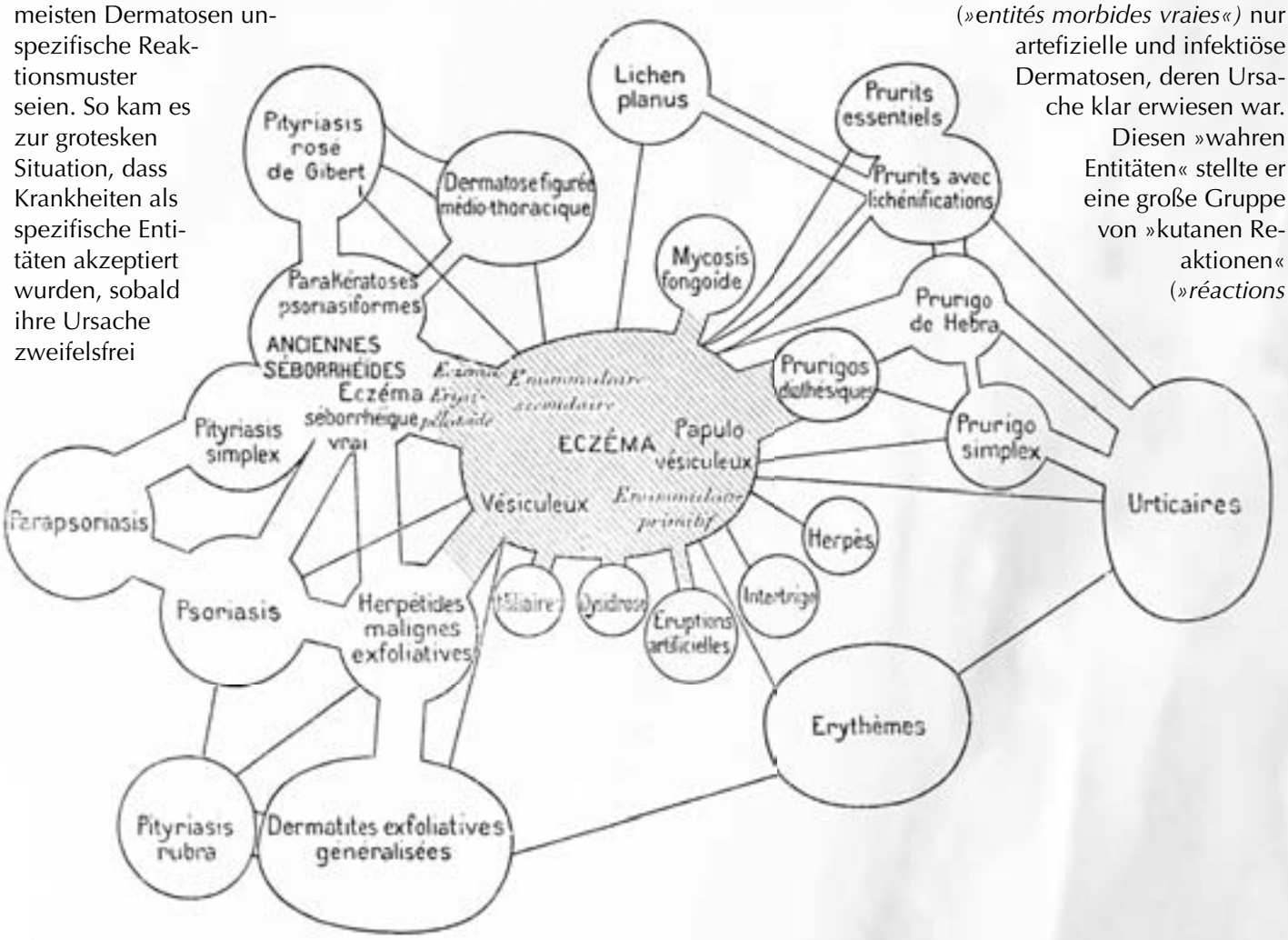
ßere Zeichen dieser Krankheiten; Bazin betonte, »die Läsion ist keine Krankheit«, und lehnte den Begriff »Hautkrankheit« kategorisch ab.

Die Lehre von den »réactions cutanées«

Die Existenz spezifischer Hautkrankheiten mit charakteristischem klinischen Bild und klar definierter äußerer Ursache wurde bald bewiesen. In Wien demonstrierte Ferdinand Hebra, dass sich durch experimentelle Applikation von Irritantien regelmäßig Hautveränderungen auslösen ließen, die sich in Morphologie und Verlauf nicht vom gewöhnlichen Ekzem unterschieden. Wichtiger noch waren Fortschritte auf den Gebieten der Bakteriologie und Mykologie, die gegen Ende des 19. Jahrhunderts die ätiologische Klärung und experimentelle Auslösung zahlreicher Dermatosen ermöglichten, die zuvor teilweise als unspezifische Manifestationen konstitutioneller Diathesen betrachtet worden waren, von der Syphilis über die Lepra bis hin zum Lupus vulgaris.

Trotz dieser Erfahrungen hielten einige Dermatologen daran fest, dass die meisten Dermatosen unspezifische Reaktionsmuster seien. So kam es zur grotesken Situation, dass Krankheiten als spezifische Entitäten akzeptiert wurden, sobald ihre Ursache zweifelsfrei erwiesen war, während ihre Eigenständigkeit bestritten wurde, solange dies noch nicht der Fall war. Dies geschah vor allem dann, wenn die Differenzialdiagnose schwierig wurde. Mit dem Hinweis darauf, dass Dermatosen ohnehin nur unspezifische, fließend ineinander übergehende Reaktionsformen seien, ließ sich jedes differenzialdiagnostische Problem elegant aus der Welt schaffen. Zum Beispiel beendete Jonathan Hutchinson auf dem dermatologischen Weltkongress 1896 in London eine Diskussion über Probleme der Klassifikation mit den Worten: *»Namen sind gute Diener, aber schlechte Herren.«* Mit anderen Worten benutzte Hutchinson die Namen der Krankheiten, solange sie sich als willfährige Diener erwiesen. Wenn es aber schwierig wurde, einem Krankheitsbild einen bestimmten Namen zuzuordnen, machte er sich zum Herrn der Diagnosen und ließ akzeptierte diagnostische Kriterien nicht mehr gelten mit der Begründung, Krankheiten könnten beliebig ineinander übergehen. So erklärte Hutchinson 1895 anläßlich der Beschreibung von Patienten, deren Hautveränderungen er nicht einordnen konnte: *»Diejenigen, die Wörter wie Lupus, Psoriasis oder Akne als Namen für ‚klinische Entitäten' betrachten, werden finden, dass solche Fälle ... schwer zu klassifizieren sind. Für mich, der ich seit langem glaube und lehre, dass diese Namen nur gewisse besondere Formen von Hautentzündung bezeichnen, die leicht gemischte Ursachen und hereditäre Anlagen aufweisen können, gibt es keinen Grund zu zögern, sie einer großen und mannigfaltigen Klasse von Hybriden zuzuordnen.«* Diese Einstellung Hutchinsons führte zum Beispiel dazu, dass er als erster die Sarkoidose beschrieb, seiner eigenen Beschreibung jedoch keine besondere Bedeutung beimaß, und dass es dem Norweger Caesar Boeck vorbehalten blieb, die Sarkoidose als eigenständiges Krankheitsbild zu definieren.

Die Auffassung, nahezu alle Dermatosen seien unspezifisch und verdankten ihre Namen nur dem menschlichen Bedürfnis, die Natur künstlich zu zergliedern, um sie für den Verstand besser fassbar zu machen, wurde von keinem Dermatologen so nachdrücklich vertreten wie vom Franzosen Louis Brocq. In seinem 1907 publizierten Lehrbuch »*Traité élémentaire de dermatologie pratique*« akzeptierte Brocq als echte Hautkrankheiten (»*entités morbides vraies*«) nur artefizielle und infektiöse Dermatosen, deren Ursache klar erwiesen war. Diesen »wahren Entitäten« stellte er eine große Gruppe von »kutanen Reaktionen« (»*réactions*



cutanées") gegenüber, die seiner Ansicht nach ineinander übergehen konnten, ein Phänomen, das er als *»faits de passage«* bezeichnete. Brocq erläuterte dieses Konzept in folgenden Worten: *»Jede Gruppe krankhafter Hautreaktionen kann man sich als eine Art Nebel mit unscharfen Grenzen vorstellen, gebildet von einem Aggregat von Sternen bzw. einem Aggregat von Befunden, das zu den Ausläufern hin immer unschärfer wird, das heißt immer ärmer an Befunden, und dessen Ausläufer mit denen benachbarter Nebel bzw. benachbarter Krankheitsgruppen verwechselt werden können«* (L. Brocq in: Besnier E et al.; La Pratique Dermatologique, vol. 1, 1900, p. 5).

Brocq stellte sich Hautkrankheiten wie einen Ozean von Sternen vor, von denen jeder für die Befunde eines individuellen Patienten stand. Die Sterne waren zufällig verteilt, lagen jedoch hier und da in dichteren Gruppen zusammen. Diese Gruppen wurden mit Namen wie Lichen planus, Psoriasis oder Mycosis fungoides belegt, doch die Namen waren reine Abstraktionen. Tatsächlich waren die Befundkonstellationen zufällig und gingen fließend ineinander über. Der Zweck der dermatologischen Diagnostik bestand deshalb nicht in der Erkennung biologischer Entitäten, sondern in der präzisen Positionsbestimmung eines bestimmten Sternes, einer bestimmten Befundkonstellation im Universum unspezifischer Reaktionsmuster. Insofern hatte Brocq keine Probleme damit, bei einem Patienten mit Mycosis fungoides, der neben typischen Patches und Tumoren auch lichenoide Papeln und psoriasiforme Plaques aufwies, ein Reaktionsmuster zu diagnostizieren, das zwischen diesen Entitäten lag, so dass das Krankheitsbild des Patienten beispielsweise aus zwei Vierteln Mycosis fungoides und aus je einem Viertel Lichen planus und Psoriasis bestand. Brocq erklärte stolz, es sei *»nichts einfacher, als anhand dieser Methode die diversen unklaren oder vermischten klinischen Fälle gemäß ihrer Affinität zu den ... großen Varianten zu klassifizieren«* (Ann Dermatol Syphiligraph, 4. ser., 1902; 3: 433–468). Das war zwar zutreffend, doch Brocqs Methode, differenzialdiagnostische Probleme zu lösen, wurde der Biologie in keiner Form gerecht.

Konstant auftretende Befundkonstellationen als Grundlage für die Definition von Krankheiten

Die Unzulänglichkeit der Methode wurde deutlich, sobald man Krankheiten unter mehr als nur klinisch-morphologischen Gesichtspunkten betrachtete. Brocq räumte dies selbst ein, indem er Krankheiten, deren Ätiologie bekannt war, als *»entités morbides vraies«* akzeptierte. Krankheiten sind aber mehr als nur Ätiologie und klinische Manifestation. Sie sind gekennzeichnet durch eine Kette von Ereignissen, die auf unterschiedlichen Ebenen ihre Spuren hinterlassen und deshalb auch bei unbekannter Ätiologie und ähnlichem klinischen Bild voneinander abgegrenzt werden können, zum Beispiel anhand ihrer Symptome, serologischen Befunde oder histopathologischen Veränderungen. All diese Parameter müssen zur Charakterisierung eines Krankheitsbildes herangezogen werden, denn die Verengung der Sicht auf einen isolierten Aspekt ist häufig unzureichend. Selbst bei identischer Ätiologie können Krankheitsbilder resultieren, die sich hinsichtlich Klinik, Histopathologie und Verlauf deutlich unterscheiden, wie zum Beispiel Erysipel und bullöse Impetigo bei Streptokokken-Infektionen oder Pemphigus vulgaris und Pemphigus vegetans bei Autoantikörpern gegen Desmoglein 3. Der Grund liegt wahrscheinlich darin, dass es keine monokausalen Erkrankungen gibt. Um eine Krankheit entstehen zu lassen, müssen stets mehrere Faktoren zusammenwirken, im Falle von Infektionskrankheiten Faktoren auf Seiten des Erregers und des Wirts.

Umgekehrt können verschiedene Auslöser zu ein und demselben Krankheitsbild führen, ohne dass letzteres im Brocq'schen Sinne als unspezifisches Reaktionsmuster zu gelten hätte, das fließend in andere Reaktionsmuster übergehen kann. Zum Beispiel kann das Erythema nodosum durch verschiedene Grundkrankheiten induziert werden, wie durch Tuberkulose, Sarkoidose, Yersiniose oder Morbus Crohn, zeigt aber in all diesen Fällen die gleichen klinischen und histopathologischen Veränderungen, die gleichen Symptome und den gleichen selbst limitierten Verlauf. Da nur wenige Patienten mit Tuberkulose, Sarkoidose, Yersiniose oder Morbus Crohn ein Erythema nodosum entwickeln, muss von einer besonderen Prädisposition ausgegangen werden, worauf auch Berichte über das familiäre Auftreten des Erythema nodosum hinweisen. Mithin kann man das oft als typisches Beispiel einer unspezifischen kutanen Reaktion bezeichnete Erythema nodosum durchaus als spezifische Krankheit betrachten, ähnlich der Psoriasis, die ebenfalls genetisch determiniert ist, aber durch unterschiedliche Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel Streptokokken-Infektionen, zum Ausbruch gebracht werden kann.

Ob ein Krankheitsbild als eigenständige Entität gelten kann, hängt also nicht allein von der Ätiologie ab. Die entscheidende Frage ist die, ob eine bestimmte Befundkonstellation so konstant auftritt, dass eine Gesetzmäßigkeit abgeleitet werden kann. Wenn man Krankheit als eine Störung in der Struktur und/oder Funktion eines oder mehrerer Organe definiert, dann stellen alle Dermatosen eine Krankheit dar. Wenn man diese Dermatosen aufgrund gesetzmäßig auftretender Befundkonstellationen erkennen und in der Regel zuverlässig von anderen Dermatosen abgrenzen kann, dann sind sie als spezifische Krankheiten aufzufassen, ungeachtet ihrer Ursache oder differenzialdiagnostischer Probleme im Einzelfall.

Fortbestehen der These von der fehlenden Spezifität entzündlicher Dermatosen

Im Laufe des 20. Jahrhunderts hat sich diese Betrachtungsweise weitestgehend durchgesetzt, nicht zuletzt dank der Einführung neuer Untersuchungstechniken. Zum Beispiel wurden bullöse Autoimmundermatosen zu Beginn des Jahrhunderts nur vage voneinander abgegrenzt. Histopathologische Untersuchungen führten 1953 zur Beschreibung des bullösen Pemphigoids und zu dessen Abgrenzung vom Pemphigus vulgaris. In den 70er Jahren ermöglichte die Immunfluoreszenz die Unterscheidung von bullösem Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis und linearer IgA-Dermatose, und im weiteren Verlauf wurden ELISA-Untersu-

▲ *Abraham Buschke (1868 – 1943).*

▲ *Josef Jadassohn (1863 – 1936).*

chungen zum Nachweis spezifischer Autoantikörper gegen Strukturproteine der Epidermis und der Junktionszone entwickelt, die eine zuverlässige Diagnose weiterer bullöser Dermatosen gestatteten. Viele Krankheitsbilder, die zuvor fließend ineinander überzugehen schienen, sind seitdem als spezifische Krankheiten anerkannt.

Solche Fortschritte gab es aber nicht auf allen Gebieten. Über viele Dermatosen weiß man heute nur wenig mehr als vor 100 Jahren. Zum Beispiel waren Klinik, Histopathologie und Verlauf des Lichen planus bereits Anfang des 20. Jahrhunderts gut beschrieben, und abgesehen von neuen Erkenntnissen zur Differenzierung und Funktion von Lymphozyten hat man wenig hinzugelernt. Die Ursache des Lichen planus ist weiterhin unklar, differenzialdiagnostische Probleme sind geblieben und damit auch die Frage nach der Spezifität der Erkrankung. Letztere wurde vor allem wegen der Ähnlichkeit mit lichenoiden Arzneimittelexanthemen immer wieder in Frage gestellt. Schon als nach Gabe von Salvarsan die ersten lichenoiden Exantheme beobachtet wurden, sonderte Buschke den Lichen planus von den spezifischen Dermatosen ab und erklärte ihn zu einer *»Reaktionsform der Haut, die besonders leicht auf den homöopathischen Reiz der Arsenmedikation anspricht, aber auch auf verschiedene andere Reize nur wenige charakteristische Effloreszenzen entwickeln kann«* (Dermatol Wschr 1923; 76: 517–523, 540–546). Demgegenüber hielt Jadassohn an der Spezifität des Lichen planus fest und bezeichnete Salvarsanexantheme 1923 als *»toxisch bedingte Doppelgänger.«* Juliusberg erklärte 1931, *»die Tatsache, dass wir nach den bisherigen Beobachtungen entfernt lichenähnliche, weitgehender lichenähnliche und schließlich ganz dem Lichen planus gleichende Salvarsanexantheme kennengelernt haben, legt es uns näher, auch an dem Toxidermiecharakter der letzten Gruppe nicht zu zweifeln, anstatt diese Gruppe als irgendwie durch Salvarsan provozierte echte Lichen ruber-Fälle aufzufassen«* (Jadassohns Handbuch, 7. Band, 2. Teil, S. 119) Die Diskussion dauert bis heute an. In aktuellen Lehrbüchern wird der Lichen planus teils von lichenoiden Arzneimittelreaktionen abgegrenzt, teils werden Arzneimittel als Ursache des Lichen planus genannt. Zudem wurde der Lichen planus in die Nähe des Lupus erythematosus gerückt, obwohl sich beide Krankheiten in Bezug auf Klinik, Histopathologie, Laborparameter, extrakutane Manifestationen und Verlauf stark unterscheiden. Seltene Fälle, in denen die Abgrenzung Schwierigkeiten bereitet, waren Anlass genug, fließende Übergänge zwischen Lupus erythematosus und Lichen planus, ein LE/LP-Overlap-Syndrom zu postulieren und so ganz in der Tradition von Louis Brocq das differenzialdiagnostische Problem aus dem Weg zu räumen. Die Erarbeitung besserer Kriterien für die Diagnose wird dadurch behindert.

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Engelbergerstraße 19, 79106 Freiburg,
Tel: 0761-3 16 96, Fax: 0761-3 97 72

e-mail:
info@zdpf.de

Internet:
www.zdpf.de

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

Druck:
Druckerei Borchert, Weil-Haltingen

Satz, Gestaltung, Layoutfotografie:
kwasibanane, Freiburg
www.kwasibanane.de

Auflage: 5.300

pink & blue erscheint 1 bis 2mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
1. 5. 2007

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761-3 16 96
Fax: 0761-3 97 72
e-mail: info@zdpf.de

▲ *Rudolf Virchow (1821 – 1902).*

▲ *Robert Remak (1815 – 1865).*

Fortbestehen der These von der fehlender Spezifität kutaner Neoplasien

Wird also die alte These von der fehlenden Spezifität entzündlicher Dermatosen mit fließenden Übergängen ineinander nach wie vor vertreten, so gilt dies für Neoplasien in noch weit stärkerem Maße. Der Grund dafür liegt im tief verwurzelten Glauben, bösartige Neoplasien entstünden grundsätzlich durch maligne Entartung vorbestehender gutartiger Neoplasien. Diese Überzeugung entstand Mitte des 19. Jahrhunderts, als man feststellte, dass gutartige und bösartige Neoplasien gleichermaßen aus Zellen bestehen, so dass die traditionelle Unterscheidung zwischen gutartigen, aus Körpergewebe bestehenden »homologen« Geschwülsten und bösartigen, aus körperfremdem Gewebe bestehenden »heterologen« Geschwülsten aufgegeben werden musste. Da man mikroskopisch keine grundsätzlichen Unterschiede erkennen konnte, wurden gutartige und bösartige Neoplasien nicht mehr voneinander abgegrenzt. Zum Beispiel erklärte Rudolf Virchow in seinem Buch »Die krankhaften Geschwülste« im Jahre 1863, *»dass die Sarkome an sich weder gutartig noch bösartig sind, dass sie vielmehr eine unschuldige Periode haben, später aber bösartig werden können, und dass in Beziehung auf diese beschränkte Bösartigkeit eine gewisse Stufenreihe zwischen den verschiedenen Unterarten des Sarkoms besteht. Diese Stufenreihe lässt sich aber ... nur nach den drei Graden der Bösartigkeit (locale Infektion, Dissemination in die Nachbarschaft und Metastasen in die Entfernung) aufstellen«* (Virchow R, Die krankhaften Geschwülste, 1863, S. 266). Mit anderen Worten waren für Virchow Sarkome erst dann bösartig, wenn wenigstens Absiedlungen in der Nachbarschaft vorlagen, ein Konzept, das die Diagnose maligner Neoplasien verzögerte und für Patienten gravierende Folgen haben konnte.

Es gab bereits damals andere Auffassungen. Zum Beispiel wurde schon 1841 von Robert Remak *»dem Krebse ... von seinem Entstehen an die Tendenz zu einer bestimmten Entwickelungsweise zugesprochen, auf ähnliche Weise, wie den Eiern der Thiere die Tendenz zur Bildung bestimmter Organisationen, und es kann hier nicht an die Möglichkeit gedacht werden, dass die Krebsgeschwulst bei ihrem Beginne den Trieb zu einer anderen Entwickelung und nicht krebshafte Eigenschaften gehabt habe«* (Medicinische Zeitung 1841; 131 – 132). Die Dominanz Rudolf Virchows in der deutschen Pathologie führte aber dazu, dass sich die Lehre vom allmählichen Übergang gutartiger in bösartige Tumore allgemein durchsetzte. So wurde zum Beispiel das Melanom Anfang des 20. Jahrhunderts stets auf die maligne Entartung eines melanozytären Naevus zurückgeführt, und bis in die 60er Jahre hinein galten nur invasive Tumoranteile als Melanom, während die Randzonen des Melanoms, die sich im in-situ-Stadium befanden, als Reste eines vorbestehenden Naevus aufgefasst wurden. In den 70er Jahren wurde dann der »dysplastische Naevus« als »Vorläufer« des Melanoms beschrieben, und in den 80er Jahren postulierten Clark und Mitarbeiter eine allmähliche Malignisierung melanozytärer Tumoren über sechs Stufenschritte hinweg, vom *»gewöhnlichen erworbenen melanozytären Naevus«* über den *»melanozytären Naevus mit lentiginöser melanozytärer Hyperplasie«*, den Naevus mit *»melanozytärer Dysplasie«*, das Melanom in der *»radialen Wachstumsphase«* und das Melanom in der *»vertikalen Wachstumsphase«* bis hin zur Melanommetastase (Hum Pathol 1984; 15: 1147 – 1165). Ein ähnliche schleichende Malignisierung wurde nicht nur für »dysplastische« Naevi, sondern auch für Spitz-Naevi angenommen, von denen es hieß, *»Spitz-Naevi und maligne Melanome können nicht leicht als distinkte Entitäten abgegrenzt werden und existieren vielleicht tatsächlich als ein Krankheitskontinuum«* (J Am Acad Dermatol 1992; 27: 901 – 913).

Dabei war die Entwicklung von Melanomen schon damals gut bekannt, und anhand charakteristischer Merkmale wie Asymmetrie, unregelmäßiger Verteilung von Melanozyten und Auftretens von Melanozyten in höheren Epidermislagen ließen sich Melanome in einem sehr frühen Entwicklungsstadium erkennen. Es war bekannt, dass Melanome nur selten mit Naevi assoziiert sind. Auch in diesen seltenen Fällen liegt keine maligne Umwandlung vor, sondern das Melanom stellt ein zusätzliches, im Prinzip unabhängiges Ereignis dar: es entsteht und wächst fokal auf dem Boden des Naevus, der unverändert fortbesteht; der Naevus wandelt sich ebensowenig in ein Melanom um, wie sich ein Mensch sich in einen Pilz verwandelt, wenn ein Pilz auf ihm wächst. Auch die Erkennungsmerkmale verschiedener Typen melanozytärer Naevi waren gut beschrieben, vom »dysplastischen« Naevus über den Spitz-Naevus und den kongenitalen Naevus bis hin zum Naevus coeruleus. Wie zu Zeiten von Brocq und Hutchinson waren es letztlich wenige diagnostisch unklare Fälle, die dazu verleiteten, fließende Übergänge zwischen ansonsten klar definierten Entitäten zu postulieren. Die Irrlehren Brocqs und Hutchinsons waren aber bereits vergessen und, wie es bei George Santayana heißt, *»wer sich nicht an die Vergangenheit erinnert, ist dazu verdammt, sie zu wiederholen.«*

Molekularpathologie als Chance zum Nachweis der Spezifität von Erkrankungen

Eine historische Parallele scheint auch in anderer Hinsicht zu bestehen: Ebenso wie Anfang des 20. Jahrhunderts histopathologische Befunde dazu verhalfen, die These von fließenden Übergängen zwischen Psoriasis, Lichen planus und Mycosis fungoides aus der Welt zu schaffen, könnten Anfang des 21. Jahrhunderts molekularpathologische Befunde dazu beitragen, die These von fließenden Übergängen zwischen unterschiedlichen Neoplasien zu verwerfen. Obwohl die molekularpathologische Charakterisierung von Neoplasien erst begonnen hat, wurden deutliche Unterschiede zwischen Spitz-Naevi und Melanomen gefunden. Melanome sind genetisch instabil und weisen in fortgeschrittenen Stadien oft zahlreiche molekulare Veränderungen auf, wie zum Beispiel einen Verlust des kurzen Arms von Chromosom 9 (9p) oder des Tumor-Suppressor-Gens p16 auf diesem Chromosom, einen Verlust des Wachstumssuppressors PTEN/MMAC auf dem langen Arms von Chromosom 10 (10q23), einen Verlust von 6q22 oder eine Punktmutation der Base 1796 im B-RAF-Gen, Veränderungen, die bei Spitz-Naevi nicht auftreten. Dagegen weisen einige Spitz-Naevi einen Zugewinn von Chromosom 11p auf, der bislang bei Melanomen nicht beschrieben wurde (siehe pink & blue 2006; 21: 17–20). Diese Befunde sprechen für grundsätzliche Unterschiede zwischen Melanom und Spitz-Naevus und gegen die These eines »Krankheitskontinuums.«

Natürlich haben Melanom und Naevus einen gemeinsamen Ursprung: den normalen Melanozyten der Basalzellschicht. Ein Ereignis – oder bei genauerem Hinsehen eine Kette von Ereignissen – führt zur Entstehung einer Neoplasie, ebenso wie eine Kette von Ereignissen dafür sorgt, dass aus einer normalen Eizelle und einem normalen Spermatozyten ein neuer Mensch entsteht. Die Ereignisse, die den Menschen zum Menschen machen, treten ein, lange bevor er das Licht der Welt erblickt, und wenn er erstmals in Augenschein genommen werden kann, ist er komplett, ungeachtet aller Wandlungen, denen er im Laufe seines weiteren Lebens unterworfen ist. Für Melanome und melanozytäre Naevi, Plattenepithel- und Basalzellkarzinome, Neurofibrome und Hämangiome scheint Gleiches zu gelten: die Ereignisse, die diese Neoplasien zu dem machen, was sie sind, laufen lange vor ihrer ersten klinischen Manifestation ab, denn schon in einem sehr frühen Stadium kann man die Neoplasien anhand morphologischer Kriterien identifizieren und dann ebenso auf die weitere Entwicklung schließen, wie man bei Neugeborenen voraussagen kann, das sie wachsen, in die Pubertät kommen, sich körperlich verändern und gewisse Verhaltensweisen an den Tag legen werden. Molekulare Veränderungen, die einer Neoplasie ihren Stempel aufdrücken und sich schon in frühesten Stadien konstant nachweisen lassen, sind noch unbekannt; die Techniken, sie aufzudecken, sind jedoch vorhanden, und die Suche nach den Genveränderungen, die den Charakter einer Neoplasie determinieren, zählt ebenso zu den Aufgaben der Molekularpathologie wie die Suche nach den Genen, die den Menschen zum Menschen machen. Klinische, histopathologische und erste molekularpathologische Befunde deuten darauf hin, dass, in den Worten Remaks, *»dem Krebse ... von seinem Entstehen an die Tendenz zu einer bestimmten Entwickelungsweise zugesprochen«* werden muss und *»nicht an die Möglichkeit gedacht werden [kann], dass die Krebsgeschwulst bei ihrem Beginne den Trieb zu einer anderen Entwickelung und nicht krebshafte Eigenschaften gehabt habe.«*

alles fließt

»Alles fließt« ?

»Alles fließt!« Das war die Auffassung des Heraklit, der an den ständigen Wechsel in der Natur glaubte. »Nichts kann werden, was es nicht ist!« hielt dem Parmenides entgegen. Beide Auffassungen wurden eine Generation später von Empedokles miteinander in Einklang gebracht, der erkannte, dass sich die Natur zwar ständig wandelt, dass dieser Wandel jedoch auf Veränderungen in der Zusammensetzung unwandelbarer Substanzen beruht. Für Empodokles waren diese Substanzen Feuer, Wasser, Luft und Erde. Heute gelten Elektronen, Neutronen, Protonen und noch winzigere Partikel als kleinste, unwandelbare Substanzen, aber als was immer sich die letzten Bausteine der Natur auch erweisen mögen, es besteht Einigkeit über die Existenz von Grundelementen, die sich nicht verändern und daher spezifisch sind.

Aber hört damit die Spezifität auf? Erfolgt die Zusammensetzung der Grundelemente etwa zufällig und nicht nach spezifischen Gesetzen? Bleibt ein Mensch nicht ein Mensch für die Dauer seines Lebens, mit anderen Menschen verbunden durch Eigenschaften, die die Spezifität der Gattung bedingen? Diese Fragen wurden von Empedokles nicht aufgeworfen, und es blieb Platon vorbehalten, sie zu klären. Platon stimmte zu, dass es unwandelbare Grundelemente gebe, Substanzen, die spezifisch seien. Er stimmte auch zu, dass sich die Kombination der Grundelemente ändere. Diese Zusammenfügung folge aber bestimmten Plänen, bestimmten Ideen, die ebenfalls spezifisch seien. Es gibt die Idee eines Menschen, ein Konzept über die ihn bestimmenden Qualitäten, und diese Idee ist spezifisch und besteht unabhängig von der Substanz; sie bleibt auch, wenn die Substanz verloren geht, wenn der Mensch gestorben und zu Staub zerfallen ist. Dinosaurier gibt es heute nicht mehr, aber die Idee der Dinosaurier lebt weiter. Es mag sein, dass ein Atom, das einst einem Dinosaurier angehörte, heute zum Körper eines Menschen zählt. Diese Gemeinsamkeit an Substanz schränkt die Spezifität eines Menschen oder Dinosauriers nicht ein. Wir erkennen Dinge nicht anhand ihrer Substanz, sondern anhand der spezifischen Idee, nach der die Substanz arrangiert ist.

Bezogen auf die Medizin bedeutet dies, dass wir Krankheiten an der Art und Weise erkennen, in der einzelne Befunde miteinander kombiniert sind. Folgt diese Kombination einer bestimmten Idee, lässt sich aus konstant auftretenden Befundkonstellationen eine Gesetzmäßigkeit ableiten, ist es gerechtfertigt, von einer spezifischen Krankheit zu reden. Je zahlreicher und unterschiedlicher die Befunde sind, die in eine solche Konstellation einfließen, um so eher wird man von einer spezifischen Krankheit sprechen können. Die neuen Methoden der Molekularpathologie werden in den nächsten Jahren sicher viele Veränderungen aufdecken, die als Epiphänomene einzustufen sind und manchmal vielleicht dazu beitragen, Unterschiede zwischen Entitäten zu verwischen. Über kurz oder lang werden sie jedoch auch zum Nachweis von Befunden führen, die sich in bekannte Konstellationen einfügen. Dies wird helfen, spezifische Krankheiten genauer zu definieren und die These vom fließenden Übergang unterschiedlicher Krankheiten ineinander – seien es entzündliche Dermatosen oder Neoplasien – weiter zu entkräften.

Besuchen Sie uns im Internet!

- Informationen zum Zentrum für Dermatopathologie Freiburg
- die alten Ausgaben von pink & blue
- klinisch-histopathologischer Atlas
- dermatologisches Kalenderblatt
- Informationen zur Hautbiopsie
- allgemeine Informationen zur Dermatohistopathologie
- **Quiz-Fälle zur klinisch-histopathologischen Konferenz des Zentrums für Dermatopathologie am 16. Mai 2007** (*»neues/fortbildung/seminare«.*)

www.zdpf.de