



pink & blue

Nr. 14

I 2002

Zeitschrift des Zentrums für
Dermatopathologie Freiburg

Schriftleitung und
redaktionelle Verantwortung:
Wolfgang Weyers, Carlos Diaz,
Imke Weyers, Susanna Borghi
Druck: Borchert
Layout: kwasibanane

Under Cover

»Under cover« ermitteln Agenten, die man nicht sieht. Die sich durch keine besonderen Merkmale von ihrer Umgebung absetzen. Die vorgeben, zu sein, was sie nicht sind. Die im Verborgenen tätig werden und nur als Schatten in Erscheinung treten.

Die »Under-cover-Agenten« der Dermatologie sind die Pannikulitiden. Auch sie treten nicht offen zu Tage. Während Dermatosen, die die Epidermis betreffen, wie die Psoriasis oder der Lichen planus, dem beobachtenden Auge unmittelbar zugänglich und daher meistens leicht erkennbar sind, und selbst Dermatosen, die sich in der Dermis abspielen, wie die Morphea oder die Sarkoidose, anhand besonderer klinischer Merkmale in der Regel unterschieden werden können, sind Pannikulitiden von einer so dicken Gewebeschicht bedeckt, das sich nur noch die Schatten des entzündlichen Prozesses an der Oberfläche abzeichnen. Anstelle von groblamelösen Schuppen der Psoriasis oder der Wickham'schen Streifenzeichnung des Lichen planus sieht man lediglich

unscharf begrenzte, rötliche oder bräunliche Indurationen, egal um welche Form der Pannikulitis es sich handelt.

Einige Besonderheiten geben diagnostische Hinweise. So gehen manche Pannikulitiden fast ausschließlich mit kleinen, umschriebenen Knoten einher, während andere großflächige Plaques ausbilden. Manche Pannikulitiden neigen zur Ulzeration, während dies bei anderen nicht der Fall ist.

Bei manchen Pannikulitiden sieht man bilaterale, bei anderen nur unilaterale Läsionen. Manche Pannikulitiden gehen mit wenigen, andere

häufig mit zahlreichen Läsionen einher. Auch die Lokalisation ist wichtig. Zum Beispiel tritt das Erythema induratum vorwiegend an den Waden und die Kälte-Pannikulitis vorwiegend an den Innenseiten der Oberschenkel auf. Ebenso wichtig kann die Farbe der Läsionen sein,

Inhalt:

Zu diesem Heft	1
Was ist das?	2
Bunt gemischt	5
Der besondere Fall: Erythema induratum.	8
Memories.	10
Das ist es!	14
Bilderbuch der Biopsie	15
Klinische Befunde - histopathologisch erläutert	16
Für Sie referiert	17
Dermatologie einmal anders: Auf Sand gebaut: die membranöse Lipodystrophie	18





Links: Multiple hellrote Knoten und Plaques an den Streckseiten beider Beine: Erythema nodosum. **Mitte:** Braunroter, zentral weißlich verfärbter Plaque mit Venektasien an der Medialseite des Unterschenkels: Lipodermatosklerose. **Rechts:** Solitärer, nicht ulzerierter, hautfarbener Knoten in Gelenksnähe: Rheumaknoten.

wie zum Beispiel das helle, leuchtende Rot des akuten Erythema nodosum. Die Kombination der genannten Faktoren gibt zusätzliche Anhaltspunkte. So lässt ein isolierter Knoten am Oberarm in erster Linie an eine traumatische Pannikulitis denken, während

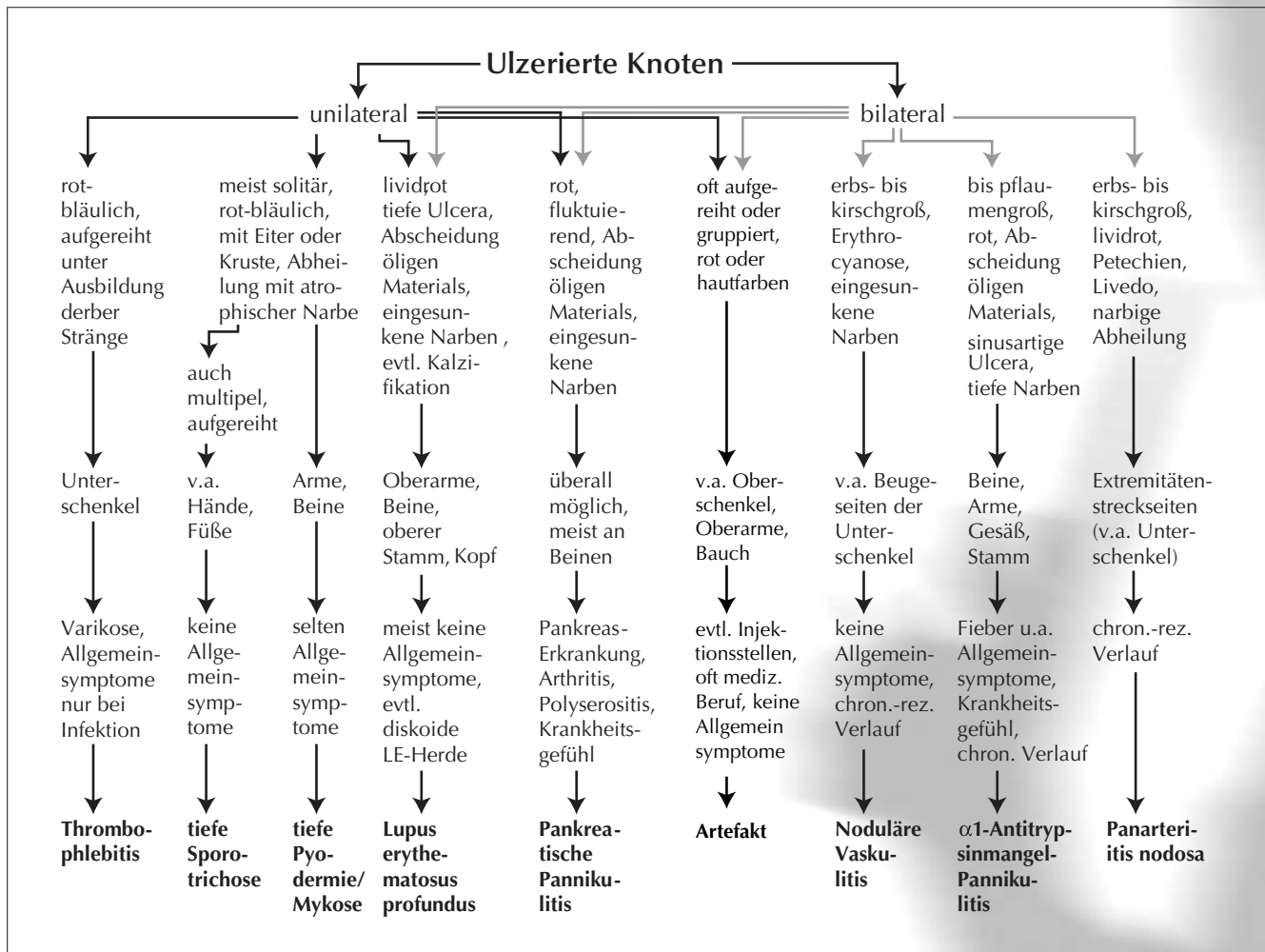
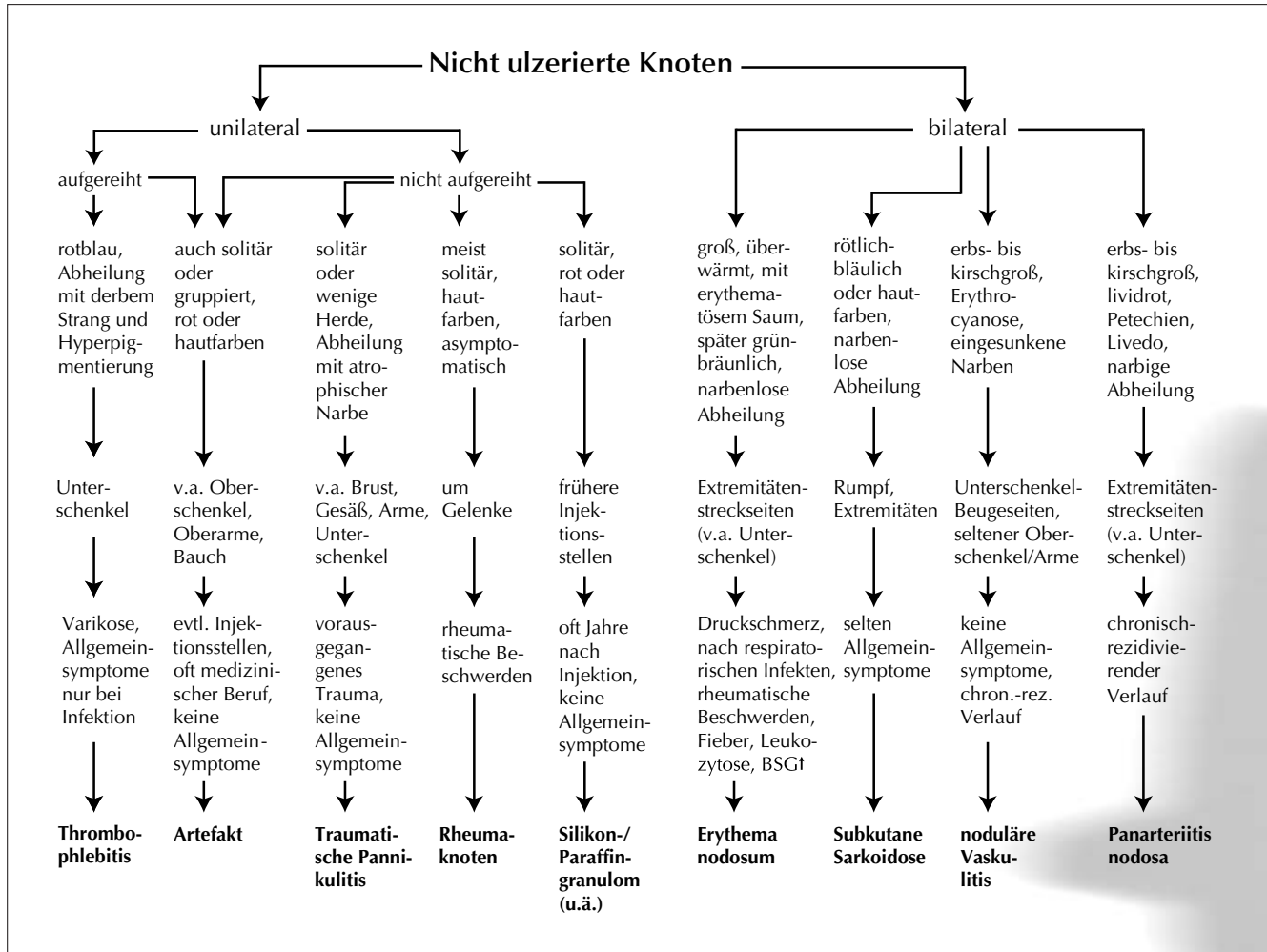
multiple Läsionen am Stamm für einen Lupus erythematosus profundus und multiple Läsionen an den Streckseiten der Extremitäten für ein Erythema nodosum sprechen. Die wichtigsten dieser Regeln sind in den nachfolgenden Algorithmen zusammengestellt.

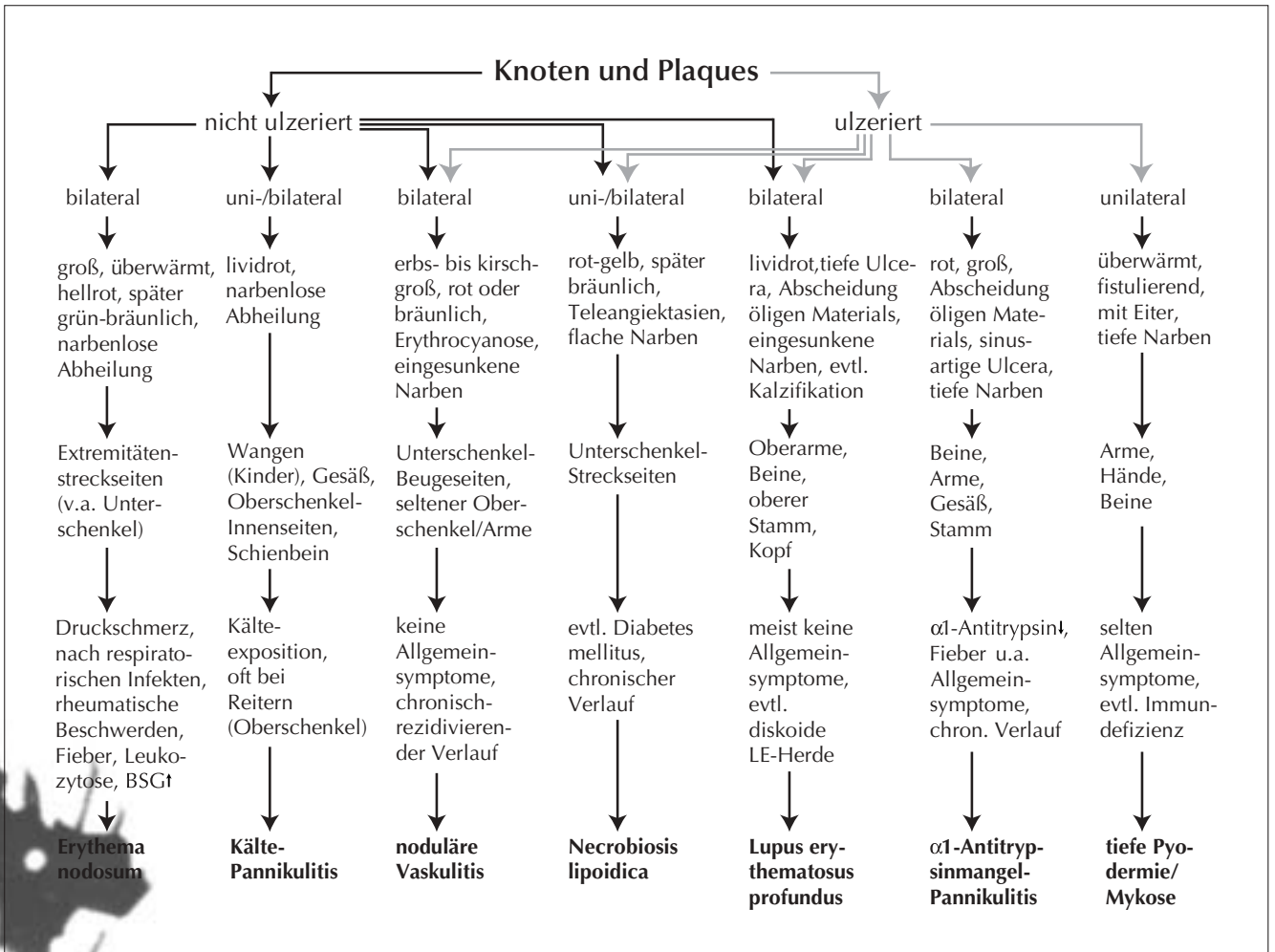
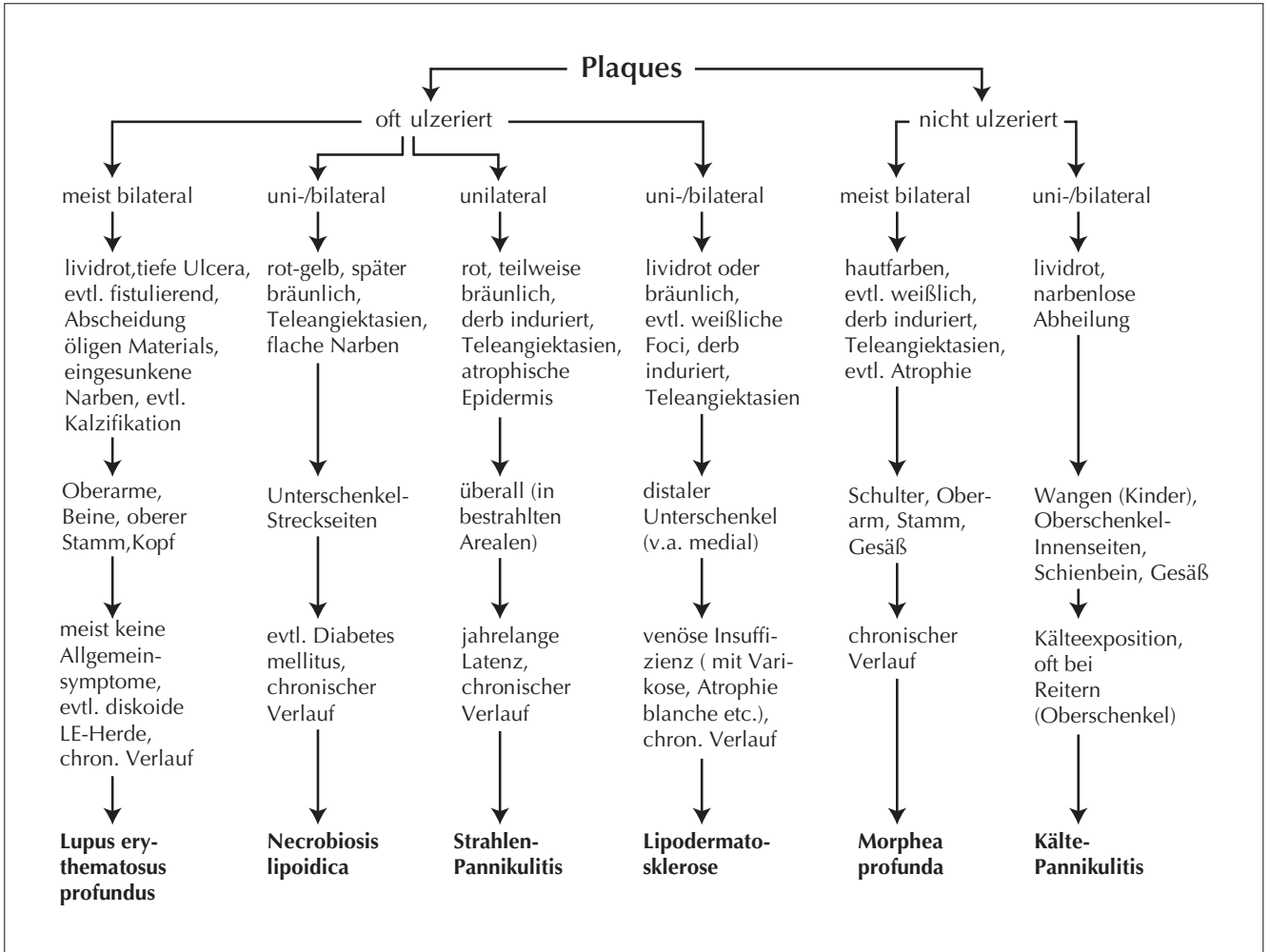
Was ist das?



Trotz allem bleibt auch bei sorgfältiger Analyse das klinische Bild von Pannikulitiden häufig uncharakteristisch. Dies erschwert die klinisch-histopathologische Korrelation. Hinzu kommt, dass Biopsien von Pannikulitiden häufig zu klein sind, um eine ausreichende histopathologische Befunderhebung zuzulassen. Damit mangelt es im Unterschied zu Entzündungen der Dermis an der morphologischen Basis, die eine Erkennung klinisch-pathologischer Entitäten erleichtern würde. Die Zahl klar definierter Pannikulitiden ist demzufolge wesentlich geringer als die der Dermatitis und die Zahl fragwürdiger Entitäten unverhältnismäßig hoch.

Zu den fragwürdigen Entitäten zählt zum Beispiel der Morbus Pfeifer-Weber-Christian, der durch die Kombination von rezidivierender nodulärer Pannikulitis, Fieber, Lipoatrophie und Lipophagie gekennzeichnet sein soll. Diese Kombination ist jedoch keineswegs spezifisch, sondern kann bei verschiedenen Pannikulitiden beobachtet werden. Zudem wurde die Diagnose eines Morbus Pfeifer-Weber-Christian in der Vergangenheit häufig gestellt, obwohl nicht alle genannten Symptome vorhanden waren. In einer Studie der Mayo-Klinik konnten in 29 von 30 Fällen, die ursprünglich als Morbus Pfeifer-Weber-Christian diagnostiziert worden waren, andere, spezifische Diagnosen gestellt werden, vor allem die des Erythema nodosum, der postphlebitischen Pannikulitis und der artefiziellen Pannikulitis. Nach Ansicht der Autoren sollte der Begriff »Morbus Pfei-





fer-Weber-Christian« nicht mehr verwendet werden (White, Winkelmann: J Am Acad Dermatol 1998; 39: 56–62). Dies gilt ebenso für die Lipogranulomatosis subcutanea Rothmann-Makai, die sich in einigen Lehrbüchern hartnäckig als seltene, nicht-febrile Variante des Morbus Pfeifer-Weber-Christian hält, der jedoch keine Spezifität zukommt.

Eine weitere fragwürdige Entität ist die membranöse Lipodystrophie, die sich histopathologisch durch Mikrozysten des Fettgewebes auszeichnet, die von eosinophilen Pseudomembranen ausgekleidet sind. Ursprünglich als Manifestation einer Fettstoffwech-

selstörung beschrieben, wurde die membranöse Lipodystrophie von anderen Autoren auf eine Ischämie des Fettgewebes zurückgeführt und unter anderem in Assoziation mit einer Endangiitis obliterans, einem Lupus erythematosus und einem Diabetes mellitus beschrieben. Mehr über die membranöse Lipodystrophie finden Sie in unserer Rubrik »Dermatologie – einmal anders«. Auch an anderen Stellen dieses Heftes stehen Pannikulitiden im Vordergrund. Einen weiteren Schwerpunkt bildet ein besonderer Jahrestag: vor 150 Jahren wurde ein Phänomen beschrieben, ohne das es weder die Haut noch ihre Erkrankungen gäbe – die Zellteilung.

Bunt gemischt

Fortbildungsveranstaltungen im großen Rahmen sind so zahlreich, dass man nur einen kleinen Bruchteil von ihnen wahrnehmen kann. Wenn es auf dem Fortbildungssektor eine »Marktlücke« gibt, so betrifft diese kleine Seminare, bei denen sich die Teilnehmer unmittelbar gegenüber sitzen und direkt miteinander kommunizieren. Veranstaltungen dieser Art gingen der Gründung des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg voraus: alle drei Monate wurden entweder an der Hautklinik in Hamburg-Eppendorf (C. Diaz) oder an der Hautklinik in Gießen (W. Weyers) im Kreise weniger Mitarbeiter und auswärtiger Gäste am Diskussionsmikroskop interessante Präparate demonstriert, meist in Verbindung mit klinischen Bildern. Keine andere Form der Fortbildung könnte lehrreicher sein.

Ähnliche Treffen am Diskussionsmikroskop finden seit einiger Zeit in Münster statt – unter Beteiligung von Mitarbeitern der Universitäts-Hautklinik, der Fachklinik Hornheide sowie mehrerer niedergelassener Kollegen. Im vergangenen November wurden bei einem **Mikroskopier-Seminar im Dermatohistopathologischen Gemeinschaftslabor in Friedrichshafen** Präparate demonstriert, die man nicht alle Tage zu sehen bekommt, vom symplastischen Hämangiom bis hin zum inflammatorischen Pseudotumor, von der kutanen Malakoplakie bis hin zum Morbus Castleman. Michal Michal

von der Universität Pilsen hatte seine Sammlung seltener Weichteiltumoren mitgebracht und Christian Sander aus München demonstrierte ein breites Spektrum maligner Lymphome. Der Reiz solcher kleinen Seminare liegt nicht nur in der Möglichkeit, Behauptungen am Originalpräparat unmittelbar zu überprüfen, sondern vor allem in der ungezwungenen Diskussion, die die Hemmschwelle herabsetzt, auch einmal dumme Fragen zu stellen (die oft weniger dumm sind, als man zunächst befürchtet).

Eine Fortbildungsveranstaltung im größeren Rahmen, die dennoch aus dem gewöhnlichen Rahmen herausfällt, findet am **28.–30. Juni 2002 in Jena und Weimar** statt. Organisiert von der Universitäts-Hautklinik Jena und dem Zentrum für Dermatopathologie



Mikroskopier-Seminar in Friedrichshafen: Wolfgang Weyers (Freiburg, links) und Gisela Metzler (Tübingen) am Diskussionsmikroskop.



Christian Sander (München, links) zeigte in Friedrichshafen seine große Sammlung kutaner Lymphome. Unter den aufmerksamen Zuhörern: Dmitry Kazakov (Moskau, z.Zt. Zürich, Mitte) und Wolfgang Weyers (Freiburg).

Freiburg, trägt sie den Titel »**Dermatopathology – And Beyond It**«. »Beyond It« bedeutet zweierlei: zum einen werden Hautveränderungen dargestellt, die als Indikatoren für systemische Krankheiten dienen, zum anderen werden kulturhistorische Themen behandelt, die mit dem Ort der Veranstaltung in Beziehung stehen – der Region von Jena und Weimar als einem der wichtigsten Zentren deutscher Kultur. Goethe, Schiller, Hegel und die Romantiker stehen ebenso auf dem Programm wie eine Stadtführung durch Weimar und Besuche des Optischen Museums in Jena, des Bauhaus-Museums in Weimar und des ehemaligen Konzentrationslagers in Buchenwald.

Der medizinische Teil des Programmes ist in drei Abschnitte gegliedert: »Skin Lesions as Indicators of Internal Malignancy« (u.a. Muir-Torre-Syndrom, figurierte Erytheme, Acanthosis nigricans, paraneoplastischer Pemphigus), »Specific Skin Manifestations of Systemic Disease« (u.a. Lupus erythematosus, Sklerodermie, Graft-versus-host disease, Calciphylaxie) und »Non-Specific Patterns as Indicators of Systemic Disease« (u.a. Erythema nodosum, Erythema elevatum diutinum, Sweet-Syndrom, Pyoderma gangraenosum). Zu den Referenten zählen die besten Dermatopathologen der Welt, wie zum Beispiel A. Bernard Ackerman, Philip LeBoit und Jorge Sánchez.

Alle Vorträge werden auch klinische Schwerpunkte haben, so dass die Veranstaltung nicht nur für Dermatopathologen, sondern auch für klinisch tätige Dermatologen interessant und lehrreich ist. Kaum eine andere Aufgabe des Dermatologen ist so reizvoll und wichtig wie die Diagnose einer Allgemeinerkrankung durch die einfache klinische Untersuchung der Haut. Die Mischung von Wissenschaft

und Kulturgeschichte sollte ein übriges dazu tun, dass die Veranstaltung in Jena und Weimar alle Teilnehmer bereichern wird!

Wegen der Fortbildungsveranstaltung in Jena und Weimar werden wir in diesem Jahr auf das **Freiburger Dermatopathologische Sommer-Seminar** verzichten. Im Jahre 2003 soll das Seminar dann wieder wie gewohnt stattfinden.

Nach diesem Blick nach vorn ein Blick zurück. Der Artikel über die **Biopsie des Melanoms** in der letzten Ausgabe von »pink & blue« fand grosse Resonanz, die sich sowohl in positiven Zuschriften als auch in kritischen Stimmen niederschlug. Vor allem von Dermatopathologen wurde die Empfehlung unterstützt, für Teilbiopsien von Melanom-verdächtigen Läsionen die Shave-Technik zu verwenden, da die so gewonnenen Präparate in der Regel besser beurteilbar sind als Stanzbiopsien. Frau Dr. G. Metzler von der Universitäts-Hautklinik in Tübingen machte auf eine Ausnahme aufmerksam, die in unserem Artikel nicht erwähnt wurde: bei Läsionen in Leistenhaut werden wegen der dicken Hornschicht durch Shave-Biopsien oft nur oberflächliche Epithelanteile erfasst, die die Beurteilung eines melanozytären Tumors nicht zulassen. Wenn man Melanom-verdächtige Läsionen in Leistenhaut nicht primär vollständig entfernen will, sollte man da daher eine größere Stanzbiopsie oder eine Spindelbiopsie mit dem Skalpell durchführen.

Eine weitere kritische Stellungnahme ging uns von Herrn Prof. F. Bahmer aus Bremen zu, der uns auch um die Veröffentlichung seines Briefes bat. Im folgenden wird die Korrespondenz im Wortlaut wiedergegeben:

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Weyers
Zentrum für Dermatopathologie
Postfach 1268
79012 Freiburg
25. November 2001

Lieber Herr Kollege Weyers,

bei Ihren Ausführungen zur Frage der Biopsie von Melanomen, denen ich mit gewissen Einschränkungen zustimme, haben Sie einen für die Zukunft unseres Faches entscheidenden Aspekt außer Acht gelassen: die Frage, wie die Forschung an und mit diesem Tumor weitergehen soll. Die Konsequenz aus Ihren Ausführungen ist doch, dass nur noch die ganz eindeutigen Primärtumoren (wenn überhaupt!) in der Klinik gesehen würden, der überwiegende Teil der Melanome aber nicht mehr. Alle diese Tumoren fehlen der Forschung, die ja auch für die Primärtumoren keinesfalls abgeschlossen ist. Ein befreundeter inter-nistischer Onkologe sagte mir vor Jahren: »das Melanom ist ein sehr interessanter Tumor, der nur den Nachteil hat, den Dermatologen zu gehören.« Wenn Ihre Ansicht Schule machen sollte, kann man diese Aussage um ein »noch« ergänzen: »noch den Dermatologen gehört«.

Denkt man Ihren Ansatz weiter, könnte schon die nahe Zukunft so aussehen, dass zumindest diejenigen Kliniker, die mit der Forschung an Primärtumoren befasst sind, nicht mehr mit den niedergelassenen Dermatologen zusammenarbeiten, die alles fleißig biopsieren und die Patienten dann zur Weiterbehandlung zum niedergelassenen Chirurgen schicken, sondern mit Allgemeinärzten und Fachärzten anderer Richtungen. Was sollte einen am Primärmelanom interessierten Kliniker daran hindern, Nicht-Dermatologen in der Frühdiagnose pigmentierter Hautveränderungen zu schulen im Hinblick darauf, dass diese ihm dann alle Patienten mit Primärtumor, die nicht durch eine shave-Biopsie für die Forschung entwertet wurden, zuweisen?

Auch wenn meine Ausführungen etwas plakativ erscheinen mögen: unser duales System mit niedergelassenen Fachärzten und Hautkliniken ist keine Einbahnstraße! Wenn wir die Vielfalt unseres Faches, wozu auch die dermatologische Onkologie und besonders die Melanome gehören, erhalten wollen, dürfen bei Beiträgen wie dem hier diskutierten solche eher standespolitisch erscheinenden Fragen nicht außer Acht gelassen werden. Nicht alles, was möglich ist, ist auch sinnvoll.

Ich würde mich freuen, wenn Sie meine Zuschrift in Ihrer nächsten pink & blue veröffentlichen würden, ganz im Sinne von B. Ackerman, der die Bedeutung von Kontroversen wie kein anderer erkannt hat.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr
Prof. Dr. med. F.A. Bahmer

grafikdesign
webdesign
screen design
multimedia
design layout

www.kwasibanane.de mattenstraße 47 79100 Freiburg Fon +49 07161 70439630 Fax +49 07161 70439631 kwasibanane@online.de

kwasibanane

Herrn
Prof. Dr. F. Bahmer
Dermatologische Klinik
Zentralkrankenhaus
Sankt-Jürgen-Strasse
28205 Bremen
30. November 2001

Lieber Prof. Bahmer,

vielen Dank für Ihren Brief bezüglich unseres Artikels über die Biopsie des Melanoms in »pink & blue«, der mich auf einen Aspekt aufmerksam gemacht hat, den ich überhaupt nicht im Auge hatte: Unterschiede in der Behandlung von Melanomen in Kliniken und privaten Praxen.

Unser Artikel war nicht als Plädoyer für eine verstärkte Primärversorgung des Melanoms in privaten Praxen gedacht, und ich denke nicht, dass diese Deutung aus ihm herauszulesen ist. Ob in der Praxis oder in der Klinik, die Probleme sind die gleichen: was tun, wenn sich ein Patient vorstellt, bei dem man ein Melanom nicht ausschließen kann, die Läsion jedoch groß und der Verdacht auf ein Melanom nur vage ist. Eine vollständige diagnostische Entfernung, wie dies früher die Regel war (auf die Gefahr hin, für eine solare Lentigo oder seborrhoische Keratose einen großen Defekt zu setzen)? Oder eine Teilbiopsie?

Wenn aber eine Teilbiopsie vorgenommen wird, wie sollte dies geschehen? In der Regel werden zu diesem Zwecke heute Stanzbiopsien vorgenommen, deren Beurteilbarkeit jedoch deutlich schlechter ist als die von Shave-Biopsien. Dies zu verdeutlichen und auf die Gründe dafür hinzuweisen (die Tatsache, dass sich die wesentlichen diagnostischen Merkmale eines Melanoms auf die Epidermis beschränken), war das Hauptanliegen des Artikels. Der Anlass zu unserem Artikel war die zunehmende Zahl von Stanzbiopsien, die wir in letzter Zeit gesehen haben und die eine Einordnung nicht zuließen.

Ein weiteres Anliegen war, trotz der inzwischen erkannten Harmlosigkeit von Teilbiopsien die Wichtigkeit einer vollständigen Exzision für eine korrekte Beurteilung von Pigmentzellläsionen herauszustreichen.

Das »duale System mit niedergelassenen Fachärzten und Hautkliniken« war kein Thema unseres Artikels. Tatsächlich berührt die Frage, ob man bei Melanomverdacht vollständige oder unvollständige Biopsien durchführt, diese Problematik allenfalls am Rande, da ohnehin jeder niedergelassene Dermatologe in der Lage ist oder in der Lage sein sollte, vollständige Exzisionen von Pigmentzelltumoren durchzuführen. Umgekehrt werden auch in Kliniken bei entsprechender Indikation Teilbiopsien durchgeführt. Das im Artikel abgedruckte klinische Bild, das eine Teilbiopsie eines Melanoms zeigt, stammte übrigens nicht aus einer Praxis, sondern aus einer Universitäts-Hautklinik. Bezeichnenderweise wurde auch dort anstelle der in der Regel besser beurteilbaren Shave-Biopsie eine Stanzbiopsie durchgeführt.

Zusammenfassend ging es in unserem Artikel nicht um standespolitische Fragen, sondern um die praktische Patientenversorgung. Ob der Artikel das Verhalten von Kollegen beeinflussen wird, ist schwer abzuschätzen. Sollte dies der Fall sein (was natürlich Zweck einer jeden Publikation ist), so hoffen wir, dass der Einfluss nicht in einer Änderung von Überweisungsgewohnheiten, sondern von Biopsietechniken bestehen wird.

Ihren kritischen Kommentar werden wir in der nächsten Ausgabe von »pink & blue« natürlich gerne berücksichtigen.

Mit herzlichen Grüßen
Ihr

Dr. med. W. Weyers

Der besondere Fall

Erythema induratum

vorgelegt von
S. Borghi, C. Diaz und W. Weyers (Freiburg)

Eine 59jährige Patientin stellte sich wegen seit einem Jahr bestehender Hautveränderungen an den Beinen vor. Sie leide schon seit ihren Schwangerschaften vor etwa dreißig Jahren unter Krampfadern; nach längerem Stehen komme es zu einem Schweregefühl in den Beinen und einer Schwellung der Unterschenkel. Vor einem Jahr seien erstmals zwei kleine, rötliche Knoten an der rechten Wade aufgetreten, die als Venenentzündung behandelt worden seien und sich im Verlaufe von Monaten zurückgebildet hätten. Noch jetzt sei dieser Bezirk verhärtet und bräunlich verfärbt. Im weiteren Verlauf seien weitere dieser Knoten entstanden, zunächst nur am rechten, später auch am linken Unterschenkel. Der Hausarzt habe ihr neue, stärkere Kompressionsstrümpfe verschrieben, die jedoch keine Besserung erbracht hätten. Nachdem an zwei Stellen Ulcera aufgetreten seien, sei sie zu einem Hautarzt gegangen, der sie nun zur weiteren phlebologischen Diagnostik überwiesen habe.



Rotbraune Plaques mit lividem Zentrum an der rechten Wade. Oberflächlich ulzerierter Knoten an der linken Wade. Ferner Varizen, besonders deutlich an der Medialseite des rechten Unterschenkels (Pfeile).

Klinisch bestand beidseits eine Stammvarikose, die rechts stärker ausgeprägt war. Die Unterschenkel wiesen leichte, distal betonte Ödeme auf. An der rechten Wade fanden sich drei übereinander gelegene, im Durchmesser bis 5 cm große, derbe, braunrote Plaques mit lividem Zentrum. Die linke Wade wies einen etwas kleineren Knoten auf, der oberflächlich ulzeriert war. Die Lokalisation an der Wade sowie die Kombination der Plaques mit einem oberflächlich ulzerierten Knoten sprachen gegen den ursprünglichen Verdacht auf rezidivierende Thrombophlebitiden und für das Vorliegen eines Erythema induratum. Anhand einer Probebiopsie aus einem Plaques an der rechten Wade konnte die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt werden.

Das Erythema induratum geht histopathologisch mit charakteristischen Veränderungen einher. In voll entwickelten Läsionen sieht man eine Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße, deren Lumina oft durch Thrombi verschlossen sind, sowie eine dichte entzündliche Infiltration des Fettgewebes, die in den Läppchen meist stärker ausgeprägt ist als in den Fettgewebsepten. Das Infiltrat besteht aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Histiocyten und Plasmazellen. Oft dominieren neutrophile Granulozyten, die in den Läppchen kleine suppurative Foci ausbilden. Darüber hinaus sieht man Nekrosezonen, gekennzeichnet durch »Fett-Pseudozysten« und die Akkumulation von Histiocyten mit schaumigem Zytoplasma. Im Randbereich der Läppchen findet sich Granulationsgewebe, gekennzeichnet durch eine Fibrose und eine Vermehrung kleiner, dickwandiger Blutgefäße. Mit zunehmendem Alter der Läsion kann die Fibrose zur völligen Aufhebung der normalen Fettgewebs-Architektur führen.

Das Erythema induratum wurde 1861 von Ernest Bazin als »erythematöses Skrofulid« beschrieben. Die schon von Bazin angenommene Beziehung zur Tuberkulose blieb lange umstritten, da ein Nachweis von Tuberkelbakterien nicht gelang. Während einige Autoren sich gegen die tuberkulöse Natur des Erythema induratum aussprachen, ordnete Jean Darier die Erkrankung 1896 als »Tuberkulid« ein, womit er Hautveränderungen bezeichnete, die in einer pathogenetischen Beziehung zur Tuberkulose standen, ohne direkt durch Tuberkelbakterien bedingt zu sein. Für die tuberkulöse Natur des Erythema induratum sprachen im weiteren Verlauf Berichte über stark positive Reaktionen der Patienten auf Tuberkulin, die Wirksamkeit von Tuberkulostatika sowie in neuerer

Zeit der Nachweis von Mykobakterium-tuberculosis-DNA durch die Polymerase-Kettenreaktion. Gegen die tuberkulöse Natur der Erkrankung sprachen Berichte über Patienten, bei denen der Tuberkulin-Test negativ und eine tuberkulostatische Therapie unwirksam blieb, sowie die Assoziation mit anderen Infekten, wie zum Beispiel einer Virus-Hepatitis.

In Fällen, die keine Beziehung zur Tuberkulose erkennen lassen, wird häufig die Diagnose »noduläre Vaskulitis« gestellt. Dieser Begriff wurde 1945 von Montgomery für ein Krankheitsbild eingeführt, das heute von den meisten Autoren als identisch dem Erythema induratum angesehen wird. Der Begriff »noduläre Vaskulitis« hat den Vorteil, das er weniger präjudizierend ist und die Möglichkeit unterschiedlicher ätiologischer Faktoren zum Ausdruck bringt. Ebenso wie etwa das Erythema nodosum, das Erythema exsudativum multiforme und das Sweet-Syndrom, scheint das Erythema induratum Ausdruck einer besonderen Form der Immunreaktion zu sein, die sich – unabhängig vom auslösenden Allergen – in einem charakterischen klinisch-histopathologischen Bild niederschlägt. Pathogenetisch scheint beim Erythema induratum eine Immunkomplex-Vasculitis im Mittelpunkt zu stehen. Die Manifestation der Immunreaktion scheint durch individuelle Faktoren, wie zum Beispiel eine venöse Insuffizienz, begünstigt zu werden. Die Unterscheidung der verschiedenen Formen von Immunreaktionen ist wichtig, da trotz der fehlenden Spezifität Rückschlüsse auf das auslösende Agens möglich sind. Für die noduläre Vaskulitis ist neueren Untersuchungen zufolge eine Tuberkulose die bei weitem häufigste Ursache.

Auch im hier beschriebenen Fall lag der nodulären Vaskulitis eine Tuberkulose zugrunde. Zwar war die Anamnese negativ, der Tuberkulintest nach Mantoux (Verdünnung von 1:1000) führte jedoch zu einer ulzerierenden Reaktion. Unter Therapie mit Ethambutol, Isoniazid und Rifampicin heilten die Hautveränderungen innerhalb von sechs Monaten ab. Ein Jahr nach Beendigung der Therapie war die Patientin weiterhin erscheinungsfrei.

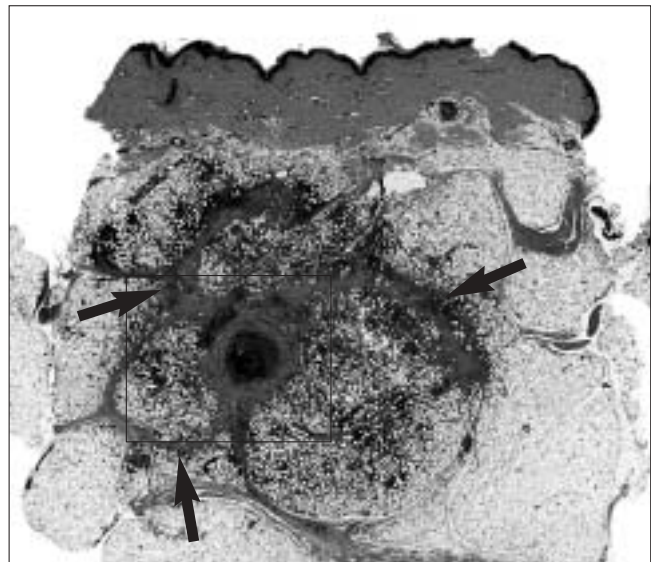
Literatur:

Rademaker M, Lowe DG, Munro DD. Erythema induratum (Bazin's disease). *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 740–745.

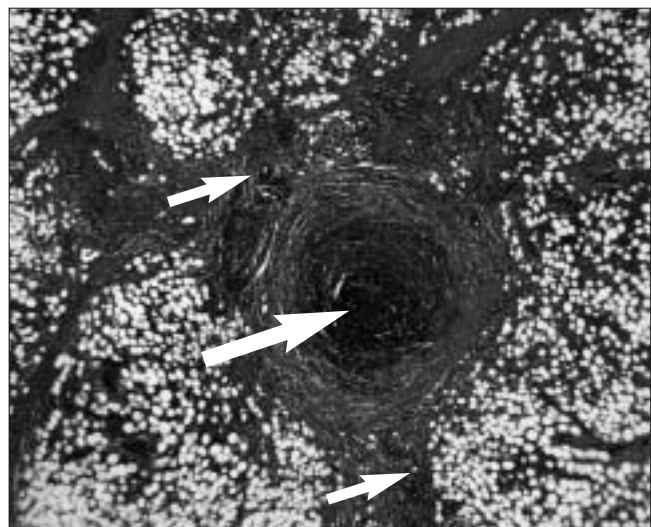
Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis. Definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 530–549.

Cardinali C, Gerlini G, Caproni M et al. Hepatitis C virus: a common triggering factor for both nodular vasculitis and Sjögren's syndrome? *Br J Dermatol* 2000; 142: 187–189.

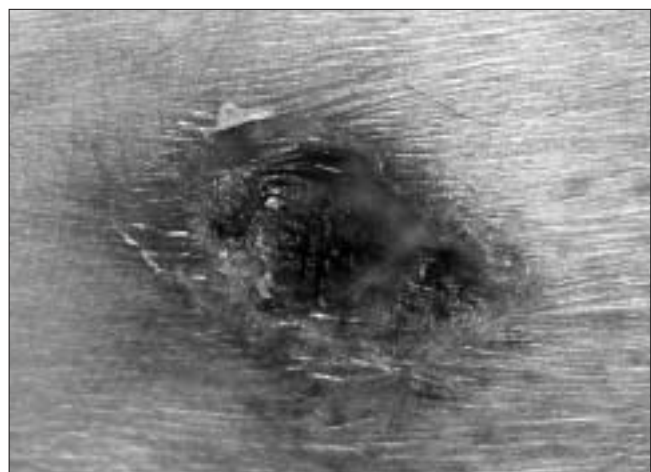
Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 325–361.



Vorwiegend lobuläre Pannikulitis, die auch mit einer Verbreiterung und entzündlichen Infiltration der Septen einhergeht (Pfeile). In einem Septum Anschnitt eines größeren, entzündlich infiltrierten Blutgefäßes mit okkludiertem Lumen.



Vaskulitis eines größeren Gefäßes, dessen Wand von Entzündungszellen infiltriert und dessen Lumen durch einen in Organisation befindlichen Thrombus verschlossen ist (großer Pfeil). Daneben weitere, kleinere entzündete Gefäße (kleine Pfeile). Dichte entzündliche Infiltration der Fettgewebsläppchen.



Ulzerierende Reaktion im Tuberkulintest nach Mantoux in der üblichen Verdünnung von 1:1000. Da schwere Testreaktionen bei Patienten mit Erythema induratum häufig sind, sollte der Test bei entsprechendem Verdacht zunächst mit einer stärker verdünnten Lösung (1:10.000) erfolgen.

Memories

Zellteilung – 150 Jahre

»Zellen vermehren sich durch Teilung.« Diese uns heute so selbstverständliche Erkenntnis war lange Zeit umstritten. Noch zu einem Zeitpunkt, als die Zelle längst als grundlegendes Bauelement aller pflanzlichen und tierischen Organismen erkannt war, gab es bezüglich der Neubildung von Zellen die unterschiedlichsten Spekulationen. Matthias Schleiden, der 1838 in seiner Schrift »Beiträge zur Phytogenese« die Lehre vom zellulären Aufbau der Pflanzen fest etablierte, glaubte, neue Zellen entstünden durch Kondensation von Materie innerhalb von »Mutterzellen«.

Ein Jahr nach der Entdeckung des Zellkerns durch den Engländer Robert Brown schrieb Schleiden dem Zellkern eine entscheidende Rolle bei der Neubildung von Zellen zu und bezeichnete ihn deshalb als »Cytoblasten« (Zellbildner). Die Neubildung von Zellen stellte sich Schleiden wie folgt vor:

»Sobald die Cytoblasten ihre völlige Größe erreicht haben, erhebt sich auf ihnen ein feines, durchsichtiges Bläschen, die junge Zelle, das auf den flachen Cytoblasten wie ein Uhrglas auf einer Uhr aufsitzt. ... Die Cytoblasten bilden sich frei innerhalb einer Zelle in einer Masse von Schleimkörnchen, und die jungen Zellen liegen ebenfalls frei in der Mutterzelle und nehmen, indem sie sich gegeneinander abplatten, eine polyedrische Form an. Später wird die Mutterzelle resorbiert.«

Für den Cytoblasten als Ausgangspunkt der Bildung neuer Zellen wurde, wie seit jeher, eine Entwicklung aus formloser Materie (»Blastem«) angenommen. Diese sollte sich zunächst zum Nucleolus und später zum Zellkern verdichten. Theodor Schwann, der in seiner Monographie »Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen« Schleidens Erkenntnisse 1839 auf die gesamte belebte Natur übertrug, schrieb dazu: »Der ganze Prozeß der Bildung einer Zelle beruht ... darauf, dass sich um ein

zuerst entstehendes kleines Körperchen (Kernkörperchen) zuerst eine Schicht (Kern), dann später um diese eine zweite Schicht (Zellensubstanz) niederschlägt. Die einzelnen Schichten wachsen durch Aufnahme neuer Moleküle zwischen die vorhandenen, ... und zwar findet dabei das Gesetz statt, dass die Ablagerung stärker im äußeren Teil jeder Schicht... erfolgt. Vermöge dieses Gesetzes kondensiert sich von jeder Schicht oft nur der äußere Teil zu einer Membran (Membran des Kerns und Membran der Zelle).«

Die Neubildung von Zellen konnte nach Schwann sowohl extrazellulär als auch innerhalb vorbestehender »Mutterzellen« erfolgen. Dem Phänomen der Zellteilung maß Schwann keine große Bedeutung bei, obwohl es schon damals bekannt war. Bereits im



Robert Remak (1815–1865)

Jahre 1832 hatte Dumortier die Vermehrung der Endzellen bei *Conferva aurea* durch Teilung beschrieben. 1835 erklärte der Tübinger Hugo von Mohl in seiner Dissertation »Über die Vermehrung der Pflanzenzellen durch Teilung,« die Endzellen (»Äste«) einer Pflanze würden durch »eine ins Innere der Zelle hineinragende Verengerung« von ihrer Mutterzelle getrennt. »Der auf die angegebene Weise von seiner Mutterzelle abgeschlossene Ast verlängert sich immer mehr, bis er eine sehr lange zylindrische Zelle darstellt. Diese theilt sich nun wieder auf eine ganz analoge Weise ... in zwei über einander

stehende Zellen. Von diesen vergrößert sich nun die Endzelle und theilt sich später ebenfalls...« 1837 wies auch Franz Julius Ferdinand Meyen auf die Vermehrung von Pflanzenzellen durch Teilung hin. Als wenig später Matthias Schleiden den Cytoblasten zum Ausgangspunkt der Zellneubildung erklärte, lehnte Meyen diese Theorie rundweg ab und betonte erneut, »dass die Vermehrung der Zellen durch Selbstteilung eine bei niederen und bei höheren Pflanzen sehr allgemein verbreitete Erscheinung ist. Wo sich aber die Zellen in dem vollkommenen Zellengewebe der höheren Pflanzen, wie der niederen nicht nur durch Teilung vermehren, da geschieht ihre Bildung nicht durch Zellenkerne oder durch sogenannte Cytoblasten, sondern die neuen Zellen bilden sich aus der kondensierten Schleimmasse im Innern

der älteren Zellen, und man kann sehen, dass sich die Schleimmasse zu einer Blase ausdehnt, deren Wand später erhärtet.»

Mit anderen Worten war bereits in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts die Zellteilung als Möglichkeit der Zellvermehrung erkannt worden, aber selbst die Verfechter dieser Hypothese sahen in der Teilung nur einen von mehreren Mechanismen. Zu den anderen damals diskutierten Möglichkeiten zählte die vom Botaniker Karl Wilhelm von Nägeli vertretene These einer freien Zellbildung um Inhaltsportionen der Zelle. Karl Reichert, der am Berliner anatomischen Institut unter Johannes Müller tätig war, beobachtete eine Furchung von Zellen, interpretierte diese aber als Zeichen der »Entschachtelung« ineinander verschachtelter präformierter Zellen. Die meisten Autoren schlossen sich der Meinung Schwanns an, nach der neue Zellen intra- oder extrazellulär aus formlosem Cytoblastem entstünden. Unter ihnen war Rudolf Virchow, der 1847 die folgenden Grundsätze formulierte: »1. Alle Organisation geschieht durch Differenzierung von formlosem Stoff, Blastem... 2. Alles Blastem tritt primär flüssig aus den Gefäßen aus, Exsudat... 3. Alle Organisation hebt mit der Zellenbildung an.«

Die Unterschiede in der Beurteilung der Neubildung von Zellen waren ganz wesentlich durch Unzulänglichkeiten der histologischen Technik und der damals verfügbaren Mikroskope bedingt. Das Auflösungsvermögen der Mikroskope lag bei etwa 1µm, die Beleuchtung war schlecht, und Färbemethoden standen nicht zur Verfügung. Die Untersuchung von Phänomenen an der Grenze der Erkennbarkeit führte zwangsläufig zu Täuschungen. Wichtiger als optische Täuschungen waren dabei logische Täuschungen, zum Beispiel die Fehlinterpretation von Fragmenten untergegangener Zellen als freie Zellkerne. Rudolf Virchow hob 1847 hervor, »dass die Zahl der optischen Täuschungen verhältnismäßig klein ist, und dass die Mehrzahl derselben nur logische Täuschungen, falsche Deutungen richtig gesehener Objekte sind.«

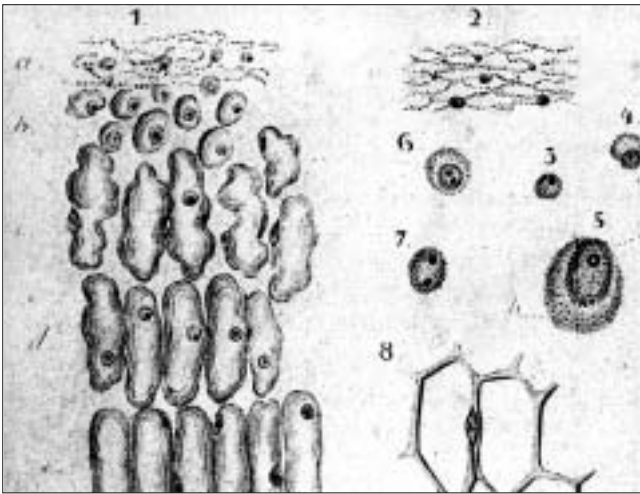
Um Täuschungen, gleichviel ob optisch oder logisch, zu vermeiden, bedurfte es angesichts der Schwierigkeit der Materie großer technischer Fähigkeiten in der Zubereitung von Präparaten, großer Sorgfalt und Ausdauer, um einmal gemachte Beobachtungen wieder und wieder zu überprüfen, und einer hohen Kritikfähigkeit in bezug auf eigene Vermutungen. Kaum ein anderer Naturforscher des 19. Jahrhunderts vereinigte diese Voraussetzungen in so hohem Maße auf sich wie Robert Remak. 1815 als Sohn eines jüdischen Kaufmanns in Posen geboren, ging Remak zum Studium der Medizin nach Berlin, wo er sich dem Leiter des Institutes für Anatomie und Physiologie, Johannes Müller, anschloss. Im Kreise der illustren Schüler Müllers, wie Theodor Schwann, Jacob Henle, Karl Reichert und Emil Du Bois-Reymond, blieb Remak ein Außenseiter, zum einen wegen sei-

nes Judentums und seiner wiederholt demonstrierten polnischen Identität, zum anderen wegen seiner wissenschaftlichen Erkenntnisse, die in vielen Fällen der etablierten Lehrmeinung entgegentraten. Schon in seiner Dissertation beschrieb Remak die Fasern des sympathischen Nervensystems, den Achsenzylinder der Nerven und die direkte Verbindung von Nervenfasern und Ganglienzellen – alles Beobachtungen, die anerkannten Wissenschaftlern entgangen waren, die anfangs energisch bestritten wurden und die, nachdem sie als korrekt erkannt worden waren, von anderen Forschern als eigene Entdeckungen vereinnahmt wurden. Nach seiner Promotion arbeitete Remak für einige Jahre als Forschungsassistent an der Klinik Johann Lukas Schönleins, wo er unter anderem den Erreger des Favus beschrieb, heute bekannt unter dem Namen Trichophyton Schönleinii. Darüberhinaus beschäftigte sich Remak mit embryologischen Studien, deren Ergebnisse er 1850–55 in seinem dreibändigen Werk »Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere« zusammenfasste. In diesem Klassiker in der Geschichte der Naturforschung beschrieb Remak nicht nur die drei Keimblätter des Embryos, sondern zeigte am Beispiel des Hühnchens und des Frosches die Entwicklung sämtlicher Organe aus diesen Keimblättern auf. In den folgenden Jahren wurde Remak zum Pionier der Galvanotherapie bei Nerven- und Muskelkrankheiten und wurde für seine Arbeiten auf diesem Gebiet erneut mit Kritik und Spott überhäuft.

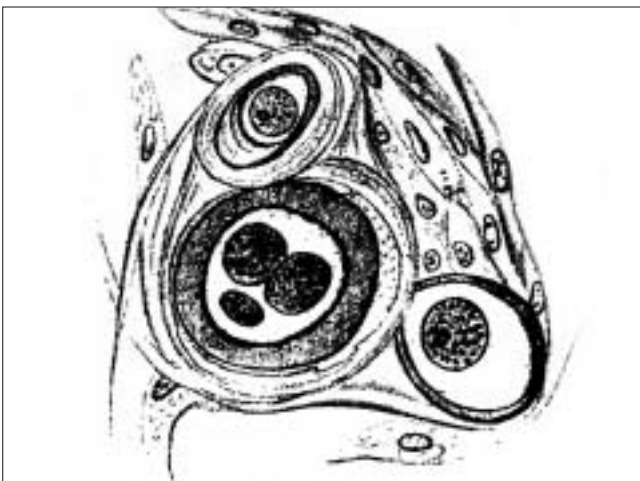
Da Remak es ablehnte, um äußerer Vorteile willen zum Christentum überzutreten, hatte er nie eigene Forschungsmöglichkeiten, sondern arbeitete im Labor von Johannes Müller, in der Klinik Johann Lukas Schönleins oder in seiner Privatwohnung. Seinen Lebensunterhalt verdiente er als praktischer Arzt. Bei der Vergabe von Lehrstühlen wurde Remak trotz seiner Leistungen stets übergangen. Im Jahre 1847 gelang es Remaks wichtigstem Förderer, Alexander von Humboldt, den preußischen König zu einem Sondererlass zu bewegen, der wider geltendes Recht Remaks Ernennung zum Privatdozenten ermöglichte. Remak war damit nach Nathan Jacob Friedlaender der zweite Jude an der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin. Der König forderte seine Minister auch auf, die nächste frei werdende Professur an einer preußischen Universität an Remak zu vergeben. Als aber im Jahre 1856 ein Nachfolger für Johannes Müller als Leiter des Pathologischen Institutes der Berliner Universität gesucht wurde, wurde der sechs Jahre jüngere und weniger renommierte Rudolf Virchow Remak vorgezogen. Drei Jahre später wurde Remak zum Ausserordentlichen Professor ernannt. Er starb 1865 während eines Urlaubs in Bad Kissingen im Alter von nur 50 Jahren.

Im Rahmen seiner embryologischen Forschung beschäftigte sich Remak intensiv mit der Frage der Zell-

vermehrung. 1841 demonstrierte er die Vermehrung der Blutzellen durch Teilung bei Embryonen von Vögeln und Säugetieren, wenig später die Teilung von Muskelzellen. 1851 stellte er bei der Untersuchung von Froschlarven fest, »dass sämtliche aus der Furchung hervorgehende Embryonalzellen sich bei ihrem Uebergange in die Gewebe durch Theilung vermehren,« und im folgenden Jahr war es so weit, dass er seine Erkenntnisse über die Zellvermehrung in geschlossener Form veröffentlichen konnte. Durch Remaks Artikel aus dem Jahre 1852, »Ueber extracellulare Entstehung thierischer Zellen und über Vermehrung derselben durch Theilung«, wurde die Lehre von der Zellteilung als Mechanismus der Zellvermehrung fest etabliert.

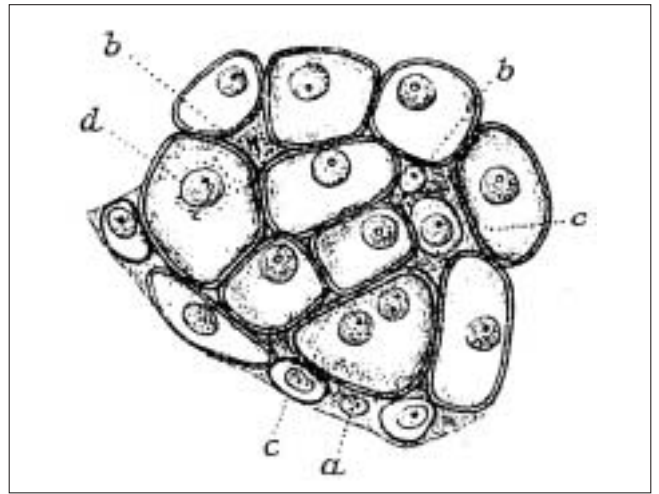


Darstellung der Zellvermehrung durch Matthias Schleiden 1838. Die Abbildung wurde wie folgt kommentiert: »Fig. 1... a Die innerste Bildungsmasse, bestehend aus Gummi mit eingemengten Schleimkörnchen und Cytoblasten. b Neuentstandene Zellen noch in destillirtem Wasser auflöslich. c-e Fernere Ausbildung der Zellen, die durch leichten Druck noch in eine formlose Gallertmasse verschmelzen, mit Ausnahme des Cytoblasten. Fig. 2. Der Bildungsstoff aus Fig. 1a stärker vergrössert, Gummi, Schleimkörnchen, die Kerne der Cytoblasten, und diese selbst. Fig. 3. Ein einzelner, noch freier Cytoblast, noch stärker vergrössert. Fig. 4. Ein Cytoblast mit der sich darauf bildenden Zelle. Fig. 5. Desgleichen, stärker vergrössert.«

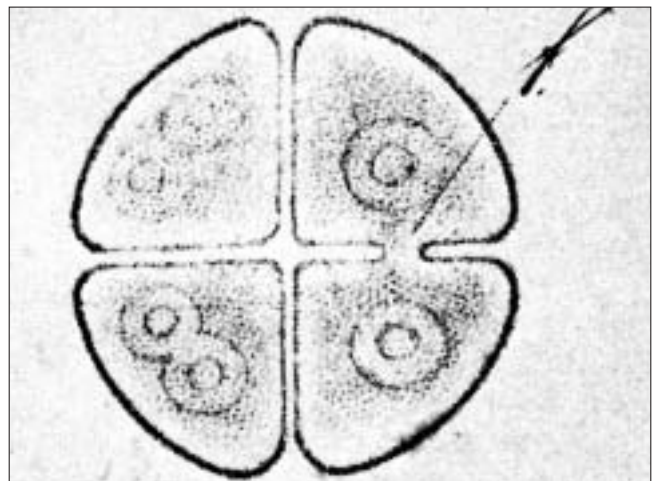


Darstellung der Zellvermehrung durch Rudolf Virchow 1851. Die Abbildung wurde wie folgt kommentiert: »Epidermoidal-Cancroid von der Lippe: 3 grosse Bruträume mit endogenen Bildungen und concentrischer Wand, von kernhaltigen, platten, auf dem Rande stehend streifig erscheinenden Epidermoidalzellen umlagert.«

Remak begann seinen Artikel mit einer Kritik der Schwann'schen Zell-Lehre. Er gab an, die von Schwann postulierten freien Kerne im Extrazellularräum nie gefunden zu haben, und erklärte: »Mir selbst war die extracellulare Entstehung thierischer Zellen, seit dem Bekanntwerden der Zellentheorie, ebenso unwahrscheinlich, wie die Generatio aequivoca der Organismen.« Remaks Beobachtungen der Zellvermehrung begannen in den frühen Furchungsstadien der Eizelle. »An der unteren weissen Hälfte des unverletzten Eies lässt sich auf den letzten Furchungsstufen mit Hilfe einer Lupe beobachten, wie der helle Fleck, der den Kern bildet ..., sich in zwei Flecke theilt, wie diese auseinanderrücken und wie dann die Furchungszelle sich so furcht, dass jede



Darstellung der Zellvermehrung durch Theodor Schwann 1839. Die Abbildung wurde wie folgt kommentiert: »Die Knorpelzellen liegen... vollständig eingebettet in dieser Interzellulärsubstanz, welche ihr Cytoblastem ist. In diesem Cytoblastem, nicht in... den schon vorhandenen Zellen, entstehen nun auch die neuen Zellen... Man sieht nämlich theils bloße Zellenkerne, die etwas kleiner sind als die Kerne der erwachsenen Zellen a und b, theils Kerne, die dicht von einer Zelle umgeben sind c c, kurz alle Übergangsstufen von bloßen Zellenkernen und mit kleinen Zellen umgebenen Kernen bis zu den erwachsenen Zellen, so dass also hier die Entwicklung wie bei den meisten Zellen geschieht, und der Kern der wirkliche Cytoblast derselben ist.«



Darstellung der Zellteilung durch Robert Remak 1855. Die Abbildung zeigt Zellteilungen in einem frühen Furchungsstadium des Eies von *Rana esculenta*. Bei f ist »die Abschnürung der Scheidewände noch nicht beendet.« Remaks früherer Artikel über die Zellteilung aus dem Jahre 1852 enthielt keine Abbildungen.

Hälfte mit einem hellen Fleck (Kern) versehen ist. ... Nach dem Ablaufe der Furchung eröffnen die aus derselben hervorgegangenen Zellen ihre der Bildung des Embryo zugewendete Thätigkeit damit, dass sie sich in drei Schichten (eine sensorielle, eine motorische und eine trophische) sondern und innerhalb dieser Schichten durch fortschreitende Theilung sich zur Bildung der den Geweben als Grundlage dienenden Zellen anschicken.«

Remak übertrug die in den frühen Entwicklungsstadien des Organismus gemachten Beobachtungen bereits in dieser Arbeit auf die Pathologie des Menschen. Er äußerte die Vermutung, »dass die pathologischen Gewebe ebenso wenig wie die normalen in einem extracellularen Cytoblastem sich bilden, sondern Abkömmlinge oder Erzeugnisse normaler Gewebe des Organismus sind.« Diese uns heute selbstverständlich erscheinende These stand im Gegensatz zur damals vorherrschenden Ansicht einer Geschwulstentstehung durch Organisation »amorpher Blasteme«, wie sie vor allem vom Wiener Pathologen Karl Rokitansky und von Rudolf Virchow vertreten wurde. Im Jahre 1854 konnte Remak seine Vermutungen durch Untersuchung zweier Hautkarzinome bestätigen: »Ueberall finde ich die Kerne in Zellen eingeschlossen, und überall begegnen mir Erscheinungen, welche eine Vermehrung der Zellen durch Theilung nach dem von mir für die normalen Gewebe ermittelten Modus andeuten ... Ich glaube daher, ... dass es sich bei den krankhaften Geschwülsten nicht um eine Neubildung von Geweben, sondern um eine Umbildung normaler Gewebe handelt, mit Erzeugung von Bestandtheilen, welche den normalen in Form und Mischung entweder ähnlich (homolog) bleiben, oder durch fortschreitende Entartung sich in Form und Mischung von den erzeugenden Geweben entfernen (heterologe Gewebe).«

Robert Remak war nicht der einzige, der schon früh die Bedeutung der Zellteilung erkannte. Zum Beispiel beschrieb 1846 Karl Ernst von Bär sehr anschaulich Zellteilungen beim Ei des Seeigels: »Nach einiger Zeit der Ruhe verlängert sich ziemlich rasch dieser bis dahin kugelförmige Kern, indem er gleichsam nach beiden Seiten aussproßt; beide Enden schwellen an, die Mitte aber verdünnt sich und theilt sich bald völlig, so dass zwei kometenförmige Kerne mit ihren Schwänzen gegen einander liegen. Sehr rasch ziehen sich dann die schwanzförmigen Anhänge auf die kugeligen oder blasigen Massen zurück, und man hat zwei Kerne. ... Schon vor der Theilung hatte der ursprüngliche Kern an Masse zugenommen; während der Theilung geschieht es noch mehr, so dass jeder einzelne der beiden neuen Kerne ziemlich die Größe des ursprünglichen hat. ... Erst nachdem beide neuen Kerne einige Zeit neben einander bestanden haben und mehr auseinander gewichen sind, erkennt man eine Einschnürung im Dotter, wo-

durch dieser in zwei an einander haftende Hälften zerfällt, und jeder Kern nun seine Umhüllung an Dottersubstanz hat. ... Mit großer Präzision sieht man in den späteren Theilungen, welche von einer geringeren Schicht Dottersubstanz umgeben sind, dass bei der Theilung der Kerne nicht etwa neue Zellen in einer Mutterzelle sich bilden.« Nach Mitteilung seiner Beobachtungen äusserte von Bär die Vermutung, »dass auch die bleibenden Gewebtheile durch ganz ähnliche Theilungen aus den ursprünglichen hervorgehen,« wobei er sich ausdrücklich auf die Arbeiten von Robert Remak bezog.

Obwohl also das Konzept der Zellteilung schon in den 40er Jahren vereinzelt propagiert wurde, war es erst Remaks Arbeit aus dem Jahre 1852, die ihm zum Durchbruch verhalf. Im Laufe weniger Jahre schwenkten Kritiker des Konzeptes auf die neue Lehre um. Rudolf Virchow zum Beispiel erklärte 1851, er müsse seine Angabe, dass sich »im Innern einer vorhandenen Zelle neue Zellen – Mutter- und Tochterzellen« entwickelten, »noch jetzt in ihrer ganzen Ausdehnung aufrecht erhalten.« So komme die Massenzunahme bei Tumoren »hauptsächlich durch die Entwicklung zahlreicher Bruträume in einer Mutterzelle« zustande, eine These, die Virchow durch Zeichnungen von Kernen in Bruträumen zu belegen suchte. Auch in seinem programmatischen Artikel zur »Cellular-Pathologie«, in dem Virchow 1855 den berühmten Ausspruch »Omnis cellula a cellula« prägte, war von der Zellteilung noch keine Rede. Drei Jahre später aber war auch Virchow überzeugt: in seinem Buch »Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre« beschrieb er die Teilung von Kernkörperchen und Kernen und erklärte, »dass schon nach der ersten Kerntheilung die Zellen selbst der Theilung verfallen und dass nach einiger Zeit zwei, dicht nebeneinander liegende, durch eine mehr oder weniger gerade Scheidewand getrennte, je mit einem besonderen Kern versehene Zellen gefunden werden. ... Das ist der natürliche regelmässige Modus der wirklichen Vermehrung der Elemente.« Remaks Vorarbeiten auf diesem Gebiet wurden von Virchow mit keinem Wort erwähnt.

Dass Virchow sich scheute, Remaks wissenschaftliche Priorität in bezug auf die Zellteilung und die Zellularpathologie einzugestehen, lag auch an der besonderen Konkurrenz zwischen beiden Forschern. Zweimal – zunächst 1846, als an der Berliner Universität ein neuer Leiter der Prosektur gesucht wurde, und dann 1856, als es um den Lehrstuhl für Pathologische Anatomie ging – waren Remak und Virchow die aussichtsreichsten Bewerber. Dass Virchow zweimal den Zuschlag erhielt, lag nicht nur an Remaks Judentum, sondern auch an Virchows politischem Geschick. Virchow, der später jahrzehntelang als Abgeordneter dem deutschen Reichstag angehörte, verstand es, sich

ins rechte Licht zu setzen und Kontakte zu einflussreichen Personen auszunutzen. Ein zur Unzeit gemachter Hinweis auf Remaks wissenschaftliche Verdienste konnte Virchows Karriere nicht förderlich sein. Nichts macht die Unterschiede zwischen Rudolf Virchow und Robert Remak deutlicher als ein Vergleich ihrer Arbeiten zur Zellulärpathologie. Während Robert Remak im 1854 erschienenen Artikel »Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der krebs-

haften Geschwülste« seine mikroskopischen Befunde präzise und nüchtern schilderte, enthielt Virchows ein Jahr später publizierter Artikel zur »Cellular-Pathologie« kaum neue Beobachtungen, sondern glich einer politischen Grundsatzrede, die er in ähnlicher Form auch im Reichstag hätte halten können. Und so kommt es, dass Remak heute weitestgehend vergessen ist, während Rudolf Virchow als Vater der modernen Pathologie weltweit Anerkennung findet.

Das ist es !

Lupus erythematosus profundus

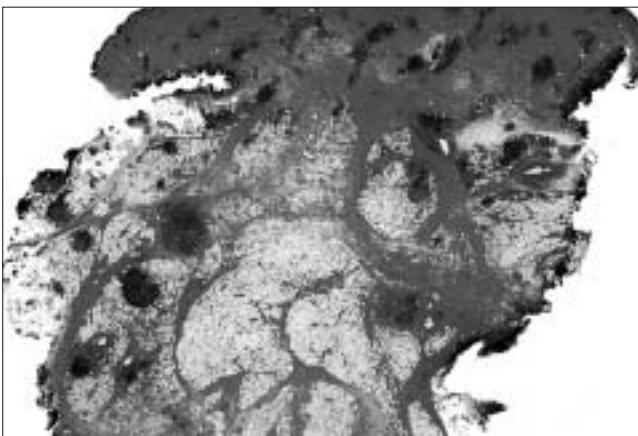
Es handelt sich um einen Lupus erythematosus profundus. Diese Diagnose ist bereits anhand des klinischen Bildes mit großer Sicherheit zu stellen. Die unscharfe Begrenzung des Erythems am Unterschenkel deutet auf eine tief gelegene Entzündung und damit auf eine Pannikulitis hin. Die starke entzündliche Rötung spricht für einen akuten Prozess. Die häufigste akute Pannikulitis ist das Erythema nodosum. Gegen diese Diagnose sprechen jedoch das kleine Ulcus im Zentrum des Erythems sowie die tief eingesunkene Narbe an der Streckseite des Unterschenkels.

Das klinische Bild zeigt also das akute Rezidiv einer chronischen Pannikulitis, die zur Ulzeration neigt und mit tief eingesunkenen Narben abheilt. Ulzerierende und narbig abheilende Pannikulitiden kommen bei verschiedenen Krankheiten vor, zum Beispiel bei der nodulären Vaskulitis und bei der Panarteriitis nodosa. Die noduläre Vaskulitis betrifft jedoch vornehmlich die Waden und führt im Falle der Ulzeration meist zu flächenhafteren, weniger tief reichenden Defekten, die nicht mit ausgestanzt wirkenden Narben abheilen. Die Panarteriitis nodosa kann zu ausgestanzt wirkenden Ulcera und Narben führen, ist jedoch in der Regel ein sehr umschriebener Prozess, gegen den im

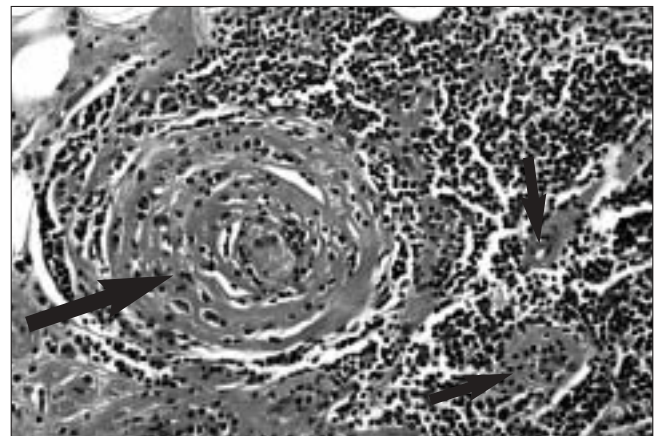


links: Lupus erythematosus profundus: Aufnahme des anderen Beines der auf Seite 2 gezeigten Patientin mit tiefen, ausgestanzt wirkenden Ulcera und mehreren kleinen, tief eingesunkenen Narben. Die Ulcera standen miteinander in Verbindung.
rechts: Lupus erythematosus profundus: unter systemischer Therapie mit Hydroxychloroquin und Prednisolon und einer phasenadaptierten Wundbehandlung heilten die Ulcera innerhalb von fünf Wochen ab, tief eingesunkene Narben hinterlassend.

vorliegenden Fall die Ausdehnung der entzündlichen Rötung spricht. Das Nebeneinander eines ausgedehnten, unscharf begrenzten entzündlichen Erythems und einer tief eingesunkenen Narbe ist charakteristisch für den Lupus erythematosus profundus.

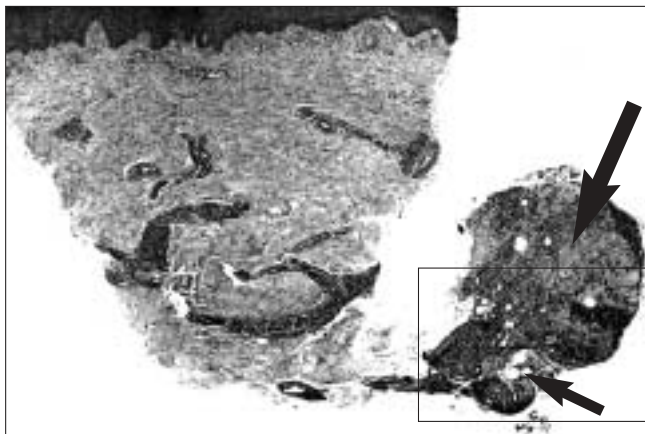


Lupus erythematosus profundus: das für den Lupus erythematosus typische dichte perivaskuläre Lymphozyteninfiltrat findet sich nicht nur in der Dermis, sondern auch in den Läppchen der Subcutis. Die Septen sind nur wenig betroffen. Es handelt sich um eine vorwiegend lobuläre Pannikulitis, die sich anhand dieses großen Biopsates gut beurteilen lässt.

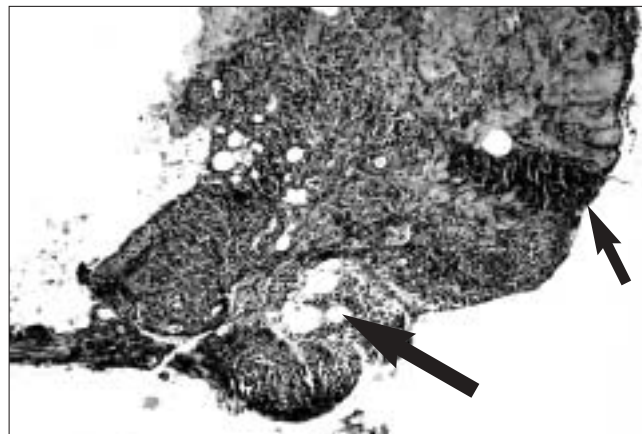


Lupus erythematosus profundus: Entzündungsinfiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen. Die Wände mittelgroßer (großer Pfeil) und kleiner (kleine Pfeile) Blutgefäße weisen Fibriniederschläge und eine Infiltration durch Lymphozyten auf. Diese lymphozytäre Vaskulitis trägt zu Fettgewebnekrosen bei, die für die klinisch typischen tiefen Ulcera verantwortlich sind.

Bilderbuch der Biopsie



Hautbiopsie, die unter der klinischen Verdachtsdiagnose eines Erythema nodosum eingesandt wurde. Durch die 4-mm-Stanzbiopsie wurde nur ein winziger Fettgewebsanteil erfasst, der entzündlich infiltriert ist (kleiner Pfeil). Ob es sich beim angrenzenden Bindegewebe (großer Pfeil) um Anteile der Dermis oder ein Septum der Subcutis handelt, ist nicht beurteilbar.



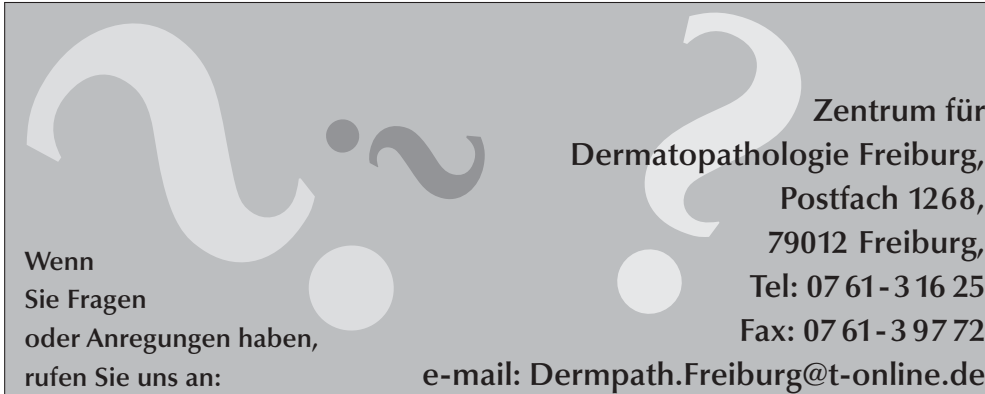
Eine Pannikulitis ist erkennbar (großer Pfeil), kann jedoch nicht näher eingeordnet werden, da das Biopsat weder eine Beurteilung der Verteilung des Infiltrates (vorwiegend lobulär oder septal) noch den Ausschluss einer Vaskulitis zulässt. Weiter erschwert wird die Beurteilung durch Quetschartefakte (kleiner Pfeil), die wahrscheinlich bei der Abtrennung des Biopsates an der Basis entstanden sind.

»Klinische Diagnose: Pannikulitis.« Unter keiner anderen Fragestellung werden häufiger Biopsien vorgenommen, die keine Beurteilung zulassen. Der Grund liegt darin, dass die histopathologische Diagnose von Pannikulitiden vor allem auf zwei Säulen ruht: der Verteilung des Entzündungsinfiltrates und dem Vorhandensein oder Fehlen einer Vaskulitis. Um zu beurteilen, ob die Entzündung schwerpunktmäßig die Septen oder die Läppchen des Fettgewebes betrifft, sollten durch die Biopsie mehrere Septen und Läppchen erfasst sein. Dies ist nur bei großen Biopsien der Fall. Auch für den Nachweis einer Vaskulitis ist häufig eine große Biopsie erforderlich. Ideal sind spindelförmige Exzisionen mit dem Skalpell, wobei darauf zu achten ist, dass das Skalpell bei der Schnittführung nicht nach innen, sondern nach außen gekippt wird, um einen großen Fettgewebsanteil zu erhalten. Alternativ sind auch Stanzbiopsien möglich. Der Durchmesser der Stanze sollte dann aber zumindest 6 mm betragen.

Theorie und Wirklichkeit von Fettgewebsbiopsien klaffen jedoch weit auseinander. In der Praxis werden meistens Stanzen verwendet, deren Durchmes-

ser 4 mm oder weniger beträgt. Bei solchen Biopsien entscheidet der Zufall, ob diagnostisch wegweisende Befunde erfasst werden oder nicht, und selbst im günstigsten Fall bleibt die histopathologische Diagnose unsicher, weil nie mehr als ein oder zwei Läppchen oder Septen beurteilt werden können. In weniger günstigen Fällen liegen nur winzige oder gar keine Fettgewebsanteile vor. Dies kann drei Gründe haben: entweder (1) reichte die Biopsie nur bis in die untere Dermis oder (2) ein durch die Biopsie erfasster Fettgewebsanteil blieb in der Stanze stecken oder (3) das Fettgewebe zerfiel während des Transportes oder der anschließenden Aufbereitung. Bei kleinen Biopsaten ist dies nicht selten, weil die Fettgewebsläppchen, die ohnehin zart und zudem häufig durch Nekrosen geschädigt sind, nicht mehr ausreichend durch bindegewebige Septen stabilisiert werden. Ein weiteres Problem kleiner Biopsate sind Quetschartefakte, die bei der Abtrennung des Gewebes an der Basis leicht zustande kommen und für die die zarten Fettzellen besonders anfällig sind.

Aus all diesen Gründen sind 4-mm-Stanzbiopsien, die für Erkrankungen der Dermis ausreichend sind, für die Abklärung von Pannikulitiden ungeeignet. Bei Erkrankungen des Fettgewebes sollten Biopsien möglichst in Form einer Spindelexzision mit dem Skalpell erfolgen. Die resultierenden Narben sind nur unwesentlich größer und leichter in Kauf zu nehmen als eine Biopsie, die ohne Ergebnis bleibt.



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

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

Klinische Befunde

– histopathologisch erläutert

Die Panarteriitis nodosa ist, wie schon aus dem Namen hervorgeht, eine entzündliche Krankheit, die vor allem Arterien betrifft. Im Hautbereich gilt dies in erster Linie für mittelgroße Arterien des unteren Stratum reticulare oder der oberen Subcutis, deren Lumina von Thromben okkludiert werden und deren Wände eine Infiltration durch neutrophile Granulozyten und andere Entzündungszellen, Ablagerungen von Fibrin und Nekrosen aufweisen. Die Intensität dieser Veränderungen bestimmt das klinische Bild. Die häufigste klinische Manifestation der Panarteriitis nodosa ist die Livedo racemosa, gekennzeichnet durch weißliche Zonen im Zentrum als Ausdruck der Gefäßokklusion sowie bizarr konfigurierte livide Verfärbungen infolge einer Stase sauerstoffarmen Blutes im Randbereich.

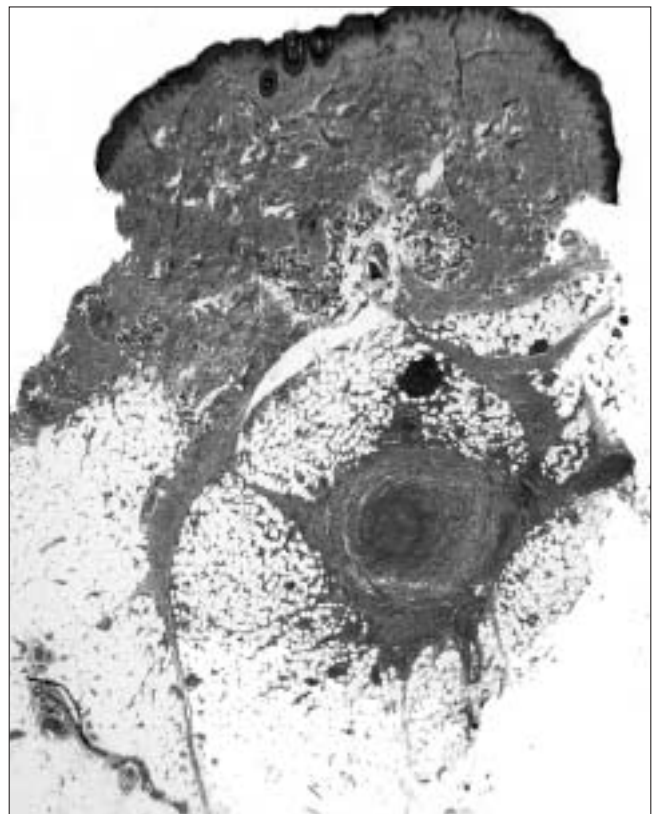
Ist das Entzündungsinfiltrat stärker ausgeprägt, entwickeln sich tastbare Knoten. Die Knoten neigen zur Ulzeration, da die von den betroffenen Arterien versorgten Hautbereiche wegen der Gefäßokklusion oft unzureichend durchblutet werden. Sowohl die Ulcera als auch die Knoten sind in der Regel klein und scharf begrenzt. Die Ursache ist darin zu sehen, dass die Entzündung im wesentlichen auf die betroffenen

Gefäße beschränkt ist und nur geringgradig auf das angrenzende Gewebe übergreift. Daher geht die Panarteriitis nodosa – im Unterschied zu anderen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Erythema induratum und dem Lupus erythematosus profundus, fast nie mit Plaques einher. Wegen der Fokussierung der Entzündung auf tief gelegene Arterien reichen die Ulcera bei der Panarteriitis nodosa oft recht tief und erscheinen wie ausgestanzt. Größere, flache Ulcera sind selten.

Da die Panarteriitis nodosa vor allem mittelgroße Arterien mit muskulärer Gefäßwand betrifft, sind Hämorrhagien in der Regel geringer ausgeprägt als bei Entzündungen kleinerer Gefäße, deren Wände für Erythrozyten leichter durchgänglich sind. Dementsprechend finden sich nur wenige Siderophagen, die zudem tief lokalisiert sind. Eine bräunliche Verfärbung der Haut, wie sie bei anderen chronischen Vasculitiden beobachtet wird, ist daher bei der Panarteriitis nodosa meist nur gering ausgeprägt. Umgekehrt kommt es in schweren Fällen mit kompletten Gefäßverschlüssen und völliger Zerstörung der Gefäßwand zu massiven Hämorrhagien, die sich als Gangrän manifestieren.



Panarteriitis nodosa cutanea benigna: Beide Unterschenkel zeigen die bizarr konfigurierten, »blitzfigurartigen« lividen Verfärbungen der Livedo racemosa. Hinzu kommen kleine subkutane Knoten. Am linken Unterschenkel sind drei dieser Knoten ulzeriert (Pfeile).



Panarteriitis nodosa cutanea benigna: Vaskulitis einer mittelgroßen Arterie in der oberen Subcutis – die Media wird durch Entzündungszellen infiltriert, das Lumen ist durch einen Thrombus verschlossen. Die Entzündung greift nur geringgradig auf das angrenzende Fettgewebe über.

Für Sie referiert

Das Erythema nodosum ist ein charakteristisches klinisch-histopathologisches Reaktionsmuster, das bei vielen verschiedenen Krankheiten auftreten kann. Abgegrenzt werden muss dieses Reaktionsmuster von anderen, ähnlichen Veränderungen, denen größere Spezifität zukommt. Hierzu zählen zum Beispiel **Erythema-nodosum-ähnliche Veränderungen beim Morbus Behçet**. An der University of California in San Francisco wurden elf dieser Fälle mit neun Fällen eines klassischen Erythema nodosum verglichen. Der wesentliche Unterschied war das Fehlen einer Vaskulitis beim Erythema nodosum, während bei Erythema-nodosum-ähnlichen Veränderungen des Morbus Behçet in den meisten Fällen Vaskulitis-Zeichen nachweisbar waren. Erythema-nodosum-ähnliche Veränderungen des Morbus Behçet gingen darüber hinaus meist mit einer vorwiegend lobulären Pannikulitis einher, während sich die Entzün-

dung beim klassischen Erythema nodosum überwiegend in den Septen abspielt. Die histopathologischen Befunde sprechen für eine unterschiedliche Pathogenese dieser klinisch ähnlichen Veränderungen (Kim B, LeBoit PE, Am J Dermatopathol 2001; 22: 379–390).

Der polarisationsoptische Nachweis von Fremdkörpern wird vielfach zur Abgrenzung sarkoider Fremdkörpergranulome von der authentischen Sarkoidose herangezogen. Die Aussagekraft der Untersuchung ist jedoch fragwürdig, da sich zum Beispiel bei der Narben-Sarkoidose regelmäßig Fremdkörper nachweisen lassen. In einer Studie der Mayo-Clinic in Rochester wurden nun **in 12 von 50 Hautbiopsaten von Patienten mit systemischer Sarkoidose doppelbrechende Fremdkörper nachgewiesen**. Auch in zwei von vier extrakutanen Biopsaten waren Fremdkörper nachweisbar. Das Fremdkörpermaterial bestand nach spektroskopischen Untersuchungen überwiegend aus Calcium, Phosphor, Silikon und Aluminium. Die Fremdkörper scheinen bei Patienten mit Sarkoidose die Entwicklung von Granulomen zu stimulieren (Kim YC et al., Am J Dermatopathol 2001; 22: 408–412).

Die wichtigste klinische Differenzialdiagnose von Pernionen sind akrale Läsionen eines Lupus erythematosus. Sowohl Pernionen als auch der sog. Chilblain-Lupus gehen mit lividen Papeln und Knoten einher, die meist an den Streckseiten der Finger lokalisiert sind. Auch die biopsische Klärung dieser Differenzialdiagnose ist schwierig, da beide Krankheiten durch ein oberflächliches und tiefes perivaskuläres Infiltrat gekennzeichnet sind, das fast ausschließlich aus Lymphozyten besteht. In einer Studie der Universitäts-Hautklinik Straßburg wurden 17 Perniones-Fälle mit 10 digitalen LE-Läsionen verglichen. Einige charakteristische Merkmale des LE waren auch bei Perniones so häufig, dass sie keine Differenzierung erlaubten, zum Beispiel nekrotische Keratinozyten (70% beim LE vs. 53% bei Perniones) und leichte vakuoläre Veränderungen an der Junktion (20% beim LE vs. 29% bei Perniones). Die größte Bedeutung für die Differenzialdiagnose hatten eine Akzentuierung des Entzündungsinfiltrates um ekkrine Drüsen (0% beim LE vs. 76% bei Perniones), eine Spongiose (0% beim LE vs. 58% bei Perniones), massive vakuoläre

Biopsy Punch

Steriles Einmalinstrument zur präzisen und schonenden Hautbiopsie

- Extrem scharfe Edelstahlscneider
- Ergonomischer Griff
- Erstattungsfähig als Sprechstundenbedarf
- Spitzenqualität aus Offenbach

Zusätzliche Größe: 2,5 mm

Information und Direktbestellung bei:
Stiefel Laboratorium GmbH, Mülheimer Straße 231, 63075 Offenbach am Main
 Service Telefon: 069/984042-0 - Service Fax: 069/984042-50

MF-02-96-21

Veränderungen an der Junktion (60% beim LE vs. 6% bei Perniones) und ein Ödem in der Dermis (20% beim LE vs. 70% bei Perniones). Typisch für Perniones war auch eine hohe Zahl nekrotische Keratinozyten bei nur gering ausgeprägten vakuolären Veränderungen. Auf der Basis dieser Befunde ist nach Meinung der Autoren eine histopathologische **Unterscheidung von Pernionen und Chilblain-Lupus** in der Regel möglich (Cribier B et al., J Am Acad Dermatol 2001; 45: 924–929).

Viele morphologisch definierte Hautveränderungen haben unterschiedliche Ursachen, die über eine gemeinsame immunologische Reaktion das charakteristische klinische und histopathologische Erscheinungsbild hervorrufen. Zu diesen typischen Reaktionsmustern zählen z. B. das Erythema nodosum, das Erythema exsudativum multiforme und das Sweet-Syndrom. In einer Studie aus Arizona wurde bei 5 Patienten mit Coccidioidomykose ein weiteres Reaktionsmuster beschrieben, das klinisch mit Sweet-Syndrom-ähnlichen Läsionen einhergeht, histopathologisch jedoch durch eine granulomatöse Dermatitis mit eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie Leukozytoklasie gekennzeichnet ist. Das histopathologische Bild war dem des Granuloma anulare sehr ähnlich. In den Biopsaten war kein Pilzmaterial nachweisbar, und auch Kulturen blieben negativ. Die Autoren führten die Veränderungen auf zirkulierende Immunkomplexe oder auf eine von den Infektionsherden ausgehende Antigen-Streuung

zurück. Zu dieser Annahme passt, dass analoge Befunde einer **Granuloma-anuläre-ähnlichen Dermatitis bei verschiedenen infektiösen Krankheiten** beschrieben wurden, zum Beispiel bei Infektionen durch Borrelien, Hepatitis-C-Viren, Mycoplasma pneumoniae und beim Herpes zoster. Im Falle eines ungewöhnlichen klinischen Befundes sollte die histopathologische Diagnose eines Granuloma anulare daher hinterfragt werden. In solchen Fällen sollte der Nachweis von neutrophilen Granulozyten mit Leukozytoklasie Anlass geben, nach einer infektiösen Grundkrankheit zu fahnden (DiCaudo DJ, Connolly SM, J Am Acad Dermatol 2001; 45: 840–845).

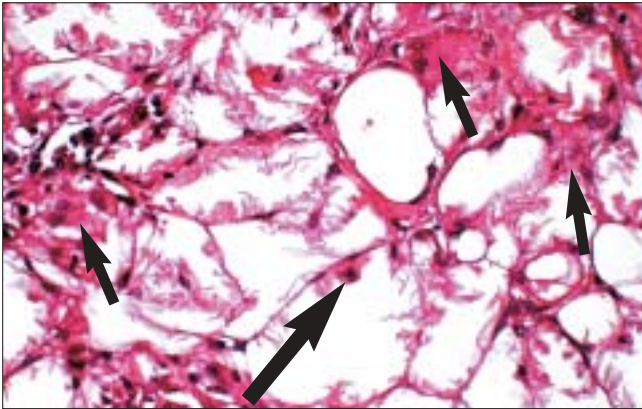
Ausgehend von der zufälligen Beobachtung eines Patienten, bei dem sich unter externer Therapie mit Tacrolimus ein Keloid zurückbildete, untersuchte eine Arbeitsgruppe aus Atlanta Keloide und gewöhnliche Narben auf die Expression des gli-1-Proteins, eines Onkogens, das für die Proliferation von Basalzellkarzinomen und anderen Tumoren wichtig zu sein scheint. Begründet wurde die Studie damit, dass Rapamycin, eine dem Tacrolimus eng verwandte Substanz, die Signaltransduktion des gli-1-Onkogens hemmt. Tatsächlich fanden die Autoren bei Keloiden eine im Vergleich zu gewöhnlichen Narben stark erhöhte Expression von gli-1. Dieser Befund stützte die Ausgangshypothese, dass ein **Therapieversuch mit Tacrolimus bei Keloiden erfolgversprechend** sei (Kim A et al., J Am Acad Dermatol 2001; 45: 707–711).

Dermatologie – einmal anders

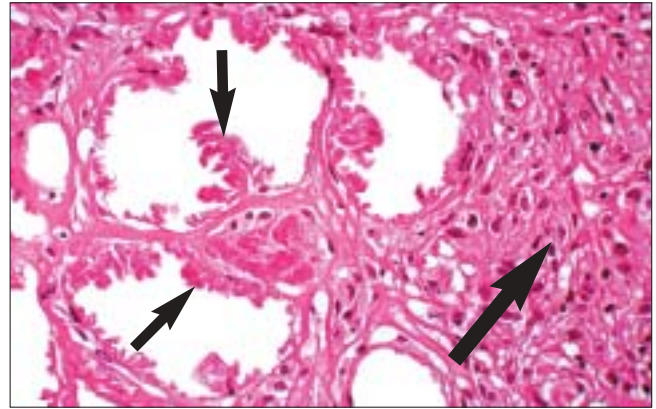
Auf Sand gebaut: die »membranöse Lipodystrophie«

Krankheit oder Reaktionsmuster, Diagnose oder unspezifischer Befund – für viele Begriffe in der Dermatologie ist diese Einordnung umstritten. Der Grund liegt darin, dass letztlich alle Hautveränderungen Reaktionsmuster sind, die dem eigentlichen Krankheitsprozess nicht entsprechen, sondern sich von ihm ableiten. Bei einigen Hautveränderungen ist die Ableitung so charakteristisch, dass Reaktionsmuster und zugrunde liegende Krankheit gleichgesetzt werden können, wie zum Beispiel bei den gruppierten Bläschen des Herpes labialis als Folge einer Infektion durch Herpes-simplex-Viren. Andere Hautveränderungen lassen nur bedingt Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Prozess zu, wie zum Beispiel das Erythema induratum, das durch verschiedene Krankheiten hervorgerufen werden kann. Bei der Erstbeschreibung solcher Veränderungen wird nicht selten von einer Spezifität ausgegangen, die sich im weiteren Verlauf nicht bestätigen lässt. So kommt es, dass der gleiche Begriff teils als Diagnose und teils als unspezifische Befundbeschreibung Verwendung findet.

Für einige Begriffe der Dermatohistopathologie gilt dies in besonderem Maße. Zum Beispiel wurde die epidermolytische Hyperkeratose zunächst als histopathologisches Substrat der bullösen kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie beschrieben und galt für diese als so spezifisch, dass beide Begriffe synonym verwendet wurden. Als die Veränderungen der epidermolytischen Hyperkeratose später in vielen anderen Läsionen beobachtet wurden, zum Beispiel in Zysten und seborrhoischen Keratosen, führte dies natürlich zur Verwirrung. Auch die folliculäre Muzinose, die durch Ansammlungen von Muzin in Follikelinfundibula gekennzeichnet ist, galt ursprünglich als spezifisch für die Alopecia mucinosa, wurde später jedoch bei zahlreichen anderen Krankheiten, wie dem Lichen planus, dem Lichen striatus, dem Lupus erythematosus und Insektenstichreaktionen, beobachtet. Dennoch werden die Begriffe »Alopecia mucinosa« und »folliculäre Muzinose« in einigen aktuellen Lehrbüchern noch immer synonym verwendet.



Pseudomembranöse Fettnekrose: durch Nekrosen von Adipozyten sind »Fett-Pseudozysten« entstanden, ausgekleidet von faserig erscheinendem eosinophilem Material, das fokal Zellkerne enthält (großer Pfeil). Zwischen den Fett-Pseudozysten finden sich Histiocyten (kleine Pfeile).



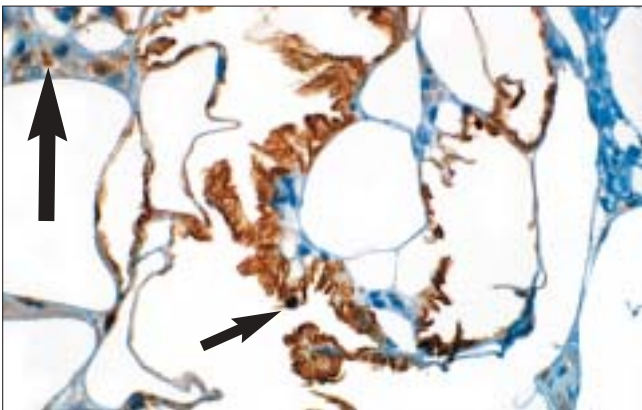
Pseudomembranöse Fettnekrose: etwas späteres Stadium mit größeren Fett-Pseudozysten. Das die Pseudozysten auskleidende homogene eosinophile Material erinnert an Membranen (kleine Pfeile). Am rechten Bildrand zahlreiche Histiocyten mit schaumigem Zytoplasma (großer Pfeil).

Die Liste der Beispiele ließe sich beliebig fortsetzen. Zu den neueren, weniger bekannten »pseudo-spezifischen« Veränderungen zählt die »membranöse Lipodystrophie«. Sie ist gekennzeichnet durch Hohlräume im Fettgewebe, die von einem schmalen, zackig begrenzten Ring aus amorphem eosinophilem Material ausgekleidet werden. Erstmals beschrieben wurde dieser Befund bei einer seltenen, genetisch bedingten Systemkrankheit, die heute auch als Morbus Nasu-Hakola bezeichnet wird und mit einer zystischen Knochen- und Fettgewebsdegeneration sowie diversen neuropsychiatrischen Symptomen als Folge einer progressiven Leukodystrophie des Gehirns einhergeht. Der histopathologische Befund der »membranösen Lipodystrophie« galt anfangs als spezifisch und wurde daher für die Erkrankung namensgebend.

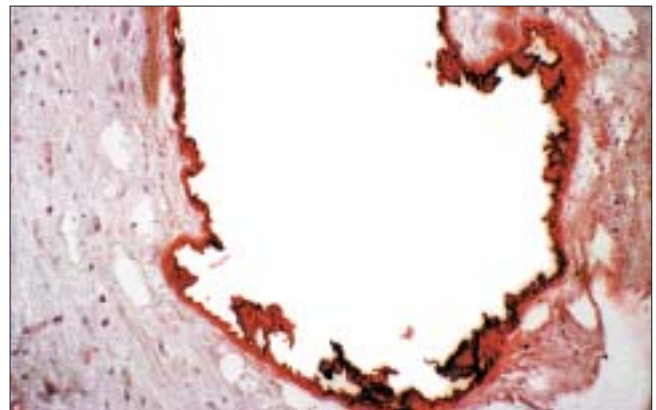
Schon bald wurden die gleichen histopathologischen Veränderungen jedoch auch bei anderen Krankheiten beschrieben, deren Spektrum von der arteriellen Verschlusskrankheit bis zur Morphea und vom Diabetes mellitus bis zum Erythema nodosum reichte. Wegen des Auftretens bei arteriellen Durchblutungsstörungen wurde als Ursache zunächst eine

Mangeldurchblutung des Fettgewebes angenommen. Berichte über eine Assoziation mit Krankheiten, bei denen keine Durchblutungsstörung vorliegt, wie dem Erysipel und der Sarkoidose, sprachen jedoch gegen diese Annahme. Im weiteren Verlauf setzte sich die Auffassung durch, dass die »membranöse Lipodystrophie« durch jede Form von Fettnekrose verursacht werden kann. Der Untergang von Fettzellen führt dabei zur Ausbildung zystischer Hohlräume. Die Ursache für die eosinophilen »Membranen«, die diese Hohlräume auskleiden, blieb dagegen umstritten.

Einer Hypothese zufolge entstehen die Membranen durch Freisetzung ungesättigter Fettsäuren aus geschädigten Lipozyten. Diese Fettsäuren sollen mit Zuckern, Proteinen, Phospholipiden und Cholesterin unlösliche Komplexe bilden, die als homogenes eosinophiles Material in Erscheinung treten. Einer anderen Hypothese zufolge entsteht das eosinophile Material durch Proliferation von endoplasmatischem Retikulum in mesenchymalen Zellen als Folge einer Fettstoffwechselstörung. Wieder andere Autoren halten das Material für die Reste von Zellmembranen untergegangener Fettzellen.



Pseudomembranöse Fettnekrose: der Makrophagenmarker CD68 färbt nicht nur Histiocyten (großer Pfeil), sondern auch Pseudomembranen. In den Pseudomembranen sind fokal Kerne nachweisbar (kleiner Pfeil).



Pseudomembranöse Fettnekrose: Auch mit dem Makrophagenmarker Lysozym werden die Pseudomembranen ange-färbt. Die Pseudomembranen bestehen offenbar im wesentlichen aus Resten untergegangener Histiocyten.

In einer Studie des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg (Diaz C, Borghi S. Subcutaneous pseudo-membranous fat necrosis: new observations. J Cutan Pathol 2002 – im Druck) wurden die beschriebenen Veränderungen bei 30 von 341 Pannikulitiden beobachtet, u.a. bei der Lipodermatosklerose (in 10 von 15 Fällen), der traumatischen Pannikulitis (in 7 von 34 Fällen) der pankreatischen Pannikulitis (in 1 von 2 Fällen), der subkutanen Sarkoidose (in 1 von 4 Fällen) und dem Erythema nodosum (in 6 von 95 Fällen). In frühen Stadien waren in unmittelbarer Nachbarschaft der eosinophilen »Membranen« Histiozyten nachweisbar, deren Zytoplasma teilweise die gleichen Färbeeigenschaften aufwies. In späteren Stadien fanden sich keine Histiozyten mehr; die »Membranen« reagierten jedoch mit den Makrophagen-Markern CD68 und Lysozym. Diese Befunde sprachen dafür, dass die »Membranen« im wesentlichen aus Material untergegangener Histiozyten bestehen. Für die Nekrose von Histiozyten könnten freie Fettsäuren verantwortlich sein, die bei der Phagozytose nekrotischer Fettzellen von den Histiozyten aufgenommen werden.

Mit anderen Worten scheint es, als handele es sich bei dem eosinophilen Material nicht um Membranen, sondern um Pseudo-Membranen. Der Begriff »pseudomembranöse Fettnekrose« wird der Natur und der fehlenden Spezifität der Veränderung weit besser gerecht als die ursprüngliche Bezeichnung »membranöse Lipodystrophie«. Hinzu kommt, dass der Be-

griff »membranöse Lipodystrophie« auch in der aktuellen Literatur immer noch als Synonym für den Morbus Nasu-Hakola Verwendung findet (z.B. Ueki Y et al., Acta Neurol Scand 2000; 102: 60–64).

Eine Verwirrung von Begriffen ist mehr als nur ein sprachliches Problem: die unmittelbaren Folgen für betroffene Patienten können von einer Beunruhigung durch fehlerhafte Aufklärung über unnötige Untersuchungen bis hin zu falschen Therapieansätzen reichen. Aus diesem Grunde ist es wichtig, den unspezifischen Befund scharf von der spezifischen Krankheit zu trennen. Dies gilt für die epidermolytische Hyperkeratose und die bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie und für die folliculäre Muzinose und die Alopecia mucinosa ebenso wie für die pseudomembranöse Fettnekrose und den Morbus Nasu-Hakola.

Einzelbefunde sind wie Bausteine, die man zusammenfügen muss, um das Haus der Diagnose zu errichten. Mit einem oder zwei Bausteinen ist es nur selten getan; ein Baumeister muss viele Steine in die Hand nehmen und dabei sowohl auf die Statik achten als auch auf die Qualität des Materials. Viele Reaktionsmuster der Haut liefern gutes Baumaterial, da sie trotz fehlender Spezifität Hinweise auf die zugrunde liegende Krankheit geben. Die pseudomembranöse Fettnekrose ist dagegen ein brüchiger Baustein. Wer diesen Befund zur Diagnose heranzieht, der hat auf Sand gebaut.



**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

www.dermopathfreiburg.de