



Rucke di gu

»Rucke di gu – Blut ist im Schuh!« So gurrten die Tauben im Märchen Aschenputtel, als die böse Stiefschwester den durchaus menschlichen Versuch unternahm, durch einen kleinen Eingriff die Natur so zu verändern, dass sie wieder in ihr Weltbild passte. Diesem Weltbild zufolge war sie ausersehen, Königin zu sein, und als einer ihrer Zehen zu lang war für den Schuh der Königin, wurde er geopfert. Wären die Tauben nicht zur rechten Zeit

am rechten Ort gewesen, hätte das Ganze womöglich geklappt: der Schuh hätte gepasst, die Hochzeit hätte stattgefunden, König und Volk hätten eine neue Königin gehabt und sich später auch durch gurrende Tauben kaum noch beirren lassen.

Wie nah die böse Stiefschwester dem Königsthron tatsächlich war, wird deutlich, wenn man sich die medizinische Literatur betrachtet. Da werden alle Tage Zehen gekürzt, da wird die Natur verbogen, um ein bestehendes Weltbild beizubehalten. Und da gibt es zu wenig Tauben, die rufen: »Blut ist im Schuh!« Ist die Hochzeit erst einmal vollzogen und hat das Weltbild Eingang gefunden in Lehrbücher, kommt das »Rucke di gu« zu spät. Zwar ist die Ehe heute nicht mehr so heilig wie früher, doch in der Medizin sind Scheidungen immer noch schwierig, selbst wenn es sich um eine böse Stiefschwester handelt.

Mehr über böse Stiefschwester und blutige Zehen finden Sie in der Rubrik »Dermatologie – einmal anders«.



Inhalt:

Zu diesem Heft.	1
Was ist das?	2
Bunt gemischt	2
Bilderbuch der Biopsie.	5
Memories	6
Für Sie referiert	7
Der besondere Fall:	
Lichen planus-ähnlicher Lupus erythematosus	9
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert	11
Das ist es!	12
Dermatologie einmal anders:	
Die Wachstumsphasen des malignen Melanoms. . . .	13



Etwa 200 Dermatologen und Pathologen aus Deutschland, Österreich, der Schweiz, Frankreich und den USA nahmen an der 9. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie in Würzburg teil.

Bunt gemischt

Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ist längst mehr als ein kleiner Zirkel von Kollegen mit gemeinsamen Interessen. Hervorgegangen aus dermatohistologischen Falldiskussionen im Rahmen der Kölner Dermatologen-Abende, hat sich die ADH seit ihrer Gründung im Jahre 1989 zu einer großen wissenschaftlichen Gesellschaft entwickelt, deren jährliche Fortbildungsveranstaltungen weltweit Beachtung finden. Diese Entwicklung fand in der **9. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie** vom 6. bis zum 8. April in Würzburg einen weiteren Höhepunkt. Etwa 200 Dermatologen und Pathologen

waren nach Würzburg gekommen, um an der Stätte, an der Rudolf Virchow vor 150 Jahren seine Cellularpathologie entwickelte, Erfahrungen auszutauschen und aktuelle Forschungsergebnisse vorzustellen.

Die Tagung begann mit einem Weiterbildungsseminar, in dem »Sklerosierende Hauterkrankungen« (L. Becker, Würzburg), »Mundschleimhauterkrankungen« (D. Krahl, Heidelberg), »Interface-Dermatitiden« (W. Weyers, Freiburg), »Blasenbildende Dermatosen« (C. Rose, Würzburg) und »Pannikulitiden« (M. Tronnier, Lübeck) besprochen wurden. Es folgte ein Schnittseminar, zu dem Dermatopathologen aus ganz Deutschland und Österreich 43 Beispiele interessanter und teilweise sehr seltener Krankheiten beigesteuert hatten. Anschließend wurden in freien Vorträgen die Ergebnisse aktueller Studien vorgestellt. Das Spektrum reichte von der Grundlagenforschung (z.B. Genexpressionen bei melanozytären Tumoren) bis hin zu Therapiestudien (z.B. schnittrandkontrollierte Chirurgie beim malignen Melanom). Zu den interessantesten Beiträgen zählte eine sequentielle Untersuchung der histopathologischen Veränderungen während der UVA-Therapie von Hautsklerosen. Durch UVA-Strahlung wurde bei Patienten mit Sklerodermie und Lichen sclerosus et atrophicus innerhalb weniger Tage eine Entzündungsreaktion induziert, durch die die oberflächlichen Sklerosezonen in gefäßreiches Narbengewebe überführt wurden (H.-J. Schulze, Fachklinik Hornheide).

Als Schwerpunktthemen der Tagung hatten Eva-B. Bröcker und Christian Rose von der Würzburger Hautklinik kutane Lymphome, melanozytäre Tumo-

Was ist das?



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

e-mail: Dermpath.Freiburg@t-online.de

Zentrum für
Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 07 61 - 3 16 25
Fax: 07 61 - 3 97 72

ren und Hamartome der Haut gewählt. Der Abschnitt über maligne Lymphome umfasste neben Beiträgen zum diagnostischen Vorgehen und zur Klassifikation von Lymphomen auch eine Darstellung pseudolymphomatöser Arzneimittelreaktionen. Dieter Metzke (Münster) hob hervor, dass es sich bei solchen Reaktionen in der Regel nicht um Allergien, sondern um Folgen einer Beeinflussung des Immunsystems durch die Medikamente handele. Wegen additiver Wirkungen immunmodulierender Medikamente träten Arzneimittelreaktionen vor allem bei Patienten auf, die mehrere Medikamente erhielten, und oft sei das Absetzen eines dieser Medikamente ausreichend. Allerdings müsse man oft mehrere Monate auf die Abheilung warten, da das Immunsystem sich erst wieder normalisieren müsse. Auch bei Patienten mit immunologischen Grundkrankheiten (z.B. Kollagenosen, HIV) seien solche nicht-allergischen Arzneimittelreaktionen sehr häufig.

Im Abschnitt über maligne Melanome wies Philip LeBoit (San Francisco) auf die Möglichkeiten und Grenzen der histopathologischen Diagnostik hin. Boris Bastian (San Francisco) gab anschließend eine faszinierende Übersicht über die Möglichkeiten, die sich durch Analyse chromosomaler Abberationen für die Melanomdiagnostik eröffnen. Nicht weniger faszinierend war ein Beitrag von P. Friedl (Würzburg), der in Zeiträufelaufnahmen die Migration von Melanomzellen in einer Kollagenmatrix festhielt.

In der Diskussion über Hamartome wurde deutlich, dass die klassische Definition von Hamartomen problematisch ist und dass die meisten der traditionell als Hamartome bezeichneten Veränderungen besser als benign-

ne Neoplasien einzustufen sind. Dessen ungeachtet wurde in mehreren Vorträgen das breite Spektrum dieser Veränderungen dargestellt, von »kutanen Läsionen bei Krebs-assoziierten Genodermatosen« (Walter Burgdorf, Tutzing) bis hin zu »Weichteil-Hamartomen der Haut« (Carlos Diaz, Freiburg).

Insgesamt stellte die 9. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie in bezug auf Vielfalt und wissenschaftliches Niveau die mei-



Carlos Diaz vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg bei seinem Vortrag über »Weichteil-Hamartome der Haut«.



Begrüßungsabend der ADH-Tagung in Würzburg. Von Lorenzo Cerroni (Graz, 1.v.l.) und Klaus Fegeler (Münster, 2.v.l.) sowie Wilhelm Meigel (Hamburg, rechts) wird Almut Köhler umrahmt, die derzeit am Zentrum für Dermatopathologie Freiburg einen dreimonatigen Fortbildungskurs absolviert.

sten internationalen Kongresse in den Schatten. Auch die Geselligkeit kam nicht zu kurz: dem zünftigen Begrüßungsabend im Bürgerspital zum Heiligen Geist folgte am Samstag der festlich gehaltene Gesellschaftsabend im Gartenpavillon des Juliusspitals, wo vor 150 Jahren bedeutende Pathologen wie Albert von Koelliker und Rudolf Virchow die bahnbrechenden Ergebnisse ihrer mikroskopischen Studien vorstellten.

Das einzige, was an der ADH-Tagung in Würzburg auszusetzen war, war das kühle Regenwetter. Zu-

mindest in dieser Hinsicht ist eine Steigerung möglich. Die beste Gelegenheit bietet am Samstag, den 30. Juni, das **3. Dermatopathologische Sommer-Seminar des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg**, wie immer organisiert in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Thema sind in diesem Jahr Kriterien zur histopathologischen Diagnose melanozytärer Tumoren. Nach einführenden Vorträgen von Wolfgang Weyers und Carlos Diaz können die Teilnehmer im Kurssaal des Pathologischen Institutes 30 interessante und schwierige Fälle

mikroskopieren, die anschließend von Prof. A. Bernard Ackerman (New York) an einem Video-Mikroskop untersucht und erläutert werden. Zu jedem der Fälle werden Carlos Diaz und Wolfgang Weyers auf vorbereiteten Dias ihre eigene Einschätzung geben, so dass teilweise kontroverse Diskussionen zu erwarten sind. Diese werden durch die Möglichkeit bereichert, die Schnitte am Mikroskop jederzeit nochmals zu betrachten. Zum Abschluß lädt die Firma DAKO in den Feierling Biergarten ein, wo das Seminar (hoffentlich!) bei warmem Sommerwetter unter schattigen Laubbäumen seinen Ausklang nimmt.



Almut Köhler in anderer Umgebung: Studium der Präparate-Sammlung des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg. Ab September wird Almut Köhler an der Hautklinik in Jena tätig sein.

Bilderbuch der Biopsie

Die histopathologische Beurteilbarkeit von Gewebeproben wird durch die Fixierung entscheidend beeinflusst. Ist die Formalinfixierung unzureichend oder wird ganz auf sie verzichtet, können diagnostische Aussagen schwierig oder ganz unmöglich sein. Dies gilt zum Beispiel für Präparate, die für immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen entnommen werden. Da Ablagerungen von Immunglobulinen oder Komplement sehr empfindlich und nach Formalinfixierung meist nicht mehr nachweisbar sind, erfolgt entweder eine Kryofixierung oder eine Fixierung in einer geeigneten Versandlösung. Im einen wie im anderen Fall werden die zu untersuchenden Antigene gut konserviert, doch dies geschieht auf Kosten der Gewebeerhalts: die Keratinozyten sind geschwollen, zwischen Epidermis und Dermis treten nicht selten artefizielle Spalträume auf, das Bindegewebe ist verquollen, und die Entzündungszellen sind bis zur Unkenntlichkeit verändert.

In typischen Fällen ist eine Diagnose dennoch möglich. Zum Beispiel kann man einen Lupus erythematosus bei Vorliegen eines oberflächlichen



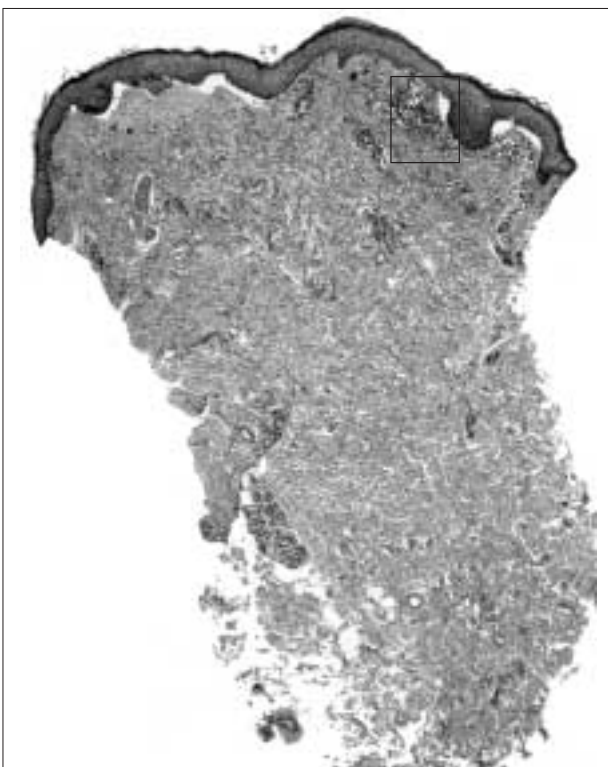


Hättich Regio Design

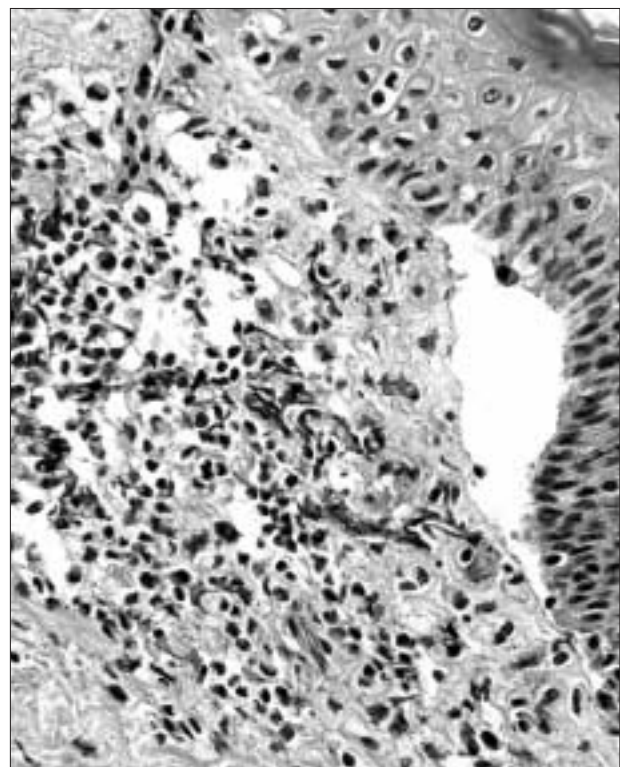
Martin Hättich
 Feldbergstraße 5
 79274 St. Märgen
 Tel. (076 69) 16 10
 Fax (076 69) 16 13
 ISDN (076 69) 16 18 (Leonardo)
 eMail: haettich@t-online.de

Grafik-Design · Layout · Illustration · Fotomontage

und tiefen perivaskulären Infiltrates sowie von nekrotischen Keratinozyten, Melanophagen im Stratum papillare und folliculären Hyperkeratosen als solchen erkennen, auch wenn sich die Junctionszone und die Infiltratzusammensetzung nicht beurteilen lassen. Fehlen jedoch einige der genannten Veränderungen, wird die Beurteilung zunehmend schwieriger. Aus diesem Grunde sollte neben der Gewebeprobe für die direkte Immunfluoreszenz möglichst ein weiteres Gewebestück entnommen und für die Normalhistologie in Formalin fixiert werden.



Diskretes Infiltrat um die Gefäße der oberen und unteren Dermis (Pfeile). Die Infiltratverteilung passt gut zu einem Lupus erythematosus, ist jedoch nicht spezifisch. Da keine weiteren LE-typischen Veränderungen vorliegen, ist eine spezifische Diagnose nicht möglich.



Die Schwellung der Keratinozyten, der subepidermale Spaltraum und die Veränderungen der Entzündungszellen sind Folge der Fixierung für die direkte Immunfluoreszenz. Die Junctionszone und die Infiltratzusammensetzung sind nicht sicher beurteilbar.

Memories

Lupus erythematosus – 150 Jahre

Das Leben eines Menschen beginnt nicht erst mit der Geburt. Der Tag der Geburt aber wird besonders gefeiert. Die Geschichte einer Krankheit beginnt nicht erst mit der Namensgebung. Die Etablierung eines Krankheitsbildes unter einem allgemein akzeptierten Namen ist jedoch einer Geburt vergleichbar. Deshalb sollte zuweilen daran erinnert werden, vor allem wenn es sich um ein großes Jubiläum einer bedeutenden Krankheit handelt, wie um den 150. Namenstag des Lupus erythematosus.

Der Begriff »Lupus érythémateux« wurde 1851 von Alphée Cazenave geprägt, dem damals führenden Dermatologen am Hôpital Saint Louis in Paris. Cazenave war ein Schüler von Laurent Biett, der die Lehren von Willan und Bateman in Frankreich etabliert hatte. Auf den Vorlesungen Bietts aufbauend, publizierte er im Jahre 1828 zusammen mit Henri Schedel das Lehrbuch *Abrégé Pratique des Maladies de la Peau*, das in mehrere Sprachen übersetzt wurde und die Praxis der Dermatologie auf Jahrzehnte hinaus entscheidend prägte. Im Jahre 1844 gründete Cazenave die erste Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten, die *Annales des Maladies de la Peau et de la Syphilis*,

auf deren Titelblatt als Leitspruch stand: »*Periculosum est credere et non credere.*« Die Einsicht, dass es gefährlich ist, einer einzigen Glaubensrichtung anzuhängen, schlug sich im Inhalt der Zeitschrift nieder. Cazenave sammelte Material aus ganz Europa und publizierte auch Beiträge, die seinen eigenen Auffassungen diametral gegenüber standen, wie zum Beispiel eine Monographie von Julius Rosenbaum aus Halle, in der eine anatomisch-pathologische Klassifikation von Hautkrankheiten gefordert und der klinisch-morphologische Ansatz Willans als unbrauchbar verworfen wurde.



Pierre Louis Alphée Cazenave (1795–1877)

Cazenave selbst war einer der herausragenden Vertreter der Willan'schen Schule. Seine Fähigkeit, Krankheitsbilder durch genaues Studium ihrer Effloreszenzen zu erfassen, schlug sich in mehreren wichtigen Beiträgen nieder, die er in seiner eigenen Zeitschrift publizierte, wie zum Beispiel in der Erstbeschreibung des Pemphigus foliaceus im Jahre 1844 und in der klinischen Charakterisierung des Lupus erythematosus sieben Jahre später. Bezüglich des Lupus erythematosus hob Cazenave drei wichtige diagnostische Zeichen hervor, nämlich

»eine Rötung, die unter Fingerdruck verschwindet, eine Neigung zur allmählichen Verdünnung der Haut in den betroffenen Arealen und schließlich Narben.« Cazenave berichtete auch über das Vorkommen urtikarieller und Chilblain-artiger Läsionen. Letztere seien häufiger und manifestierten sich vornehmlich als rezidivierende Rötungen der seitlichen Nasenpartien, die schließlich in dauerhafte Veränderungen übergingen. »Wenn diese Form dauerhaft wird, zeigt sie besondere Charakteristika. Sie betrifft nur selten die gesamte Nase, sondern ist im Gegenteil an den seitlichen Partien lokalisiert und dort mit einer leichten Schwellung verbunden, die lange Zeit bestehen kann,

ohne sich zu verstärken. Wenn man jedoch genau untersucht, sieht man, dass die Haut gespannt und glänzend ist. Verschiedene Stellen weisen kleine Einsenkungen auf. Schließlich bildet sich im betroffenen Areal eine Exfoliation, die durch dünne, breite Schuppen gekennzeichnet ist, ähnlich den Häuten einer Zwiebel und sehr adhärent.«

Cazenave war nicht der erste, der den Lupus erythematosus beschrieb. Er selbst wies in seiner Arbeit darauf hin, dass bereits Biett das Krankheitsbild gekannt und als »*Érythème centrifuge*«

bezeichnet habe. Ferdinand Hebra gab im Jahre 1845 folgende Beschreibung: *»Man erblickt beim Beginne dieser Krankheit – meist im Gesichte, an den Wangen und der Nase in einer einem Schmetterlinge nicht unähnlichen Ausbreitung – auf geröthetem nicht infiltrirtem Grunde die mit ihrem Secrete gefüllten Mündungen der Talgdrüsen in Gestalt weiser nicht hervorragender Punkte. Nach kurzer Zeit kommt der Drüseninhalt auf der gerötheten Hautfläche in Form kleiner, weiser, fettig anzufühlender mit ihren Flächen aufszsender, schuppenförmiger Körper zum Vorschein, sammelt sich hier nach und nach in beträchtlicher Menge bis zur Dike einer Linie an, und gewährt endlich den Anblick einer scharf begränzten, stark gerötheten mit Schuppen bedekten, weder jukennden, noch nässenden, und auch nicht excorirten Hautstelle.«*

Erst ein Jahr zuvor hatte Hebra seine pathologisch-anatomische Klassifikation der Hautkrankheiten publiziert, die auf theoretischen Kategorien wie »Hyperämien«, »Exsudaten« und »Sekretions-Anomalien« beruhte. Dies erklärt eine etwas verzerrte Wahrnehmung der Wirklichkeit, die den Kategorien der Klassifikation Rechnung trug. Der Lupus erythematosus wurde von Hebra als Sekretions-Anomalie eingeordnet. Dementsprechend wurde den Talgdrüsen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese zuerkannt, follikuläre Hyperkeratosen wurden als »Drüseninhalt« fehlgedeutet und die Erkrankung wurde mit dem Namen »Seborrhoea congestiva« belegt. Diese Bezeichnung war falsch, aber auch nicht viel schlechter als der Name »Lupus erythematosus«. Letzterer wurde von Cazenave gewählt, weil er die Krankheit für eine Variante des Lupus vulgaris hielt. Cazenave wies auf einige Unterschiede zum gewöhnlichen Lupus hin, zum Beispiel auf den »sehr merkwürdigen Umstand, dass der Lupus erythematosus in der Mehr-

zahl der Fälle mit einem exzellenten allgemeinen Gesundheitszustand einhergeht.« Er betonte auch die Tatsache, »dass sich der Lupus erythematosus, im Gegensatz zum üblichen Befund beim Lupus, der besonders in der Adoleszenz auftritt, nur in der Mitte des Lebens entwickelt.« Die Gemeinsamkeiten aber schienen ihm zu überwiegen, und diese Einschätzung wurde von anderen Dermatologen geteilt. Ferdinand Hebra schloss sich der Auffassung Cazenaves an und übernahm den Terminus »Lupus erythematosus«.

Die Natur des Lupus vulgaris war damals noch unklar. 1873 wies Carl Friedländer aufgrund histopathologischer Befunde auf die Verwandtschaft von Lupus vulgaris und Tuberkulose hin, und erst zehn Jahre später – nach der Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Robert Koch in Jahre 1882 – wurde die tuberkulöse Natur des Lupus vulgaris durch den Bakteriennachweis erhärtet. 1889 sprach sich Ernest Besnier dafür aus, dass auch der Lupus erythematosus dem Spektrum der skrofulös-tuberkulösen Erkrankungen angehöre, und diese Auffassung hielt sich bis weit ins 20. Jahrhundert. Im Jahre 1921 schloss Paul Gerson Unna aus einer »Analyse des histologischen Bildes des sogenannten Lupus erythematosus,« dass diese Erkrankung »mit der Tuberkulose nichts anderes gemein habe, als einen vor 100 Jahren gegebenen, ähnlich klingenden Namen« und schlug als bessere Bezeichnung den Begriff »Ulerythema centrifugum« vor. Unna irrte sich dabei aber nicht nur im Namenstag des Lupus erythematosus, der damals erst 70 Jahre zurücklag, sondern auch in seiner Einschätzung der Wandelbarkeit etablierter Begriffe. Die Bezeichnung »Lupus erythematosus« hatte sich bereits so fest eingebürgert, dass sie nicht mehr zu ersetzen war, und so kommt, dass wir noch 150 Jahre nach Einführung des Begriffes durch Alphée Cazenave vom »Lupus erythematosus« sprechen.

Für Sie referiert

Das sog. »follikuläre Degenerationssyndrom« ist eine Variante der Traktionsalopecie. Dies war das Ergebnis einer in New York und Birmingham durchgeführten klinisch-histopathologischen Studie an mehr als 200 afroamerikanischen Patientinnen. Bisher wurde als Pathomechanismus des »follikulären Degenerationssyndroms« eine vorzeitige Desquamation der inneren Wurzelscheide des Haarfollikels angenommen. Dies bedinge eine Schwächung der Follikelwand, die daraufhin vom Haarschaft durchbohrt werde, was zu einer Perifollikulitis mit anschließender Narbenbildung führe.

Die genannte Hypothese beruhte jedoch auf einer Fehldeutung der Anatomie des Haarfollikels und der normalen Desquamation der inneren Wurzelscheide (die physiologischerweise am Übergang zum Isthmus des Haarfollikels erfolgt). Die jetzt durchgeführte Studie aus New York und Birmingham ergab für eine vorzeitige Desquamation der inneren Wurzelscheide keinen Anhalt. Dagegen wurde anhand einer eindrucksvollen Serie von klinischen Bildern belegt, dass Alopecieherde genau in den Bereichen auftraten, in denen jahrelang unter starker Zugwirkung Lockenwickler verwen-

det wurden, und dass diese Herde in Form und Größe den Lockenwicklern entsprachen. Als Pathomechanismus wurde angenommen, dass der andauernde Zug an den Haaren den Übergang der Follikel ins Katagenstadium und einen zunehmenden Verlust der Fähigkeit zur Haarbildung bewirke. Darüberhinaus komme es infolge der Traktion zu einer perifollikulären Fibrose und zu einem Abbruch von Haarschäften, die anschließend die Follikelwand perforieren könnten (Ackerman AB et al.; Dermatopathology Pract & Conceptual 2000; 6: 320–336).

Der Lichen sclerosus et atrophicus ist Ausdruck einer Borrelien-Infektion. Diese Vermutung wurde bereits durch die häufige Assoziation der Erkrankung mit typischen Zeichen einer Morphaea nahegelegt, die dazu geführt hat, den Lichen sclerosus et atrophicus als oberflächliche Variante der Morphaea aufzufassen. Ebenso wie bei der Morphaea konnten nun bei einer Patientin mit negativer Borrelien-Serologie Spirochaeten in einem Biopsat nachgewiesen werden. Darüberhinaus gelang es den Autoren aus den Hautkliniken von Graz und Wien, aus dem Biopsie-Material Spirochaeten anzuzüchten, die mittels PCR-Analyse als *Borrelia afzelii* identifiziert wurden. Mehrere bis 20tägige Therapiezyklen mit 2x2g Ceftriaxon (Rocephin®) erbrachten keine dauerhafte Besserung. Diese wurde erst durch eine 28tägige Gabe von Ceftriaxon in gleicher Dosierung erzielt. Die Schwierigkeit der antibiotischen Behandlung wurde darauf zurückgeführt, dass Borrelien in inaktiver Form im Gewebe überleben können. Eine mehrwöchige, ggfs. wiederholte antibiotische Therapie ist daher angezeigt (Breier F et al.; Br J Dermatol 2001; 144: 387–392).

Eine adjuvante Röntgentherapie nach Entfernung von Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms bringt keine Vorteile. Dies ergab eine retrospektive Studie der Fachklinik Hornheide, in der je 58 Patienten mit und ohne adjuvante Röntgentherapie miteinander verglichen wurden. Rezidive in der bestrahlten Region waren fast durchweg mit Metastasen an anderen Stellen assoziiert (Fuhrmann D et al.; Br J Dermatol 2001; 144: 66–70).

Der Stellenwert der genesteten Polymerase-Kettenreaktion für die Diagnose tuberkulöser Hautveränderungen wurde an der Universität Mailand überprüft. Die Untersuchung wurde an formalinfixiertem Material von vier Patienten mit granulomatösen Läsionen des Gesichtes vorgenommen. Als entscheidendes Kriterium für die Diagnose wurde der Therapieerfolg gewertet; in drei Fällen wurde eine Tuberkulose, in einem eine granulomatöse Rosazea diagnostiziert. Mit der genesteten Polymerase-Kettenreaktion konnte in zwei Fällen DNA von *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen werden; der Fall von granulomatöser Rosazea blieb

ebenso negativ wie ein Fall mit positivem Tine-Test und Lymphknotenbeteiligung, in dem nach rascher Besserung unter tuberkulostatischer Therapie die Diagnose einer Tuberkulose gestellt wurde. Die Autoren hoben hervor, dass die genestete Polymerase-Kettenreaktion ein »interessantes diagnostisches Hilfsmittel« sei, jedoch nur im Zusammenhang mit dem gesamten klinisch-histopathologischen Bild gewertet werden dürfe (Ferrara G et al.; Am J Dermatopathol 2001; 23: 8–15).

Die Purpura pigmentosa progressiva ist in der Regel durch symmetrisch verteilte Petechien und bräunlich Maculae an den Beinen gekennzeichnet. Von der Universität Bratislava wurde über einen Fall von **unilateraler Purpura pigmentosa progressiva** berichtet. Die Läsionen waren auf den rechten Arm beschränkt, entsprachen ansonsten jedoch klinisch und histopathologisch dem typischen Bild der Erkrankung. Eine ungewöhnliche Verteilung schließt die Diagnose einer Purpura pigmentosa progressiva nicht aus (Filo V et al.; Br J Dermatol 2001; 144: 190–191).

An der Yale University in New Haven wurde der Frage nachgegangen, ob melanozytäre Naevi und maligne Melanome durch eine Klonalitätsanalyse zu unterscheiden seien. Dies geschah mittels PCR-Analyse der X-Chromosomen-Inaktivierung, deren Prinzip darin besteht, die zufällige Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in Körperzellen von Frauen in ihrem Verteilungsmuster zu erfassen. Die Analyse ergab eine **Klonalität der Zellen melanozytärer Naevi**, so dass das Verfahren für eine Differenzierung zwischen Naevi und Melanomen nicht geeignet ist (Hui et al.; J Cutan Pathol 2001; 28: 140–144).

Das Pseudoxanthoma elasticum ist eine hereditäre Erkrankung, bei der es durch Fragmentierung und Mineralisierung elastischer Fasern zu einer Schädigung arterieller Gefäße und zu gelblichen Hautpapeln kommt, die vornehmlich am Hals, im Nabelbereich und in den Gelenkbeugen angeordnet sind. Ähnliche Hautveränderungen wurden auch bei Störungen des Calciumphosphat-Stoffwechsels, der Cutis laxa und nach Einnahme von L-Tryptophan beschrieben. Eine Arbeitsgruppe der Universitäten von Modena und Ferrara wies nun auf **Pseudoxanthoma elasticum-ähnliche Hautveränderungen bei der β -Thalassämie hin**, die bei 16% der Patienten mit β -Thalassämie beobachtet wurden und sich weder histopathologisch noch ultrastrukturell vom authentischen Pseudoxanthoma elasticum abgrenzen ließen. Die histopathologische Diagnose eines Pseudoxanthoma elasticum sollte stets auch an andere mögliche Auslöser der für diese Krankheit charakteristischen Bindegewebsveränderungen denken lassen (Baccarani-Contri M et al.; J Am Acad Dermatol 2001; 44: 33–39).

Der besondere Fall

Lichen planus-ähnlicher Lupus erythematosus

vorgelegt von

W. Weyers (Freiburg),

C. Díaz (Freiburg),

N. Blödorn-Schlicht (Hamburg) und

V. Steinkraus (Hamburg)

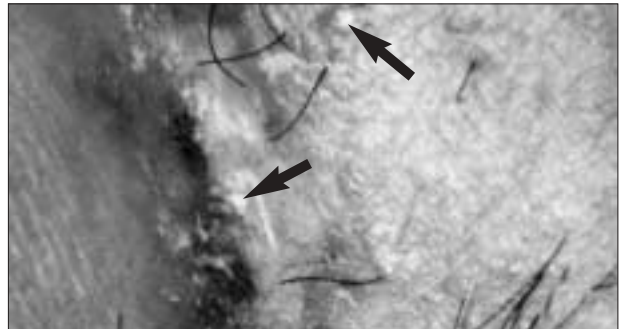
Ein 44-jähriger Patient aus dem Iran stellte sich wegen seit acht Jahren bestehender Hautveränderungen im Gesicht vor, die in den Sommermonaten jeweils eine Verschlechterung zeigten. Im Schläfen- und Mandibularbereich fanden sich beidseits rötlich-bräunliche keratotische Plaques mit einem Durchmesser von teilweise über 1 cm. Daneben sah man auch narbige Areale sowie Hyper- und Hypopigmentierungen. Das Allgemeinbefinden des Patienten war nicht beeinträchtigt. Mit Ausnahme eines Diabetes mellitus waren keine Allgemeinerkrankungen bekannt. Die Laborparameter (einschl. antinukleärer und extrahierbarer nukleärer Antikörper) waren unauffällig.

Unter dem klinischen Verdacht auf einen Lupus erythematosus wurde eine Probebiopsie vorgenommen. Überraschenderweise fanden sich histopathologisch Veränderungen, die denen eines Lichen planus sehr ähnlich waren, nämlich eine Epidermishyperplasie mit spitzzipfeliger Verlängerung der Reteleisten, Hypergranulose und kompakter Orthohyperkeratose sowie ein bandförmiges Lymphozyteninfiltrat, das die Junktionszone teilweise überlagerte. Die für den Lupus erythematosus typische Muzinvermehrung im Stratum reticulare fehlte. Der einzige histopathologische Befund, der differentialdiagnostisch für einen Lupus erythematosus und gegen das Vorliegen eines Lichen planus sprach, war die tiefe Ausdehnung des Entzündungsinfiltrates, das in perivaskulärer Anordnung auch in der unteren Dermis nachweisbar war. Im Zusammenhang mit dem klinischen Befund und der Anamnese war am Vorliegen eines Lupus erythematosus nicht zu zweifeln.

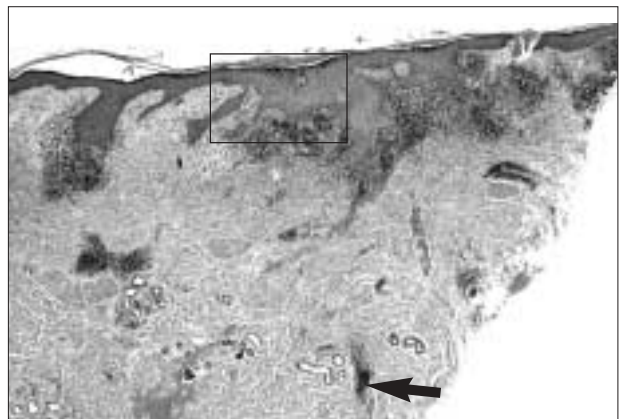
Der Befund war insofern interessant, als er das Spektrum histopathologischer Veränderungen beim Lupus erythematosus aufzeigte und deutlich machte, wie sehr ein Lichen planus simuliert werden kann. In die Literatur haben solche Fälle als Lupus erythematosus/Lichen planus-Overlap-Syndrom Eingang gefunden. Wie im vorliegenden Fall handelt es sich dabei meist um Patienten mit einem Lichen planus-ähnlichen Lupus erythematosus. Daneben scheint es auch Fälle einer Coexistenz von Lupus erythematosus und Lichen planus zu geben, was angesichts der Häufigkeit beider Erkrankungen nicht verwundern kann. Der Lichen planus wurde



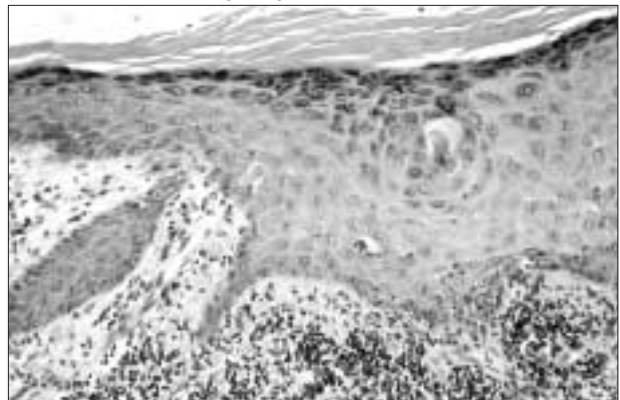
Im Bereich von Terminalhaarfollikeln mehrere isolierte runde bis längliche Plaques.



Plaques mit hypo- und hyperpigmentierten Arealen sowie Hyperkeratosen, die teilweise follikulär akzentuiert sind (Pfeile).



In der Übersicht sieht man das für den LE typische superfizielle und tiefe (Pfeil) perivaskuläre Lymphozyteninfiltrat. In Artikeln über das »LE/LP-Overlap-Syndrom« blieb die Infiltratverteilung fast durchweg unberücksichtigt, in Abbildungen wurde lediglich die obere Dermis gezeigt.



Die oberflächlichen Veränderungen sind für einen LE ungewöhnlich: durch die spitzzipfelig verlängerten Reteleisten, das bandförmige Infiltrat mit Überlagerung der Junktionszone, die V-förmige Hypergranulose und die darüber betonte kompakte Orthohyperkeratose wird ein Lichen planus vorgetäuscht.

Curette Stiefel



**Steriles
Einmalinstrument zur
präzisen und schonenden
Curettagung**

- Extrem scharfe Edelstahlschneide
- Ergonomischer Griff
- Einsehbares Operationsfeld durch ringförmige Schneide
- Spitzenqualität aus Offenbach



Curette Stiefel: Mehr als nur ein scharfer Löffel!



Information und Direktbestellung bei:
Stiefel Laboratorium GmbH, Mühlheimer Straße 231, 63075 Offenbach am Main
Service Telefon: 069/98 40 42-0 • Service Fax: 069/98 40 42-50

100-000000

mit Punkten versehen, aus denen sich ein »LE/LP-Overlap-Score« errechnen ließe, ab dem die Diagnose des Overlap-Syndroms wahrscheinlich sei.

Vor diesem Hintergrund ist zu betonen, dass der Lupus erythematosus und der Lichen planus gut charakterisierte Krankheiten sind, die sich im Regelfall deutlich voneinander unterscheiden. Für die Existenz biologischer Übergangsformen gibt es keine Anhaltspunkte, und ein eigenständiges LE/LP-Overlap-Syndrom zu postulieren ist ebenso abwegig, als wolle man von einem Virusexanthem/Arzneimittlexanthem-Overlap-Syndrom oder einem seborrhische Keratose/Melanom-Overlap-Syndrom sprechen, nur weil die Differentialdiagnose im Einzelfall schwierig sein kann. Dass der sogenannte »LE/LP-Overlap« kein nosologisches, sondern ein differentialdiagnostisches Problem darstellt, wird vor allem durch Fälle deutlich, die sich – wie der hier besprochene Fall – klar einer der beiden Krankheiten zuordnen lassen, obwohl sie in manchen Aspekten der anderen täuschend ähnlich sehen.

zum Beispiel auch in Assoziation mit der Psoriasis vulgaris, dem Lichen sclerosus et atrophicus, dem bullösen Pemphigoid und dem Pemphigus vulgaris beschrieben, ohne dass sich daraus ein kausaler Zusammenhang ableiten ließe. Dennoch wurde in Fällen, in denen eine klare Abgrenzung von Lichen planus und Lupus erythematosus nicht gelang, immer wieder die Frage nach einer gemeinsamen Pathogenese gestellt, und das Overlap-Syndrom wurde als eigenständiges Krankheitsbild bezeichnet. So war vor drei Jahren in einer Studie der Hautklinik Erlangen von einer »seltenen Erkrankung« die Rede, deren »frühzeitige Erkennung« erforderlich sei, da sich »aus der Diagnose therapeutische Konsequenzen« ergäben. Zur Früherkennung wurde eine Liste von Kriterien aufgestellt und

wohl sie in manchen Aspekten der anderen täuschend ähnlich sehen.

Literatur:

Camisa C, Neff JC, Olsen RG. Use of indirect immunofluorescence in the lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: an additional diagnostic clue. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1050–1059.

Plotnick H, Burnham TK. Lichen planus and coexisting lupus erythematosus versus lichen planus-like lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 931–938.

Mahler V, Hornstein OP, Albrecht HP, Kiesewetter F. Lupus-erythematosodes-/Lichen-ruber-planus-Overlap-Syndrom. *Hautarzt* 1998; 49: 295–302.

Klinische Befunde

– histopathologisch erläutert

Der kutane Lupus erythematosus zeigt ein breites Spektrum klinischer Veränderungen. Besonders typisch sind scharf begrenzte, nummuläre Plaques im Gesicht, die mit einer Rötung, einer Atrophie, Teleangiektasien, Hyper- oder Hypopigmentierungen sowie festhaftenden Hyperkeratosen einhergehen. Die Keratosen sind häufig punktförmig akzentuiert.

Histopathologisch zeichnet sich der diskoide Lupus erythematosus durch ein oberflächliches

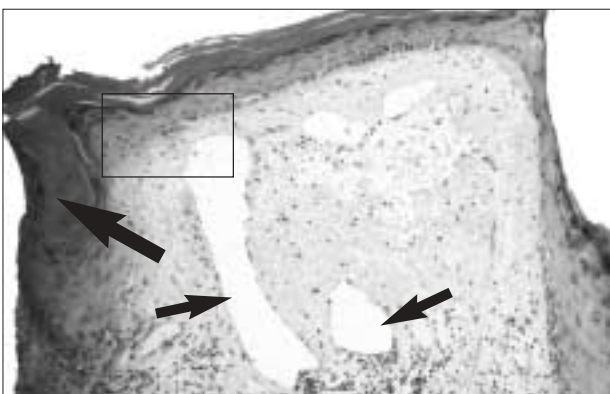
und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat aus, das im Bereich der Haarfollikel häufig am stärksten ausgeprägt ist. Die Entzündung geht mit einer Weitstellung der Blutgefäße einher, die zur klinisch wahrnehmbaren Rötung führt. Einige oberflächliche Venolen sind so stark erweitert, dass sie klinisch als Teleangiektasien in Erscheinung treten. Zu dieser guten Wahrnehmbarkeit der Gefäße in der oberen Dermis trägt auch eine Atrophie der Epidermis bei, die häufig bis auf wenige Zell-Lagen verschmälert ist.



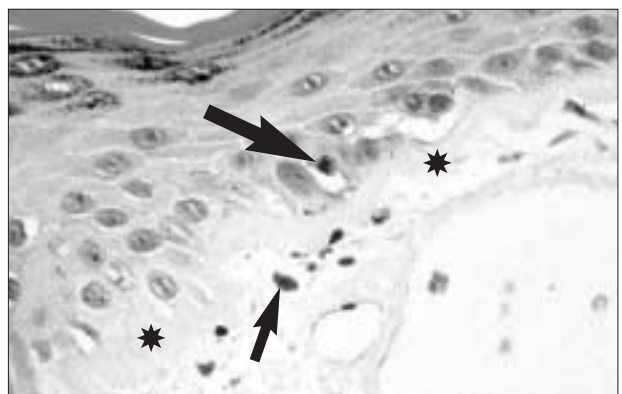
Scharf begrenzte keratotische Plaques mit Hypopigmentierungen, Teleangiektasien (großer Pfeil) und folliculärer Betonung der Keratosen (kleine Pfeile).



Dichtes oberflächliches und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat. Das Infiltrat ist folliculär betont, die Follikelostia sind deutlich erweitert.



Kompakte Orthohyperkeratose mit folliculärer Betonung (großer Pfeil). Die Reteleisten sind verstrichen. In der oberen Dermis finden sich mehrere stark erweiterte Blutgefäße (kleiner Pfeil).



Vakuolare Veränderungen in der Basalzellschicht mit Einzelzellnekrosen (großer Pfeil). Die Basalmembran ist verdickt (Sternchen), in der oberen Dermis sieht man Melanophagen (kleiner Pfeil).

Die Epidermis weist darüberhinaus eine kompakte Orthohyperkeratose auf. Dies erklärt den klinischen Befund einer festhaftenden Keratose, denn orthokeratotisches Hornmaterial ist im Unterschied zu parakeratotischem nur schwer von den darunter gelegenen Epidermislagen abzulösen. Der Schwerpunkt des entzündlichen Prozesses im Bereich von Haarfollikeln schlägt sich in einer follikulären Betonung der Orthohyperkeratose nieder, die klinisch als punktförmige Akzentuierung der weißlichen Keratosen imponiert und zur schlechten Ablösbarkeit der Hornschicht beiträgt. Darüberhinaus sind die follikulären Keratosen verantwortlich für die Hyperästhesie der Herde: da das perifollikuläre Bindegewebe stark sensibel innerviert ist, führen schon leichte Bewegungen des har-

ten follikulären Hornpfropfes zu Schmerzempfindungen, die auch als »Tapeziernagel-Phänomen« bekannt sind.

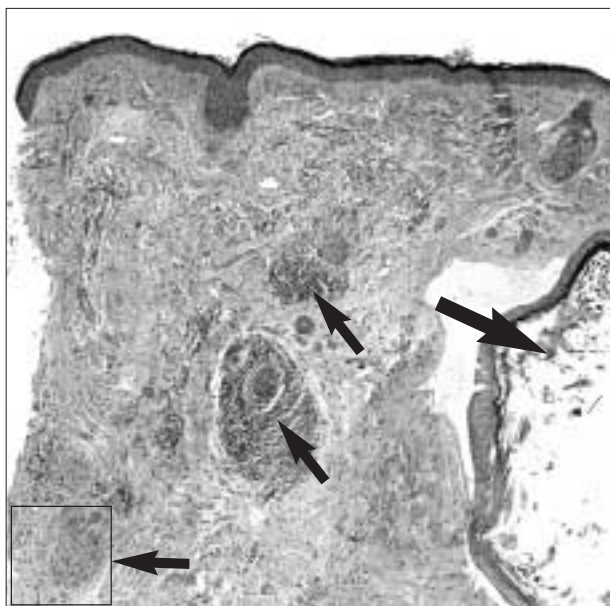
Die epithelialen Veränderungen des Lupus erythematosus sind Folge einer durch Lymphozyten vermittelten Autoimmunreaktion, die sich vornehmlich im Bereich der dermoepidermalen Junction abspielt. Dabei kommt es zur Vakuolisierung und zum Untergang von Keratinozyten des Stratum basale. Das Melaninpigment dieser Zellen tropft durch die geschädigte Basalmembran in die Dermis ab und wird dort von Makrophagen aufgenommen. Dieser Vorgang erklärt die Pigmentverschiebungen beim Lupus erythematosus, die sich klinisch teils als Hypo- und teils Hyperpigmentierung manifestieren.

Das ist es !

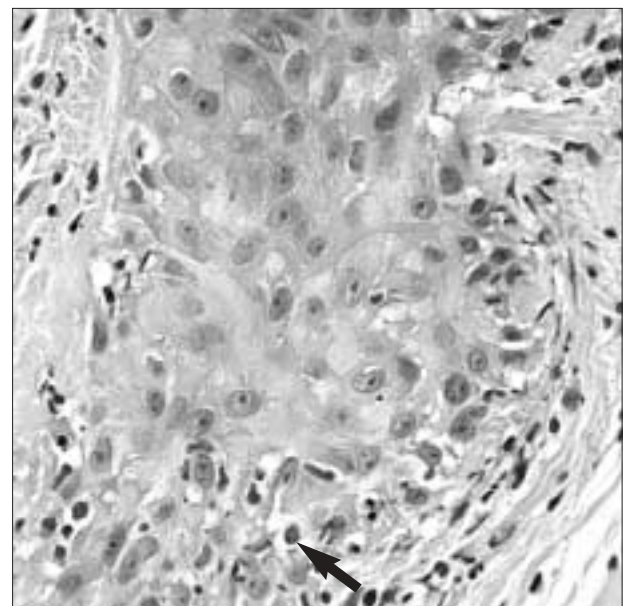
Es handelt sich um einen Lupus erythematosus, und es gibt keine ernsthafte Differentialdiagnose! Der Lupus erythematosus geht häufig mit einer follikulär betonten Entzündung einher, die zu einer Zerstörung von Haarfollikeln und einer zunehmenden Fibrose führt. Am behaarten Kopf manifestiert sich dieser Prozeß als vernarbende Alopezie. In späten Stadien ist die Ursache der Alopezie oft nicht mehr erkennbar; allenfalls deuten Pigmentverschiebungen auf einen Lupus erythematosus hin. Das vorliegende Bild zeigt jedoch noch frühe entzündliche Veränderungen, die für den Lupus erythematosus diagnostisch sind: neben den Pigmentverschiebungen sieht man unscharf begrenzte

Rötungen, eine fokale Atrophie sowie ausgeprägte follikuläre Hyperkeratosen. Durch die Hyperkeratosen sind die Follikelostia deutlich erweitert; viele Haarfollikel weisen eine große zentrale Öffnung auf, die von einem weißlichen keratotischen Ring umschlossen wird, so dass das Bild stellenweise an eine Prokeratose erinnert.

Prokeratosen führen jedoch nicht zu einer großflächigen Alopezie. Der Lichen planopilaris kann zwar mit einer Alopezie, Rötungen, Hyperpigmentierungen und follikulären Hyperkeratosen einhergehen, aber sowohl die Hyperpigmentierungen als auch die follikulären Keratosen sind weniger stark ausgeprägt als im dargestellten Fall. Eine teilweise zystische Umwandlung von Follikelinfundibula mit starker Erweiterung der Ostia wird beim Lichen planopilaris nicht beobachtet.



Follikuläre Hyperkeratosen haben zur zystischen Erweiterung eines Follikelinfundibulums geführt (großer Pfeil). Um sämtliche Haarfollikel findet sich ein dichtes Entzündungsinfiltrat (kleine Pfeile). Die Epidermis ist unverändert.



Haarfollikel mit Zeichen einer Interface-Dermatitis: Perifollikuläres Lymphozyteninfiltrat mit vakuolären Veränderungen der äußeren Zellreihe des Follikels und nekrotischen Keratinozyten (Pfeil).

Dermatologie – einmal anders

Die Wachstumsphasen des malignen Melanoms

Idee und Wirklichkeit, Bewusstsein und Sein, Konzept und Befund – sie gehen Hand in Hand. Der Satz, dass das Sein das Bewusstsein bestimmt, ist ebenso wahr wie seine Umkehrung. Nicht selten sind es Ideen, die die Wirklichkeit verändern – in Politik und Zeitgeschichte ebenso wie in der Medizin. Die gegenseitige Abhängigkeit von Idee und Wirklichkeit ist Grundlage jeden Fortschrittes: aus der Wirklichkeit heraus werden Ideen geboren, durch die die Wirklichkeit besser erkannt und manchmal sogar verändert werden kann, sofern sie veränderbar ist.

Die gegenseitige Beeinflussung von Idee und Wirklichkeit verstellt zuweilen den Blick dafür, dass sich die Idee immer an der Wirklichkeit orientieren muss und niemals umgekehrt. Eine Idee, die an der Wirklichkeit vorbeigeht, ein Konzept, das durch Befunde

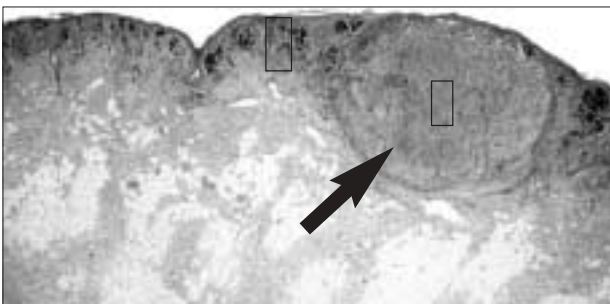


Die Grundlage des Konzepts der Wachstumsphasen: inmitten eines flachen Melanoms sieht man einen scharf begrenzten, teilweise depigmentierten exophytischen Knoten.

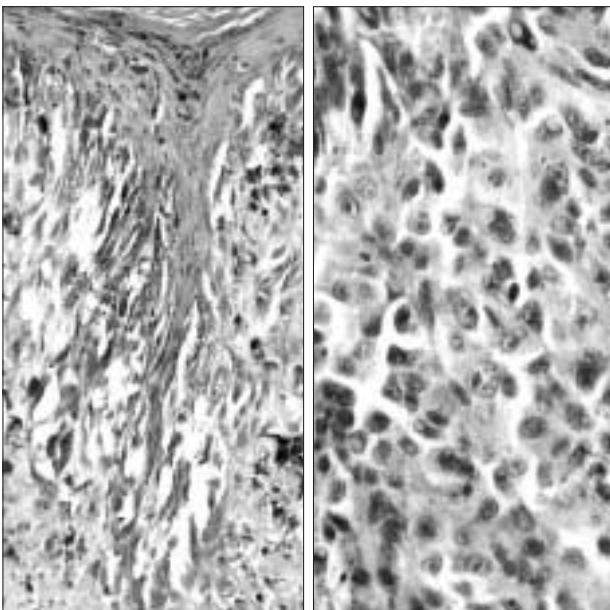
nicht erhärtet wird, gehört verworfen. Wiewohl kaum jemand dies bestreiten würde, erweisen sich wirklichkeitsfremde Konzepte nicht selten als überaus langlebig, vor allem wenn sie aus Ideen hervorgegangen sind, die Teil-Wahrheiten enthalten.

Zu diesen Konzepten zählt auch die Lehre von den Wachstumsphasen des malignen Melanoms. Hervorgegangen ist sie aus der Erkenntnis, dass die Entwicklung einer malignen Neoplasie nicht nur mit quantitativen, sondern auch mit qualitativen Veränderungen einhergeht: die Morphologie der Tumorzellen ändert sich, neue Zellpopulationen entstehen, die Mitosefrequenz nimmt zu und das Wachstum beschleunigt sich. Diese Beobachtungen führten zur Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese, nach der sich durch Initiation und Proliferation einer normalen Zelle zunächst eine gutartige Neoplasie entwickelt, auf deren Boden im weiteren Verlauf durch Konversion ein bösartiger Tumor entsteht. Schon mit der Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese betrat man dünnes Eis, denn qualitative Veränderungen bedeuten nicht, dass sich die Natur eines Gebildes grundsätzlich ändert. Der Mensch zum Beispiel ist im Laufe seiner Entwicklung nicht nur quantitativen, sondern auch unzähligen qualitativen Veränderungen unterworfen und bleibt doch von seiner Geburt bis zum Tode dasselbe Individuum. Ebenso wie bereits im Säugling der Erwachsene erkannt werden kann, weisen die meisten Karzine schon im frühen in-situ Stadium deutliche Zeichen der Malignität auf, und ungeachtet aller qualitativen Veränderungen ergeben sich im weiteren Verlauf für eine stufenweise Entwicklung nur selten Anhaltspunkte.

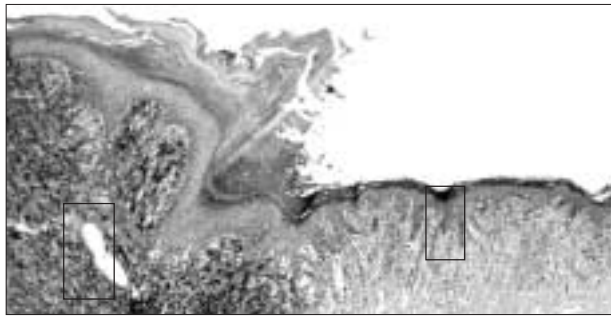
Noch dünner wurde das Eis, als man versuchte, alle erdenklichen Neoplasien unter dem Gesichtspunkt der Mehrstufen-Kanzerogenese neu zu bewerten. Selbst für kontinuierliche Messgrößen, wie die in Millimeter-Bruchteilen bestimmte Dicke eines Melanoms, wurde eine Entwicklung in mehreren bio-



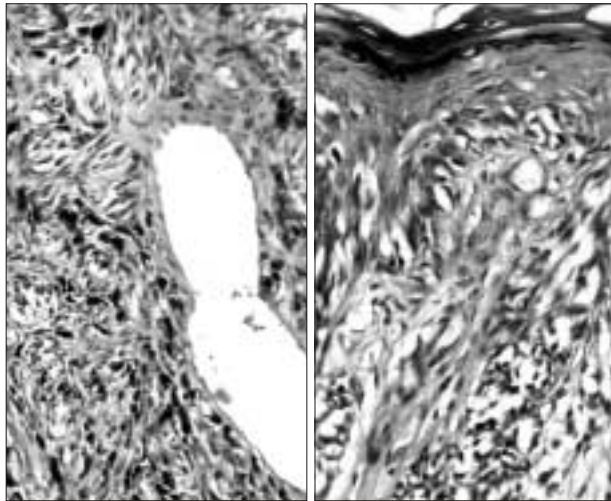
Die Grundlage des Konzepts der Wachstumsphasen: amelanotischer, scharf begrenzter Knoten (Pfeil) inmitten eines flachen, stark pigmentierten Melanoms.



links: Im flachen Anteil des Melanoms Melanozyten mit spindeligen Kernen und stark pigmentiertem Zytoplasma. rechts: Im knotigen Anteil des Melanoms eine andere Zellpopulation mit großen Kernen, reichlich Zytoplasma und wenig Pigment.



Nicht jedes Melanom mit einem abgrenzbaren, exophytischen Knoten weist unterschiedliche Zellpopulationen auf.



links: Die Melanozyten im flachen Anteil des Melanoms weisen spindelige Kerne und stark pigmentiertes Zytoplasma auf. rechts: Der knotige Anteil des Melanoms wird von Tumorzellen gebildet, die sich von denen des flachen Anteils nicht unterscheiden.

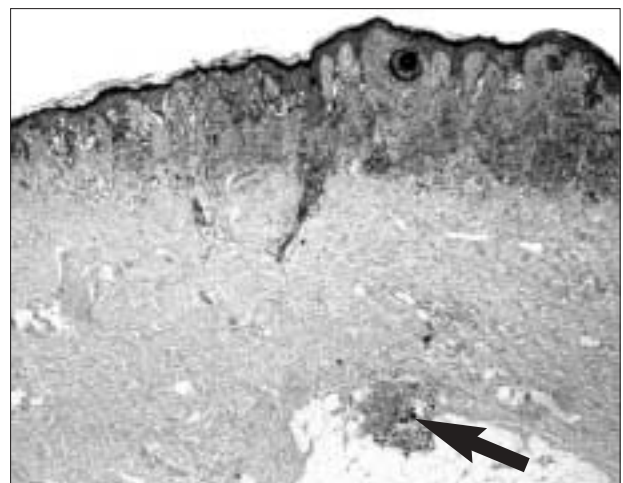
logischen Stufen postuliert. So beschrieb Calvin Day von der Harvard University 1981 die »natural break points for primary tumor thickness«, von denen einer zum Beispiel bei 0,85 mm lag (Day CL, Mihm MC, Fitzpatrick TB et al.; New Engl J Med 1981; 305: 1155). Bei Überschreiten dieser magischen Dicke sollte sich die Prognose eines Melanoms sprunghaft verschlechtern. Dass solch haarsträubender Unsinn je akzeptiert wurde, ist aus heutiger Sicht unverständlich; in den 80er Jahren aber spielten die »natural break points« in der Therapie des malignen Melanoms eine große Rolle.

Die Theorie der »natural break points« wurde inzwischen aufgegeben und ist fast schon vergessen. Dies gilt nicht für das sehr ähnliche Konzept der Wachstumsphasen. Das ungewöhnlich lange Überleben dieses Konzeptes ist darauf zurückzuführen, dass ihm eine authentische Beobachtung zugrunde liegt. Nicht selten weisen fortgeschrittene Melanome inmitten eines größeren flachen Tumorareals einen scharf begrenzten exophytischen Knoten auf. Die Zellen dieses Knotens unterscheiden sich häufig von denen in der Peripherie durch einen geringeren Pigmentgehalt, stärkere Kernatypien und vermehrt Mitosen. In solchen Fällen ist offenbar innerhalb eines Melanoms eine neue, rascher proliferierende Zell-

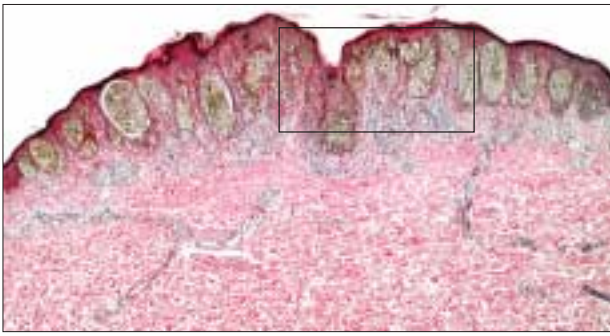
population entstanden, die verdrängend in alle Richtungen wächst und dadurch zu einer umschriebenen Zunahme des vertikalen Tumordurchmessers führt. Solche verdrängenden Knoten wurden als »vertikale Wachstumsphase« der oberflächlichen »radialen Wachstumsphase« gegenübergestellt.

Bis heute wird das Stereotyp des flachen Melanoms mit isoliertem, exophytischem Knoten von den Verfechtern des Konzepts der Wachstumsphasen immer wieder heraufbeschworen. Das ist insofern verwunderlich, als sie selbst am besten wissen sollten, dass dieses Bild mit dem Konzept der Wachstumsphasen nichts zu tun hat, denn erstens wird dieses Konzept nicht nur auf solche seltenen fortgeschrittenen Melanome angewendet, sondern auf alle Melanome, und zweitens ist die Definition ein völlig andere.

Das Konzept der Wachstumsphasen stammt von Wallace H. Clark, Jr., dessen onkologisches Weltbild ganz von der Idee der Mehrstufen-Kanzerogenese geprägt war. Die radiale Wachstumsphase definierte Clark 1975 als »Läsion, die aus Melanomzellen in Epidermis und papillärer Dermis sowie der assoziierten Wirtsreaktion in Form von Entzündungszellen, Fibroplasie und neu gebildeten Blutgefäßen besteht... Der biologische Begriff der ‚radialen Wachstumsphase‘ ... wird in unseren Pathologie-Befunden... als Level II Invasion bezeichnet« (Clark WH, Mihm MC, Reed RJ et al., Seminars in Oncology, 1975:2: 83–103). Ab Level III wurden damit alle Melanome der vertikalen Wachstumsphase zugerechnet, ob abgrenzbare Knoten vorhanden waren oder nicht. Damit entstand ein Widerspruch zwischen der histopathologischen Definition und der Behauptung, die vertikale Wachstumsphase sei durch ein qualitativ anders Wachstumsmuster gekennzeichnet. Die Entwicklung von Level II- zu Level III-Melanomen ist nur selten mit einer morphologisch erkennbaren qualitativen Änderung des Wachstumsverhaltens verbunden.



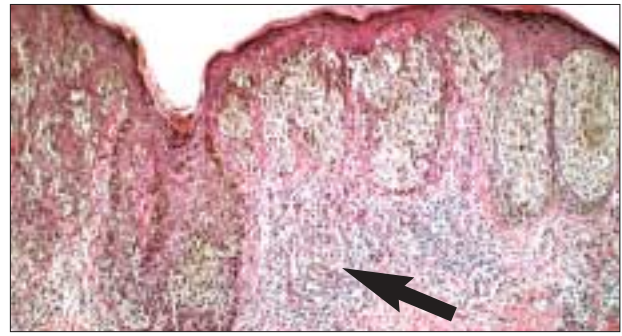
Level-III-Melanom mit einer Metastase in loco (Pfeil). Die Dicke dieses Melanoms nimmt von der Peripherie zum Zentrum gleichmäßig zu; für eine qualitative Änderung des Wachstumsmusters ergibt sich kein Anhalt. Dies ist bei Melanomen nicht die Ausnahme, sondern die Regel.



Malignes Melanom mit großen Nestern an der dermoepidermalen Junction – keine Fähigkeit zum »Massen-Wachstum«?

Warum wurde der Begriff der »vertikalen Wachstumsphase« so weit gefasst und nicht auf Melanome begrenzt, die einen aus einer unterschiedlichen Zellpopulation bestehenden Knoten aufweisen? Der Grund liegt darin, dass man dem Konzept ein größeres biologisches Gewicht verleihen wollte. Clark erklärte: »Das Entwicklungs-Konzept der radialen Wachstumsphase ohne vertikales Wachstum ist gleichbedeutend mit einem Stadium in der Tumorentwicklung mit geringem oder ohne Metastasierungspotential.« Hätte man die radiale Wachstumsphase erst mit dem Auftreten abgrenzbarer Knoten innerhalb von Melanomen enden lassen, wäre diese Aussage nicht möglich gewesen, denn Melanome metastasieren häufig schon in weit früheren Stadien. Dass die histopathologische Definition der Wachstumsphasen in krassem Gegensatz zur Behauptung einer plötzlichen Änderung des Wachstumsmusters stand, wurde hingenommen – entweder bewusst oder aus einer ideologischen Verblendung heraus, denn tatsächlich ging es um eine Ideologie: das Konzept der Wachstumsphasen sollte als praktisches Beispiel dienen für Wichtigkeit der Theorie der Mehrstufen-Kanzerogenese. Die Ansprüche von Clark und Mitarbeitern waren hoch gesteckt: »Nach unserer Auffassung,« schrieben sie, »ist die Erkenntnis dieses Entwicklungsweges der häufigen Melanomformen von vitaler Bedeutung für das Verständnis der Biologie primärer Neoplasien und der Veränderungen auf zellulärer Ebene, die mit der Metastasierung verbunden sind.«

Dieser hohe Anspruch und eine Flut von Artikeln, mit denen die Arbeitsgruppe Clarks die Fachliteratur überschwemmte, sorgten dafür, dass die offenkundigen Widersprüche den Siegeszug der Konzepts der Wachstumsphasen nicht aufhalten konnten. Weltweit hatten Pathologen, Dermatologen und Chirurgen die These der Mehrstufen-Kanzerogenese verinnerlicht und nahmen alles an, was diese These zu stützen versprach. Bei vielen Studien zu den Wachstumsphasen des Melanoms war der Wunsch Vater des Gedankens. In kaum einem Artikel wurde dies deutlicher als in einer Arbeit über »invasive maligne Melanome ohne Fähigkeit zur Metastasierung« (Elder DE, Guerry D, Clark WH et al.; Am J



Welche Melanozytennester sind größer – die epidermalen oder das eine in der Dermis (Pfeil)?

Dermatopathol 1984; 6: 55–61), in der es hieß: »Wir stellten die Hypothese auf, dass ein malignes Melanom in der invasiven ‚radialen‘ Wachstumsphase keine Fähigkeit zur Metastasierung hat, weil klinische Metastasen Massen-Läsionen sind und es nicht wahrscheinlich ist, dass sie bei Neoplasien zu finden sind, denen die Fähigkeit abgeht, an ihrem primären Sitz eine Massen-Läsion (vertikales Wachstum) auszubilden. Unserer Hypothese zufolge beträgt das tumorfreie Überleben bei Patienten mit rein radialen Wachstum 100%.«

Mit anderen Worten führten in dieser Studie nicht Beobachtungen zu einer Hypothese, sondern eine Hypothese zu Beobachtungen. Um sicherzustellen, dass die Beobachtungen zur Hypothese passten, wurde die Definition der Wachstumsphasen kurzerhand geändert. Der radialen Wachstumsphase gehörten nun nicht mehr alle Level-II-Melanome an, sondern nur noch solche, bei denen es in der Dermis kein einziges größeres Zellnest gab als in der Epidermis. Nach dieser Vorverlegung des Wechsels von der radialen zur vertikalen Wachstumsphase wurden bei den 65 verbleibenden Melanomen der radialen Wachstumsphase tatsächlich keine Metastasen mehr beobachtet.

Das Ausbleiben von Metastasen passte ins Weltbild, denn nach Ansicht der Autoren »gebetet die Logik, dass die Summe der Eigenschaften, die ein ‚Massen‘-Wachstum des Primärtumors erlauben, eine unbedingte Voraussetzung für die Fähigkeit zur Metastasierung darstellt.« Unlogisch an dieser Logik blieb allerdings, dass Melanomen der radialen Wachstumsphase mit grossen Nestern an der Junction die Fähigkeit zum »Massen-Wachstum« abgesprochen wurde. Unklar blieb die Einordnung von Level-III-Melanomen ohne größere Melanozytennester in der Dermis. Und unbefriedigend blieb, dass auch bei Melanomen, die die neuen Kriterien erfüllten, im weiteren Verlauf vereinzelt Metastasen beobachtet wurden. Die Definition wurde daraufhin nochmals geändert. Als Ausschlusskriterium für die radiale Wachstumsphase kamen »Mitosen in läsionalen Zellen in der Dermis« hinzu (Guerry D, Elder DE et al.; J Invest Dermatol 1993; 100: 342D–345D). Durch diese Definition war die Wahrscheinlichkeit



einer Metastasierung noch geringer geworden; gleichzeitig aber hatte man sich noch weiter von der ursprünglichen Beobachtung deutlich abgrenzbarer, aus einer unterschiedlichen Zellpopulation bestehender Tumorknoten innerhalb eines Melanoms entfernt.

Das zunehmende Abrücken von der ursprünglichen authentischen Beobachtung wurde dadurch verdeckt, dass nicht eine Definition die andere ersetzte, sondern dass von der gleichen Arbeitsgruppe alle Definitionen gleichzeitig verwendet wurden. So wurde die vertikale Wachstumsphase noch 1998 mit dem Vorhandensein eines »verdrängenden Knoten oder Plaque« in der Dermis gleichgesetzt, der zu einer »makroskopisch sichtbaren Papel oder einem Knoten inmitten der relativ flachen radialen Wachstumsphase« führe (Barnhill RL, Mihm MC in: Balch CM, Cutaneous Melanoma, 3. Auflage, 1998). Allerdings räumten die Autoren ein, es sei »wahrscheinlich nicht möglich, das metastatische Potential eines Melanoms allein anhand morphologischer Befunde wie der hypothetischen radialen oder vertikalen Wachstumsphasen abzuschätzen.« Mit dieser Einschätzung stehen sie nicht allein. Zum Beispiel kamen Hundeiker und Mitarbeiter in einer retrospektiven Untersuchung von 39 metastasierenden Melanomen geringer Breslow-Dicke zu dem Schluss, »dass unter invasiven (ab Level II) Melanomen eine ‚no-risk-Gruppe‘ nicht abzugrenzen ist« (Hundeiker M et al.; Hautarzt 1997; 48: 171–174).

Mit anderen Worten hat die Unterscheidung der Wachstumsphasen keine praktische Bedeutung.

Das wäre nicht weiter schlimm, wenn das Konzept infolge der unterschiedlichen Definitionen nicht außerdem noch verwirrend wäre. Und selbst dies ließe sich hinnehmen, wenn das Konzept wenigstens etwas Logik erkennen ließe. Was aber ist logisch an der Behauptung, die Fähigkeit zum »Massen-Wachstum« hänge davon ab, dass ein Nest in der Dermis ein bisschen größer sei als die Nester an der Junktion, unabhängig von der Zahl der in diesen Nestern vorhandenen Melanozyten? Und wie soll die Größe der Nester in Epidermis und Dermis bestimmt werden? Sofern dies nicht stereologisch berechnet wird, ist die Bestimmung sehr subjektiv, zumal Nester von Melanomen nicht selten unscharf begrenzt sind. Ebenso problematisch ist die Suche nach Mitosen. Wie viele Stufenschnitte soll man anfertigen, wenn schon eine einzige Mitose in der Dermis ausreicht, um aus der radialen Wachstumsphase die vertikale zu machen?

Das Konzept der Wachstumsphasen ist nicht nur irrelevant, verwirrend und unlogisch, sondern auch inpraktikabel und damit nichts als Ballast. Kein großes Problem für die, die ihre Patienten versorgen und die Wachstumsphasen ohnehin nicht in ihre therapeutischen Entscheidungen einfließen lassen. Ein erhebliches Problem für jene, die die Wachstumsphasen als Bezugsgröße für wissenschaftliche Studien wählen, denn Studien, die auf invaliden Voraussetzungen beruhen, werden zwangsläufig selbst invalide. Und so ist es an der Zeit, das Konzept der Wachstumsphasen als das zu behandeln, was es tatsächlich ist: ein Exponat im Museum medizinhistorischer Kuriositäten!



Besuchen
Sie uns im Internet!

- Informationen zum Zentrum für Dermatopathologie Freiburg
- die alten Ausgaben von pink & blue
- allgemeine Informationen zur Dermatohistopathologie

www.dermpathfreiburg.de