

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert Verruca vulgaris und Clavus 24 Bilderbuch der Biopsie 28 Für Sie referiert 30 Dermatologie – einmal anders: Die spezifische Diagnose – Anspruch oder Illusion? 32



# not too cold – just right!

gende Diagnosen weder zu übersehen noch bedenkenlos zu äußern. Auch dies setzt ein Abschmecken voraus: Kriterien, die für die eine oder andere Möglichkeit sprechen, müssen geprüft und gegeneinander abgewogen werden. Die Mahnung »Not too hot, not too cold – just right!« sollte insbesondere der Tendenz vorbeugen, bei jedem Befund, der etwas aus dem Rahmen fällt, von der schlimmeren Möglichkeit auszugehen, um als Pathologe auf der sicheren Seite zu sein, während sich der Patient an der

Diagnose den Mund verbrennt. In dann, wenn sie offenkundig richtig erAckermans Labor, dem weltweit größten Ausbildungszentrum für Dermatopathologie, wurde bei schwierigen Präparaten regelmäßig an die Maxime aus dem Märchen von den drei Bären erinnert.

dann, wenn sie offenkundig richtig erscheint, nichts als eine subjektive Meinungsäußerung, ebenso wie das beim Porridge der Fall ist, den der eine lieber etwas heißer, der andere lieber etwas kälter und der dritte überhaupt nicht mag? Ist die richtige

te insbesondere der Tendenz vorbeugen, bei jedem Befund, der etwas aus dem Rahmen fällt, von der schlimmeren Möglichkeit auszugehen, um als Pathologe auf der sicheren Seite zu sein, während sich der Patient an der

dann, wenn sie offenkundig richtig erscheint, nichts als eine subjektive Meinungsäußerung, ebenso wie das beim Porridge der Fall ist, den der eine lieber etwas heißer, der andere lieber etwas kälter und der dritte überhaupt nicht mag? Ist die richtige Antwort auf eine diagnostische Frage überhaupt möglich? Oder ist der Anspruch, spezifische Diagnosen zu stellen, nichts als eine Illusion? Um eine Antwort auf diese Fragen geht es diesmal in unserer Rubrik »Dermatologie – einmal anders«.

# Was ist das?





21/2

# **Bunt gemischt**

aber hat an Bedeutung verloren. Eine durch Impfungen oder durchgemachte Erkrankungen weitestgehend immunisierte Bevölkerung, die Dominanz einer Virusvariante mit weit milzuletzt andere weltpolitische Ereignisse, die nicht weniger bedrohlich erscheinen als Covid-19, haben die Pandemie aus den Schlagzeilen verdrängt und ihr die Konnotation eines Angriffs auf Leib und Leben genommen.

Die Covid-Pandemie ist nicht vorbei, aber die gegen sie gerichteten Maßnahmen, wie zum Beispiel das Verbot größerer Zusammenkünfte. Im Jahre 2020 fand die traditionelle Münchner Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie online statt, auch mit einem Beitrag aus dem Zentrum für Dermatopathologie Freiburg. Unter dem Titel »Ekzeme et cetera« gab Wolfgang Weyers eine Übersicht über den Formenkreis der spongiotischen Dermatitiden - ein Vortrag, der auf der homepage des Zentrums für Dermatopathologie abrufbar ist (www.zdpf.de/Publikationen/Vorträge). In diesem Jahr war die Fortbildungswoche wieder eine Präsenzveranstaltung: Fünf Tage Dermatologie und Venerologie mit Plenarsitzungen, Seminaren und Kursen von morgens bis abends.

Es gab viel Neues in der Fortbildungswoche, denn in der Pandemie hat die Dermatologie keine Pause eingelegt. Insbesondere auf therapeutischem Gebiet hat sich einiges getan. In einer Übersicht zu neuen therapeutischen Entwicklungen beim Melanom wies Axel Hauschild (Kiel) darauf hin, man müsse demnächst wahrscheinlich mit einigen Dogmen brechen. Dies gilt besonders für die primäre chirurgische Versorgung fortgeschrittener Melanome, denn wie bei an- Dermatol 2021; 46: 1243).

deren malignen Neoplasien

erster Schritt vorzuziehen.

te Therapie Vorteile zu tionen von einfachen Beobachtungen Knochenmarkstransplantation bedarf. Dabei werden bis zu den Resultaten aufwändiger Un-Immun-Checkpoint-Inhibito- tersuchungen. Ein Beispiel für einfache Ein Novum auf der Münchner Fortbil-

Die Covid-Pandemie ist nicht vorbei, re Wirksamkeit entfalten, wenn der des »idiopathischen facialen asepti-Primärtumor zunächst belassen und schen Granuloms«, auf das Henning erst nach Beendigung des Therapie- Hamm in einem Vortrag über Hauttu-Zyklus entfernt wird. Die besondere more in der Kindheit zu sprechen kam. Wirksamkeit von Immuncheckpoint- Im Jahr 1999 erstmals beschrieben, Inhibitoren wie Pembrozilumab ist kristallisiert sich die Befundkonstelladerem Krankheitsverlauf und nicht Folge der hohen Mutationsrate bei tion eines oder weniger großer, nach Melanomen; therapeutisch ist im einigen Monaten spontan abheilender Falle der Verträglichkeit eine Immun- Knoten an den Wangen oder Augencheckpoint-Blockade der adjuvanten lidern von Kindern, die durch suppumutationsgerichteten Therapie als rative Granulome gekennzeichnet und der Rosazea ähnlich sind, als einheitliches Krankheitsbild heraus (u.a. Bo-Innovative Therapieansätze mittels rok J et al.; Pediatr Dermatol 2018; 35: gezielter Beeinflussung von Stoff- 490). Ein Beispiel für ein neues Krankwechselwegen gibt es in nahezu allen heitsbild, das durch molekulare Unter-Teilbereichen der Dermatologie, vom suchungen herausgearbeitet wurde, ist Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten das VEXAS-Syndrom, auf das Thomas Difelikedalin bei renalem Pruritus Vogt (Homburg) in seinem Vortrag (Sonja Ständer, Münster) bis hin zu ei- über »Neue Krankheitsbilder in Klinik ner über Antikörper gegen CD30 me- und Praxis« einging. Diese im Jahre diierten antimitotischen Therapie bei 2020 erstmals beschriebene Multisys-CD30-positiven Lymphomen, ein- temerkrankung beruht auf einer somaschließlich der Mycosis fungoides, tischen Mutation im Gen UBA1, das auf und einer über IL-3-Antikörper medidem x-Chromosom gelegen ist und ein ierten Therapie bei der blastischen Enzym zur Ubiquitinierung von Proplasmazytoiden dendritischen Zell- teinen kodiert (Beck DB et al.; N Engl Neoplasie (Reinhard Dummer, Zü- J Med 2020; 383: 2628). Die Erkranrich). Die Kategorisierung entzündli- kung tritt fast ausschließlich bei Mäncher Dermatosen nach involvierten nern auf und manifestiert sich meist in Zytokinen erlaubt den gezielten Ein- der zweiten Lebenshälfte. Hinter dem satz von Antagonisten bei einem sich Akronym VEXAS für »Vacuoles, E1 enausweitenden Spektrum von Krank- zyme, X-linked, Autoinflammatory, Soheiten. Daneben wurde dem Titel der matic« verbirgt sich ein vielgestaltiges Tagung jedoch auch mit einfachen Krankheitsbild mit hämatologischen praktischen Tipps Rechnung getra- (u.a. Myelodysplasie, Vakuolen in erygen. Zum Beispiel wies Henning throzytären und myelozytären Vor-Hamm (Würzburg) auf die Möglich- läuferzellen), rheumatologischen (u.a. keit hin, ein Granuloma pyogenicum Fieber, Arthritis, Alveolitis) und dermadurch Aufbringen von Speisesalz zur tologischen Symptomen. Zu letzteren Abheilung zu bringen, das über eine zählen ausgedehnte Exantheme, neu-Hyperosmolarität zur Austrocknung trophile Dermatosen, eine Vaskulitis und Schrumpfung des Gewebes führt. und vor allem eine Polychrondritis. Vor zwei Jahren erstmals beschrie- Die Kombination dieser Veränderunben, liegen inzwischen mehrere Be- gen, zum Beispiel einer redizivierenrichte über dieses Verfahren vor, die den Polychondritis oder eines Sweetfast durchweg eine vollständige Rück- Syndroms mit einer Arthritis oder Mybildung innerhalb von 14 Tagen erga- elodysplasie, sollte Anlass zu einer entben (Daruwalla SB et al.; Clin Exp sprechenden humangenetischen Diagnostik geben, da das VEXAS-Syndrom unbehandelt oft tödlich verläuft und scheint in diesem Sta- Auch auf diagnostischem Gebiet einer intensiven immunsupprimierendium die neoadjuvan- reichte das Spektrum neuer Informa- den Therapie oder einer allogenen

ren eingesetzt, die eine höhe- Beobachtungen ist das Krankheitsbild dungswoche war die Braun-Falco-



Auszeichnung für Thomas Bieber (Mitte) nach der Braun-Falco-Gedächtnisvorlesung im Rahmen der Münchener Fortbildungswoche durch Markus Braun-Falco (links) und Tagungspräsident Lars French (rechts).

Gedächtnisvorlesung aus Anlass des 100. Geburtstages des langjährigen Leiters der Hautklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Otto Braun-Falco (1922-2018), der in den 1970er und 80er Jahren die deutsche Dermatologie prägte und eine dermatologische Schule begründete, die weit über die große Zahl seiner unmittelbaren Mitarbeiter hinausreicht. Einer seiner unmittelbaren Schüler, der Leiter der Universitäts-Hautklinik Bonn, Thomas Bieber, sprach über eines seiner Lieblingsthemen, »Atopisches Ekzem – gestern, JAK-Inhibitoren einer von mehreren heute, morgen«, wies auf die zentrale Ansatzpunkten einer spezifischeren essen« - Kolleginnen und Kollegen

pathophysiologische Bedeutung einer genetisch bedingten Störung der Barrierefunktion der Haut hin, die schon im frühen Säuglingsalter zu gestörten Mechanismen im angeboren und später erworbenen Immunsystem führe, und beschrieb die T-Zell-mediierte Entzündungsreaktion, die vorwiegend durch Zytokine von Th2- und Th17-Zellen gesteuert werde. Da viele dieser Zytokine in den Janus-Kinase (JAK)-Signaltransduktionsweg eingebunden sind, ist die

atopischen **Immuntherapie** der Dermatitis (Bieber T et al.; JEADV 2022; 26: 1432)

Die Münchner Fortbildungswoche bot nicht nur Informationen und praktische Hilfestellungen zu allen Bereichen der Dermatologie, sondern auch eine nach längerer Pause hochwillkommene Gelegenheit zur Pflege persönlicher Kontakte. Das Zentrum für Dermatopathologie Frei-Hemmung dieses Pathways durch burg nutzte diese Gelegenheit zu einem der traditionellen »Einsender-

»Einsenderessen« des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg am Rande der Münchner Fortbildungswoche am 13. Juli 2022.



# **Impressum**

### Herausgeber:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

### Anschrift:

Engelbergerstraße 19, 79106 Freiburg, Tel: 0761 31696, Fax: 0761 39772

E-Mail: labor@zdpf.de **Internet:** www.zdpf.de

### Schriftleitung und redaktionelle Verantwortung:

Wolfgang Weyers, Stefan Hörster, Stefan Kraft, Kerstin Wallerius, Andrea Sagini, Karl-Friedrich Deml, Ana Pina

### Druck:

Rombach Druck- und Verlagshaus GmbH & Co. KG, Freiburg

### Satz, Gestaltung:

kwasibanane, Freiburg www.kwasibanane.de

### **Bildnachweis:**

Fotografie: Fortbildung und Betriebsausflug (S. 5, 7): Wolfgang Weyers | »Fluss« (S. 32/33): Adrian-Campfield-Pixabay | »Spezies und Erscheinungsbild« (S. 34): Pixabay | »Systema naturae« (S. 35): Daehan, Creative Commons Attribution-Share | »Alhambra«, Granada (S. 6), »Elefantenhaut (S. 28), »Schafe«, Granada (S. 42/43), »Kette«, Liverpool (S. 50/51), Rückseite, sowie Hintergründe auf den Seiten 4/5, 8–19, 34/35, 38/39, 44/45, 48/49: kwasibanane; | Hintergrund auf den Seiten 2/3: AdobeStock; | Historische Fotos in »Memories«, Klinische, histopathologische und Labor-Bilder (wenn nicht anders gekennund Labor-Bilder (wenn nicht anders gekenn-zeichnet): Zentrum für Dermatopathologie Frei-burg

Illustrationen: »Goldilocks - Fairy Tales« (Titel, (S.2, 43): Mary Evans Picture Library 2017 - stock. adobe.com | »Goldilocks and the three bears« (S.36): Hasmik - stock.adobe.com | Pagina (alle Seiten), Mobilar (S.48/49, 54/55), Disput (S.52/53): stock.adobe.com

Auflage: 6000

pink & blue erscheint etwa einmal jährlich.

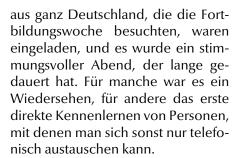
Erscheinungsdatum dieser

Ausgabe vom 22. September 2022

# **Wenn Sie Fragen** oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,

Postfach 1268, 79012 Freiburg, Tel: 0761 31696, Fax: 0761 39772 E-Mail: labor@zdpf.de



In den Corona-Jahren hat sich nicht nur in den kooperierenden Krankenhäusern und Praxen einiges verändert, sondern auch im Zentrum für Dermatopathologie Freiburg. Nach Carlos Diaz ist mit Susanna Borghi Ende letzten Jahres ein weiteres Gründungsmitglied des Zentrums in den Ruhestand gegangen; die beiden wohnen nun im spanischen Granada, ganz in der Nähe der mittelalterlichen Alhambra (Bild unten). Als neue Gesellschafter haben Dr. Kerstin Wallerius und PD Dr. Stefan Kraft ihre Plätze übernommen: mit ihnen sowie Dr. Stefan Hörster und PD Dr. Wolfgang Weyers wird das Zentrum weiterhin von drei Dermatologen und einem Pathologen geleitet, wie dies schon bei seiner Gründung im Jahre 1997 der Fall war.

Mit Dr. Andrea Saggini kommt demnächst ein weiterer Gesellschafter hinzu, und neben Dr. Ana Pina und

Oktober 2022 mit Dr. Anna Frey, die bislang als Oberärztin am Institut für klinische Pathologie der Universität Freiburg schwerpunktmäßig auf den Gebieten der Hämatopathologie und Molekularpathologie tätig war, eine weitere angestellte Ärztin geben. Damit wird auch weiterhin eine Voraussetzung erfüllt sein, die vor 25 Jahren wesentlich zur Gründung des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg beigetragen hat: nämlich so breit aufgestellt zu sein, dass man in der Regel für ein Konsil nur ins nächste Zimmer gehen muss.

Das 25jährige Gründungsjubiläum des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg wurde im Juni bei einem Betriebsausflug gefeiert, der von Breisach am Rhein per Schiff über die schmalen Kanäle des Elsass bis nach Colmar ging. Nur wenige Teilnehmer am Betriebsausflug waren schon vor 25 Jahren dabei, die meisten sind später hinzugestoßen, aber die Zielsetzung ist geblieben, nämlich möglichst rasch - im Idealfall am Tag des Präparateeingangs und einen Tag nach der Entnahme - anhand qualitativ guter histopathologischer Schnittpräparate eine präzise Diagnose in der Sprache der klinischen Dermatologie zu stellen. Diesem Anspruch gerecht zu werden, ist nicht immer möglich. Ver-Dr. Karl-Friedrich Deml wird es ab zögerungen bei der Zustellung der







Betriebsausflug des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg anlässlich des 25 jährigen Bestehens am 28. Juni 2022.

Präparate, ein hoher Eingang und per- die sich ihre Corona-Boni verdient sonelle Engpässe stehen dem immer wieder entgegen. Vor allem letztere haben in den Corona-Jahren wiederholt zu Verzögerungen geführt. Dass trotzdem alle Präparate zeitnah bearbeitet, die Diagnosen gestellt und die Befunde geschrieben werden konnten, ist dem vermehrten Einsatz der jeweils verbliebenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zu verdanken, thologie aktiv teilzuhaben.

haben. Nach dem personellen Zuwachs im ärztlichen Bereich müssen auch im Labor und Sekretariat Lücken geschlossen werden, um einerseits zu entlasten und Spitzen im Präparateeingang bewältigen zu können und andererseits in der Lage zu sein, neue Techniken zu etablieren und an der Weiterentwicklung der Dermatopa-



# **Der besondere Fall**

## **Angiomatoide Prurigo**

vorgestellt von Thomas Fies (Leonberg), Ana Ortins-Pina (Freiburg) und Wolfgang Weyers (Freiburg)

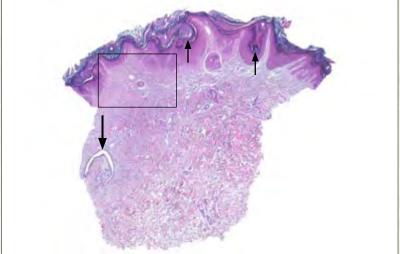
Ein 86jähriger Patient stellte sich mit einer recht scharf begrenzten ovalen Plaque am rechten Knie vor, die einen Durchmesser von 4 bis 6 cm aufwies, keine Beschwerden bereitete und seit "vielen Jahren" bestand. Die Plaque war livide verfärbt und leicht infiltriert. Die Hautoberfläche war atrophisch gefältelt und wies in der Peripherie eine Hyperkeratose mit feinlamellärer Schuppung auf. Der Patient führte die Läsion auf die Einnahme von »Medikamenten gegen Nervenschmerzen« zurück, die er nicht vertragen und daher abgesetzt habe. Eine anhaltende mechanische Manipulation an der Läsion wurde verneint.

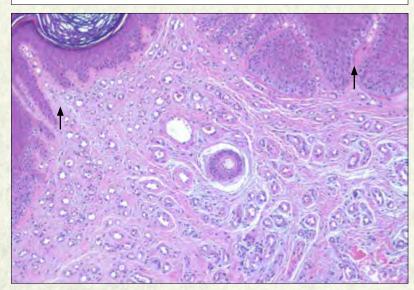
Zur Abklärung des Befundes wurden je eine Stanzbiopsie im Zentrum und am Rande der Läsion durchgeführt. Das Biopsat vom Rande zeigte typische Zeichen eines Lichen simplex chronicus bzw. einer Prurigopapel in Form einer unregelmäßigen Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und kompakter Orthohyperkeratose bei nur minimalem Entzündungsinfiltrat. Die Dermis war an einem Rande des Biopsates im Wesentlichen unverändert, während zum anderen Rande hin eine zunehmende Vermehrung kleiner, dickwandiger Venolen im Stratum papillare und oberen Stratum reticulare vorlag. In diesem Bereich fand sich in der Tiefe auch ein stark erweiterter Schweißdrüsenausführungsgang.

Das zweite Biopsat aus dem Zentrum der Läsion zeigte einen im Wesentlichen identischen Befund, wobei die epidermalen Veränderungen geringer und die dermalen deutlich stärker ausgeprägt waren. Die Epidermis war ver-

gleichsweise schmal und wies
verstrichene Reteleisten, jedoch ebenfalls
eine Hypergranulose
und kompakte Orthohyperkeratose auf. Die fehlende
Verbreiterung der Epidermis in

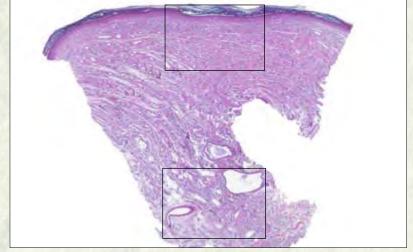


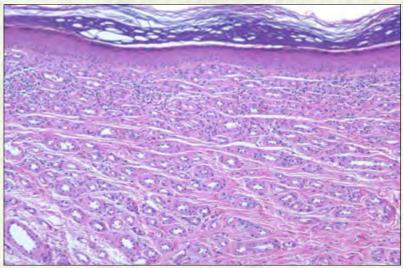


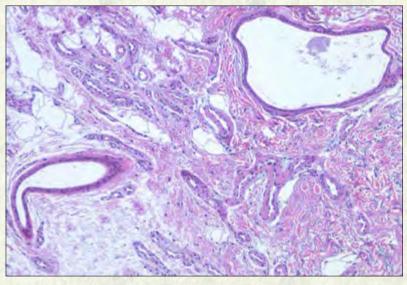


▲▲▲ Livide Plaque mit vergröbertem Hautlinienrelief und fokaler Schuppung am rechten Knie.

- ► Typische Zeichen einer Prurigopapel in Form einer unregelmäßigen Epithelhyperplasie mit Hypergranulose und kompakter Orthohyperkeratose mit follikulären Hornpfröpfen (kleine Pfeile). In der rechten Hälfte des Biopsates nur leichte Gefäßvermehrung, die zum linken Biopsatrand hin stark zunimmt. Darunter ein stark erweiterter Schweißdrüsenausführungsgang (großer Pfeil).
- Am linken Rande des Biopsates stark vermehrt Anschnitte kleiner Blutgefäße in der oberen Dermis. Die Gefäße weisen überwiegend breite Kollagenmanschetten und prominente Endothelzellen auf. Die Gefäßvermehrung reicht bis in die verlängerten dermalen Papillen, in denen vergröberte Kollagenfasern in vertikaler Anordnung zu sehen sind (kleine Pfeile).







Das Biopsat aus dem Zentrum der Läsion zeigt eine recht schmale Epidermis mit verstrichenen Reteleisten, die jedoch ebenfalls eine Hypergranulose und kompakte Orthohyperkeratose aufweist. In der Dermis starke Gefäßvermehrung und Anschnitte stark erweiterter Schweißdrüsenausführungsgänge.

▲▲ Unter der schmalen Epidermis mit Hypergranulose und einer dicken, überwiegend kompakten Hornschicht massenhaft dicht gelagerte Kapillaren und Venolen in der oberen Dermis.

▲ Vermehrung von Gefäßanschnitten und stark erweiterte Schweißdrüsenausführungsgänge mit fokal verbreiterter Wand in der unter Dermis.

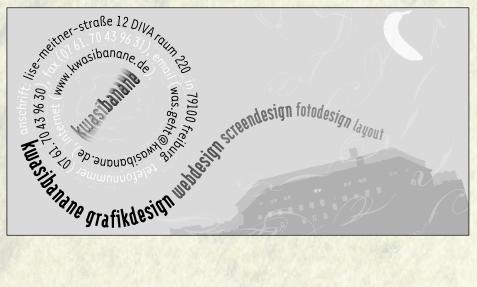
diesem Bereich ist am ehesten durch eine stärkere dauerhafte Druckbelastung zu erklären, die eine Druckatrophie nach sich ziehen und der Entwicklung einer reaktiven Epithelhyperplasie entgegenwirken kann. In der oberen Hälfte der Dermis fanden sich massenhaft Anschnitte dicht nebeneinander gelegener Venolen mit fibrosierter Wand und prominenten monomorphen Endothelzellen. Die Gefäßvermehrung erstreckte sich in geringerem Maße auch auf die untere Hälfte der Dermis, wo mehrere stark erweiterte Schweißdrüsenausführungsgänge mit einer leichten squamösen Metaplasie angeschnitten waren.

Beide Biopsate zeigten damit Veränderungen, wie sie durch anhaltende mechanische Irritation ausgelöst werden. Bei einem flächenhaften Befund werden sie als Lichen simplex chronicus, bei umschriebenen Papeln und Knoten als Prurigo nodularis bezeichnet. Im einen wie im anderen Fall proliferiert die Epidermis als Reaktion auf den anhaltenden mechanischen Reiz, nimmt an Dicke zu und bildet eine kompakte Hornschicht aus, wie sie sich sonst nur an den Handinnenflächen und Fußsohlen findet. Die Kombination der genannten epidermalen Veränderungen mit dem Vorliegen von Haarfollikeln, die an Handinnenflächen und Fußsohlen fehlen, ist für den Lichen simplex chronicus bzw. die Prurigo nodularis charakteristisch und wurde als »hairy palm sign« beschrieben.1 In Kenntnis der feingeweblichen Veränderungen war die Angabe des Patienten, nicht an der Läsion manipuliert zu haben, unglaubwürdig. Wahrscheinlich war die Manipulation dem Patienten nicht bewusst, wie dies bei mechanisch induzierten Hautveränderungen, die einem obszessiv-kompulsiven Verhalten entspringen, nicht selten der Fall ist.<sup>2</sup> Die Angabe des Patienten, an »Nervenschmerzen« gelitten zu haben, deutet auf einen solchen Hintergrund hin.

Der anhaltende mechanische Reiz führt nicht nur zu einer reaktiven Epithelhyperplasie, sondern auch zu einer Hyperplasie

anderer Hautstrukturen. In der Regel ist auch die Dermis verbreitert, insbesondere das Stratum papillare. Dort finden





sich vermehrt Fibrozyten, die zweioder mehrkernig sein können, und in den dermalen Papillen vergröberte Kollagenfasern in vertikaler Anordnung.<sup>1</sup> Bei der Prurigo nodularis wurde eine Hyperplasie kutaner Nerven beschrieben.3 Die ekkrinen Gänge können verbreitert und zystisch erweitert sein.4 Darüber hinaus finden sich oftmals vermehrt Gefäßanschnitte in der oberen Dermis.<sup>5</sup> Die genannten Veränderungen korrelieren mit dem vermehrten Nachweis diverser Zytokine und Wachstumsfaktoren, von Interleukinen und Neuropeptiden bis hin zum Keratinocyte Growth Factor und zum Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF). Letztere sind wahrscheinlich Ausdruck einer physiologischen Anpassung an den anhaltenden mechanischen Reiz, können aber über eine Verstärkung des Juck- Dies war auch in einem Bereich des Bireizes zur Chronifizierung und Aggravation der Veränderungen beitragen und sind deshalb Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Therapie. Eine starke Herabsetzung des Juckreizes wurde zum Beispiel für den VEGF-Antagonisten Bevacizumab und für den Interleukin 31-Rezeptor-Inhibitor Nemolizumab beschrieben.<sup>6,7</sup>

Im Vergleich zu den epidermalen Veränderungen ist die Hyperplasie anderer Strukturen in der Regel nur gering ausgeprägt. Dies gilt insbesondere für schette und prominente Endothelien

die neuronale Hyperplasie, der als möglichem Auslöser des Juckreizes besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde, die jedoch nur selten nachweisbar ist und nicht als »signifikantes Kriterium« eingestuft wurde.8 Eine Hyperplasie ekkriner Ausführungsgänge ist ebenfalls nur selten anzutreffen, kann jedoch bis zu Syringom-ähnlichen Veränderungen reichen.4 In Computerassistierten Bildanalysen von mit dem Gefäßmarker CD31 markierten immunhistochemischen Präparaten konnte bei der Prurigo nodularis eine im Vergleich zu normaler Haut mehr als doppelt so hohe Gefäßdichte nachgewiesen werden.<sup>5</sup> Allerdings sind die Gefäße in der Regel locker verteilt und treten gegenüber den epithelialen Veränderungen in den Hintergrund.

opsates vom Rande der hier beschriebenen Läsion der Fall. Die Gefäßanschnitte in der oberen Dermis waren zwar vermehrt, aber gleichmäßig verteilt und durch reichlich Bindegewebe voneinander getrennt. Im Vergleich zur ausgeprägten Hyperplasie des Oberflächenepithels war die Gefäßvermehrung unerheblich. Zur anderen Seite des Biopsates hin nahm sie jedoch zu: die kleinen Gefäße waren hier viel dichter gelagert und wiesen überwiegend eine breite Bindegewebsmanauf. Noch weit auffälliger war dieser Befund im Biopsat aus dem Zentrum der Läsion, in dem die gesamte obere Dermis von einem breiten Band dicht gelagerter Anschnitte kleiner Kapillaren und Venolen eingenommen wurde, so dass das Bild an eine vaskuläre Neoplasie oder eine Angiomatose erinnerte.

Dieselbe Befundkonstellation - »Hämangiom-ähnliche Veränderungen und eine squamöse Metaplasie ekkriner Schweißdrüsenausführungsgänge in Lichen simplex chronicus/Prurigo nodularis-ähnlichen Läsionen der Knie und Ellenbogen« - wurde 2017 in einer sechs Patienten umfassenden Kasuistik beschrieben und auf »chronischen Druck oder wiederholte mechanische Stimuli« zurückgeführt. Die Autoren wiesen darauf hin, dass trotz der ausgeprägten Epithelhyperplasie mit kompakter Hyperkeratose die Diagnose eines Lichen simplex chronicus bzw. einer Prurigo in keinem der Fälle klinisch gestellt wurde, und führten dies darauf zurück, dass »die darunter befindliche vaskuläre Proliferation das für diese Hauterkrankung typische klinische Erscheinungsbild verändert,« wie dies auch beim hier beschriebenen Patienten der Fall war.9

Häufiger noch als an den Knien und Ellenbogen findet sich die Kombination von Zeichen anhaltender mechanischer Irritation und einer Hämangiomähnlichen Gefäßproliferation am Gesäß und in der Interglutäalfalte. In einer Fallserie von 38 Patienten mit einem mittleren Alter von 76 Jahren waren die Läsionen bei 17 Patienten am Gesäß, bei 12 Patienten in der Interglutäalfalte und bei nur 3 Patienten am Knie lokalisiert. 10 Bei alten Patienten mit nur geringem Fettpolster ist die Gesäßregion besonders anfällig für eine druckbedingte Ischämie. Diese gilt als Ursache der insbesondere bei asiatischen Patienten beschriebenen »senilen glutäalen Dermatose«, die sich klinisch in Form unscharf begrenzter hyperkeratotischer lichenifizierter Plagues manifestiert und die mit geringem Körpergewicht und





dem habituellen Sitzen oder Schlafen Wesen nach eine »Prurigo« ist. Umge- endothelial growth factor in chronic itch? auf harten Unterlagen in Verbindung gebracht wurde. Auch bei der »senilen glutäalen Dermatose« zählt neben der Epithelhyperplasie mit Hyperkeratose eine »mäandernde superfizielle Gefäßproliferation« zu den typischen histopathologischen Befunden.11

In der Kasuistik über prurigoforme Läsionen mit Hämangiom-ähnlicher Gefäßproliferation wurde in allen Fällen eine starke Überexpression von VEGF in der läsionalen Epidermis und in den Endothelzellen der proliferierenden Gefäße beschrieben. Zudem konnte auf den proliferierenden Gefäßen eine Vermehrung des VEGF-Rezeptors 2 nachgewiesen werden.<sup>10</sup> Dies spricht dafür, dass der VEGF bei der Gefäß- Literatur proliferation und möglicherweise auch beim Zustandekommen des Juckreizes eine zentrale Rolle spielt. Angesichts des Nebenwirkungsspektrums des in der Therapie des metastasierenden Ovarialkarzinoms eingesetzten VEGF-Antagonisten Bevacizumab, das von einer Blutdruckerhöhung über eine Pro- 2 teinurie bis hin zu Wundheilungsstörungen und Thrombosen reicht,12 ist 361-374 dessen Einsatz bei den hier beschriebenen lokalisierten Hautveränderungen 3 Harris B, Harris K, Penneys NS. Dekaum vertretbar. Andere topische oder systemisch wirksame medikamentöse Therapieansätze erbrachten in der Fallserie von 38 Patienten keine Besserung. Allein die chirurgische Exstirpation war erfolgreich; Rezidive blieben aus. Die Autoren der Kasuistik führten das Krankheitsbild auf »chronischen mechanischen Stress (Druck und/oder Reiben mit nachfolgender relativer Hypoxie) und vielleicht eine assoziierte entzündliche 5 Krull C, Schoepke N, Ohanyan T, Schädigung« der Haut zurück und giforme Angiomatose« vor. 10

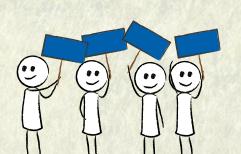
Allerdings besteht Übereinstimmung darin, dass das Krankheitsbild als morphologische Variante der Prurigo nodularis bzw. des Lichen simplex nicht »prurigiform«, sondern dem bevacizumab: a possible role for vascular

kehrt bezeichnet der Begriff »Angiomatose« ein »multiples Auftreten von Angiomen« bzw. »a diseased state of 7 Tsoi LC, Hacini-Rachinel F, Fogel P, the vessels with the formation of multiple angiomas. «13,14 Da die hier beschriebenen Veränderungen keine vaskuläre Neoplasie, sondern eine reaktive Gefäßproliferation darstellen, sind sie kein Angiom oder eine Angiomatose, sondern »angiomatoid«. Insofern liegt eine »angiomatoide Prurigo« vor. Diese Bezeichnung wird dem Wesen der Veränderungen besser gerecht als der in die Literatur eingeführte Begriff »prurigiform angiomatosis«.

- 1 Ackerman AB et al. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis. 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, 304-316.
- Harth W, Taube KM, Gieler U. Artefakte in der Dermatologie. JDDG 2010; 8:
- monstration by S-100 protein staining of increased numbers of nerves in the papillary dermis of patients with prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol 1992; 16: 56-58.
- 4 Corredor F, Cohen PR, Tschen JA. 55: 553-557. Syringomatous changes of eccrine sweat ducts associated with prurigo nodularis. Am J Dermatopathol 1998; 20: 296-301.
- Brachaczek M, Maurer M, Lange-Asschenschlugen dafür die Bezeichnung »pruri- feldt B, Metz M. Increased angiogenesis and VEGF expression correlates with disease 13 Pschyrembel W. Klinisches Wörterseverity in prurigo patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 30: 1357-1361.
- 6 Krause K, Krull C, Keßler B, Lange-Asschenfeldt B, Maurer M, Metz M. Effecchronicus aufzufassen ist, so dass es tive control of recalcitrant pruritus by

- Acta Derm Venereol 2013; 93: 175-179.
- Rousseau F, Xing X, Patrick MT, Billi AC, Berthier CC, Kahlenberg JM, Lazzari A, Wiegmann H, Ständer S, Piketty C, Julia V, Krishnaswamy JK, Gudhonsson JE. Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemolizumab. J Allergy Clin Immunol 2022; 149: 1329-1339.
- 8 Weigelt N, Metze D, Ständer S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. J Cutan Pathol 2010; 37: 578-586.
- 9 Kacerovska D, Portelli F, Michal M, Kazakov DV. Acquired elastotic hemangioma-like changes and eccrine sweat duct squamous metaplasia in lichen simplex chronicus/prurigo nodularis-like lesions of the knee and elbow. J Cutan Pathol 2017; 44: 605-611.
- 10 Ortins-Pina A, Soares-de-Almeida L, Caroli U, Held L, Kempter W. Rütten A, Mentzel T, Kutzner H. Prurigoform angiomatosis: reactive angioproliferation in the skin and vascular endothelial growth factors. Am | Dermatopathol 2020; 42: 29-34.
- 11 Moon SH, Kang BK, Jeong KH, Shin MK, Lee MH. Analysis of clinical features and lifestyle in Korean senile gluteal dermatosis patients. Int | Dermatol 2016;
- 12 Zhang W, Shen Z, Luo H, Zheng L, Zhu X. The benefits and side effects of Bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. Curr Drug Targets 2017; 18: 1125-1131.
- buch mit klinischen Syndromen und einem Anhang Nomina Anatomica. 253. Auflage. Berlin, New York: De Gruyter, 1977, S. 55.
- 14 Anderson DM et al. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 28th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1994, S.79.







### Das ist es!

Es handelt sich um eine Keratosis punctata palmaris et plantaris bzw. ein Keratoderma punctata Typ I. Bei dieser Erkrankung treten an den Handinnenflächen und Fußsohlen multiple kleine keratotische Papeln auf, deren zentraler Hornpfropf oft lichtdurchlässig ist. Durch dieses Phänomen, die geringe Größe und Gleichförmigkeit der Papeln sowie deren Verteilung mit Dominanz an den druckexponierten Stellen der Handinnenflächen und Fingerseitenflächen kann eine dyshidrotische Dermatitis simuliert werden. Bei der Erstvorstellung der hier dargestellten Patientin wurde eine Biopsie unter den klinischen Verdachtsdiagnosen »dyshidrosiformes Ekzem« oder »Verruca vulgaris« vorgenommen. Histopathologisch wurde zunächst eine Viruswarze diagnostiziert. Erst eine genauere Untersuchung und Anamnese führten zur korrekten Diagnose. Die Patientin wies auch an den Füßen zahlreiche kleine keratotische Papeln auf und beide Eltern hatten ähnliche Hautveränderungen, wenn auch in geringerer Ausprägung.

Die Keratosis punctata palmaris et plantaris wird autosomal dominant vererbt; der genetische Defekt besteht in einer Mutation des auf Chromosom 15q23 lokalisierten AABAG-Gens, das ein Protein kodiert, das alpha- und gamma-Adaptin-Einheiten von Komplexen bindet, die am Aufbau von Clathrin-Vesikeln beteiligt sind. Letztere dienen dem vesikulären Transport von Substanzen zwischen dem Golgi-Apparat und weiteren Zellorganellen. Die Erkrankung manifestiert sich meist bereits in der 1. oder 2. Lebensdekade in Form kleiner, oftmals schmerzhafter Papeln an Hand- und Fußinnenflächen. Histopathologisch sind diese durch eine umschriebene Einsenkung der Epidermis mit Hypergranulose und Or-

ten sind verlängert und

Multiple kleine Papeln an den Handflächen, besonders den am stärksten druckbelasteten Arealen, sowie den Fingern. Die glänzende Oberfläche täuscht teilweise eingetrocknete Blasen vor.

Multiple kleine keratotische Papeln in den am stärksten druckbelasteten Bereichen der Fußsohlen, teilweise mit kleinen zentralen Einsenkungen.

> An den Zehenballen sind die kleinen keratotischen Einsenkungen gut erkennbar. Die monomorphen Einsenkungen, das Fehlen stärkerer Hyperkeratosen und das Fehlen von Hämorrhagien in Form kleiner schwärzlicher Punkte grenzen die Veränderungen von multiplen Plantarwarzen ab.

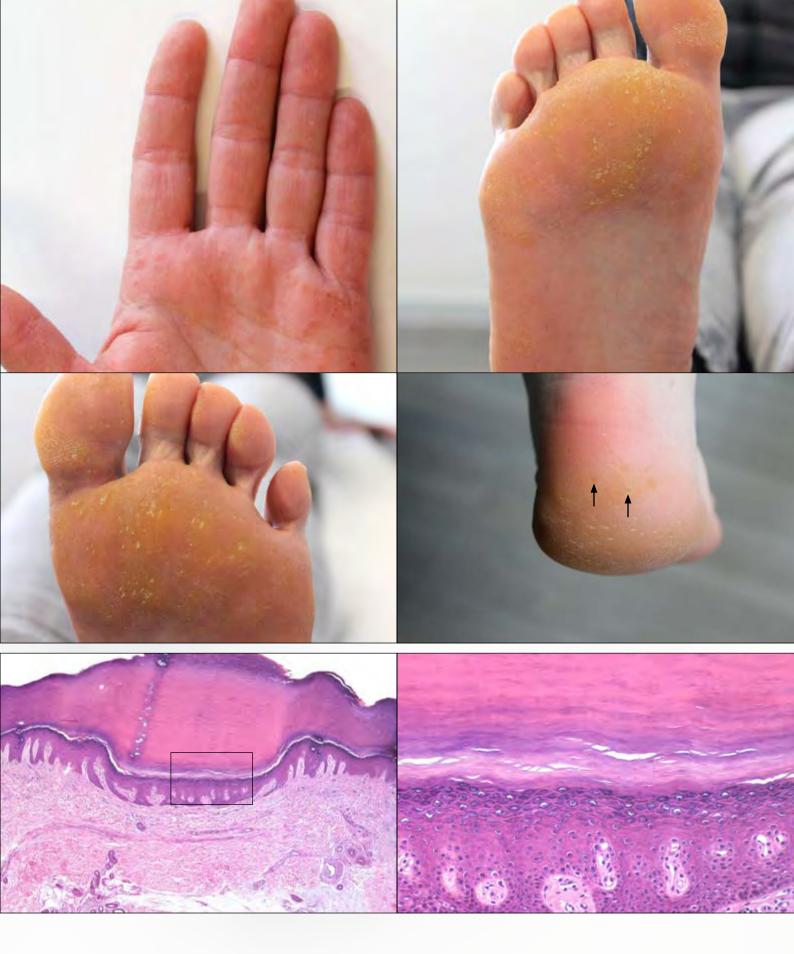
**>>** Kleine, monomorphe Einsenkungen auch an der Ferse. Die weißliche Verfärbung ist auf eine kompakte Hyperkeratose, das Fehlen einer zentralen weißlichen Verfärbung bei einigen Läsionen (Pfeile) auf die Ablösung des zentralen Hornpfropfes zurückzuführen.

Typischer histopathologischer Befund der Keratosis punctata palmaris et plantaris: eine zentrale Einsenkung der Epidermis mit nach innen gebogenen, leicht verlängerten Reteleisten und zentraler Orthohyperkeratose bei allenfalls geringer Epidermisverbreiterung und fehlendem Entzündungsinfiltrat.

Ausgeprägte Hypergranulose und kompakte Orthohyperkeratose im Zentrum der Läsion. Durch Epithelzellen mit perinukleärem Halo werden Koilozyten eines Virusakanthoms vorgetäuscht. Die Kerne sind jedoch unverändert und die Keratohyalingranuloa nicht vergröbert.

zeichnet. Die Reteleis- terschied zu Plantarwarzen weist die Kernen und perinukleärem Halo, die können zum Zentrum ris in der Regel keine ausgeprägte Epi- gelegen sind und meist vergröberte der Läsion hin gebogen dermishyperplasie und keine Koilo- Keratohyalingranula aufweisen. Allersein. Insofern ist das histopa- zyten auf. Letztere sind für Viruswar- dings finden sich Koilozyten vor allem

thohyperkeratose gekenn- ten Viruswarze sehr ähnlich. Im Un- Keratozyten mit runden, basophilen Keratosis punctata palmaris et planta- in der oberen Hälfte der Epidermis thologische Bild dem einer al- zen typisch, nämlich vakuolisierte in frischen Viruswarzen, während sie



Fall fanden sich im Stratum granulosum Keratozyten mit perinukleärem Halo, die Koilozyten simuliert und damit zur Fehldiagnose einer Verruca palmaris beigetragen haben. tata palmaris et plantaris verdeutlicht einer Biopsie.

bei älteren Warzen nur selten an- In einer anschließend durchgeführten die Wichtigkeit der Anamzutreffen sind. Im vorliegenden PCR-Untersuchung war keine Virus-DNA nachweisbar.

> Dieser Fall einer klinisch und histopathologisch typischen Keratosis punc-

nese und der vollständigen klinischen Untersuchung sowie entsprechender klinischer Informationen im Falle



### **Memories**

### Felix von Bärensprung - 200 Jahre



Er war ein Pionier der Dermatohistopathologie, einer der ersten, der pathologische Hautveränderungen mit dem Mikoskop systematisch untersuchte, aber er war mehr als das: ein Mediziner mit breit gefächerten Interessen und einem starken Impetus, die Grenzen seiner Kenntnis zu erweitern. In diesem Jahr wäre Friedrich Wilhelm Felix von Bärensprung 200 Jahre alt geworden.

Am 30. März 1822 als Sohn des damaligen Berliner Bürgermeisters und späteren Oberbürgermeisters Friedrich von Bärensprung in Berlin geboren, befand er sich bereits in seiner frühen Jugendzeit in einer privilegierten Stellung an einem der führenden Orte naturwissenschaftlicher Forschung. Er profitierte von der Reform des preußischen Schulsystems durch Wilhelm von Humboldt, der 1810 nach der preußischen Niederlage gegen Napoléon die bis dahin übliche, der Erziehung brauchbarer Untertanen für Kirche und Staat dienende »fatale Abrichtungspädagogik« abgeschafft und durch ein dreigliedriges Schulsystem ersetzt hatte, das die Schulung des Verstandes und »die höchste Ausbildung aller menschlichen Kräfte zu einem Ganzen« zum Ziele hatte. Diesem Ziele diente auch die Gründung der Berliner Friedrich-Wilhelms-Universität im Jahre 1809, die, als moderne Forschungsuniversität konzipiert, innerhalb weniger Jahrzehnte Weltgeltung erlangte. Das lag nicht zuletzt an der Berufung von Johannes Müller, der 1833 als Professor für Anatomie und Physiologie nach Berlin kam und dort mit einem großen Kreis an Schülern als einer der ersten die Möglichkeiten der Mikroskopie für systematische Studien nutzte.1 Im Jahre 1838, als Felix von Bärensprung sechzehn Jahre alt war, publizierte Müllers Assistent Jacob Henle eine Studie »Ueber die Ausbreitung des Epithelium im menschlichen Körper«, in der er verschiedene Arten von Epithel abgrenzte und das Plattenepithel erstmals genau beschrieb.2 Im selben Jahr publizierte Henle auch das erste Buch über die Histopathologie von Hautkrankheiten, in dem er unter anderem die Erstbeschreibung der Parakeratose gab und exanthematische Hautveränderungen entgegen der damals vorherrschenden Einordnung als Sekretionsanomalie von Hautdrüsen auf den Austritt eines entzündlichen Exsudates aus Blutgefäßen zurückführte.3

Felix von Bärensprung besuchte zu diesem Zeitpunkt das Coellnische Gymnasium, Berlins erstes »Realgymnasium« mit einem mathematischen und naturwissenschaftlichen statt humanistischem Schwerpunkt, und entwickelte ein großes Interesse an den Naturwissenschaften, insbesondere an Zoologie und Botanik. Nach dem Abitur nahm er im Herbst 1840 ein Studium der Medizin und Naturwissenschaft an der Friedrich-Wilhelms-Universität auf, wo neben Johannes Müller auch der renommierte Kliniker Johann Lukas Schönlein zu seinen Lehrern zählte. Von Berlin wechselte von Bärensprung 1843 nach Halle, setzte sein Studium an der dortigen Friedrichs-Universität fort und wurde schon vor seinem Staatsexamen als dritter Assistent an der Medizinischen Klinik des Internisten David Peter Krukenberg angestellt, wo er sich schwerpunktmäßig Hautkrankheiten beschäftigte. Während eines viermonatigen Studien-













▶▲▲▲ Johannes Müller (1801–1858) ▶▲▲ Jacob Henle (1809–1885)

- ▶▲ Johann Lukas Schönlein (1793–1864)
- Peter David Krukenberg (1787–1865)

aufenthaltes in Prag vertiefte er seine Kenntnisse in Pathologischer Anatomie, kehrte dann als erster Assistent an die Klinik Krukenbergs zurück und promovierte 1844 mit einer Arbeit zur Histopathologie von Hauttumoren unter dem Titel »Observationes microscopicae de penitiore tumorum nonnullorum structura«. Auch für seine Habilitation im Jahre 1848 wählte er ein dermatologisches Thema, nämlich eine Untersuchung zur Aufnahme von Quecksilber durch die Haut, »De transitu medicamentorum praesertim hydrargyri per tegumenta corporis externa«, die wegen der damals üblichen Quecksilbertherapie der Syphilis große praktische Relevanz hatte.4

Von Bärensprung beschäftigte sich in diesen Jahren auch weiter mit der Histopathologie der Haut. In dem damals tobenden Streit zwischen den Anhängern der englischen Schule von Willan und Bateman, die Hautkrankheiten anhand der im Vordergrund stehenden Effloreszenzen klassifizierten, und der französischen von Jean-Louis Alibert, der eine »Nosologie naturelle« propagierte, die Aspekten wie Ausdehnung und Lokalisation der Veränderungen, Entwicklung und Begleitsymptomen Rechnung trug,<sup>5</sup> erhoffte man sich, durch mikroskopische Studien den anatomischen Sitz der Veränderungen aufzuspüren und dadurch zu einem besseren Verständnis zu gelangen. Als Gustav Simon, ebenfalls ein Schüler von Johannes Müller, 1848 den ersten Versuch eines histopathologisch ausgerichteten Lehrbuchs der Hautkrankheiten unternahm, erklärte er im Vorwort, manche Autoren hätten sich bemüht, »durch ein sorgfältigeres Studium der äußeren Formen, unter denen jene Affectionen sich darstellen, die einzelnen Gattungen und Arten strenger von einander zu sondern, während Andere den ursächlichen Verhältnissen eine grössere Aufmerksamkeit zuwendeten. Als indeß in jüngster Zeit unsere Kenntnisse von der normalen Structur der Haut durch wichtige Entdeckungen sich wesentlich vervollkommnet hatten, mußte man bald zu der

Einsicht gelangen, daß die bisher angewendeten Verfah-16 rungsarten nicht allein zu genügenden Resultaten führen könnten, sondern

BEITRÄGE ZUR ANATOMIE UND PATHOLOGIE DER MENSCHLICHEN HAUT D. FELIX VON BARENSPRUNG. LEIPZIG.

DRUCK UND VERLAG VON BREITKOPF UND HÄRTEL

4 8 4 8.

▶ Titelseite der Monographie von Bärensprungs über »Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut« aus dem Jahre 1848.

welche Bestandtheile des so zusammengesetzten Hautorganes bei den einzelnen Krankheiten desselben sich verändert zeigen und welcher Art diese Veränderungen sind.«6

Die Möglichkeiten, durch histopathologische Untersuchungen zu einem besseren Verständnis der vielfältigen Hautveränderungen zu gelangen, waren allerdings begrenzt - zu gering war die Qualität der Mikroskope und vor allem der noch in den Kinderschuhen steckenden Histotechnik. Die Präparate wurden damals durch Abstriche, das Auseinanderzupfen des Gewebes oder durch Schnitte mit einem Rasiermesser hergestellt, die entsprechend dick waren. Erst 1838 führte Gabriel Gustav Valentin ein Doppelmesser ein, das die Herstellung etwas dünnerer Schnitte erlaubte; Mikrotome gab es noch nicht.<sup>7</sup> Daher waren es die größeren Gebilde der Haut, die die Aufmerksamkeit in Anspruch nahmen, wie Haarfollikel und Drüsen. Zwar waren Talgdrüsen durch Marcello Malpighi und Schweißdrüsen durch Niels daß es zugleich unumgänglich Stensen bereits im 17. Jahrhundert be-

breitung der Mikroskopie rückten sie zunehmend in den Mittelpunkt pathogenetischer Spekulationen. So erklärte der Holländer Imanuel van den Bosch 1786: »Ich bin der Meynung, daß alle Ausschläge der Haut, welche in kleinen abgesonderten Entzündungsgeschwülstchen bestehen, nichts anders sind, als theils die entzündeten Talgdrüschen, theils die entzündeten Haarwurzeln.«8

Diese Auffassung fand im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts große Verbreitung und wurde mit Einschränkungen von führenden Dermatologen, wie etwa Ferdinand Hebra, vertreten. Noch 1844 äußerte Julius Rosenbaum aus Halle in seiner »Geschichte und Kritik der Lehre von Hautkrankheiten«: »Wer da weiss, dass überall auf der Haut ... Hautdrüsen sich finden, welche beständig absondern und aufsaugen, ... der kann es unmöglich glauben, dass eine so grosse Zahl von Organen, welche zwar Einstülpungen der Epidermis sind, aber sich von ihr ebenso unterscheiden, wie die äussere Haut von der Schleimhaut - nicht zu gewichtigen Processen von dem Organismus benutzt werden, vielmehr wird er nothwendig wäre zu ermitteln, schrieben worden, doch mit der Ver- leicht einsehen, dass sich die Natur der-

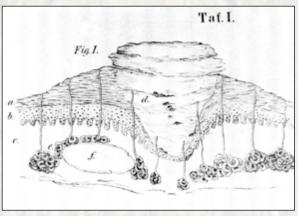


Bild eines Clavus aus von Bärensprungs Monographie (»Verticaler Durchschnitt eines Leichendornes«), das den typischen, tiefreichenden zentralen Hornpfropf zeigt. Die Schweißdrüsen sind unverhältnismäßig zahlreich eingezeichnet, aber unverändert.

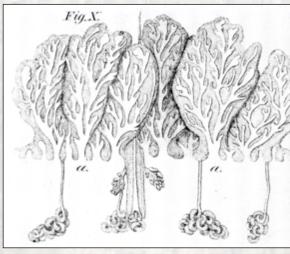


Bild eines Condyloma acuminatum aus von Bärensprungs Monographie (»Breites Kondylom vom After«) mit dem typischem papillomatösen Aufbau eines Virusakanthoms. Schweiß- und Taladrüsen sind unverändert.

selben häufig zur Eliminirung krankhafter Produkte bedienen wird, welche je nach ihrer Beschaffenheit wieder einen verschiedenen Einfluss auf die Drüsen selbst ausüben müssen. In der That finden wir nun auch, dass die meisten mit Papeln, Pusteln und Bläschen auftretenden Hautleiden nichts anderes sind als Drüsenaffektionen, welche durch kritische Ablagerungen im Blute gebildeter Krankheitsprodukte gebildet werden.«9

Als Felix von Bärensprung vier Jahre später die Ergebnisse seiner histopathologischen Studien in einer Monographie mit dem Titel »Beiträge zur und Pathologie Anatomie menschlichen Haut« zusammenfasste, wandte er sich gegen die Annahme einer zentralen Rolle der Hautdrüsen beim Zustandekommen exanthematiräumte er ein, dass »seit der Entdeckung

der Talgdrüsen ... die Annahme viel Wahrscheinlichkeit für sich hatte, dass die kleinen gesonderten Efflorescenzen der meisten Ausschläge in ebenso gesonderten kleinen Organen ihren Ursprung finden möch-

tersuchungen sei diese These »für den bei weitem grössten Theil der Ausschlä*ge unrichtig.*«<sup>10</sup> Im selben Jahr erschien auch Gustav Simons Buch, der im Wesentlichen zum selben Urteil kam, was Einordnung exanthematischer Hautveränderungen als »Drüsenaffektionen« ein rasches Ende bereitete.

Die Bücher von Gustav Simon und Felix von Bärensprung unterschieden sich in ihrer Zielsetzung. Dem zwölf Jahre älteren Gustav Simon als bereits »dirigirendem Arzte am Charité-Krankenhause und Privatdocenten an der Universität zu Berlin« ging es darum, ein um feingewebliche Aspekte angereichertes Lehrbuch zu schreiben, das »fast alle in unsern Handbüchern geschilderten Hautkrankheiten« umfasste, auch ohne in der Lage zu sein, ȟber scher Hautkrankheiten. Im Vorwort jede derselben eigene Beobachtungen mitzutheilen.« Der Titel des Buches, »Die Hautkrankheiten durch anatomi-Untersuchungen erläutert«, machte diesen Anspruch deutlich.6 Von Bärensprungs »Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut« hatten ein bescheideneres ten,« doch nach seinen eigenen Un- Ziel, nämlich die Darstellung und

Diskussion eigener Beobachtungen. Viele Erkrankungen blieben schon von daher unberücksichtigt, dass - Jahrzehnte vor Einführung der Lokalanästhesie - kein Untersuchungsmaterial zur Verfügung stand. So erklärte von Bärensprung im Vorwort: »Bei den acuten entzündlichen Eruptionen ist ein anatomischer Nachweis schwer zu führen wegen ihrer Seltenheit bei Leichen und ihrer schnellen Veränderung nach dem *Tode.* «<sup>10</sup> In seiner Monographie behandelte er deshalb nur chronische Veränderungen und beschränkte sich auf sechs häufige Krankheitskategorien, nämlich »Callus - Clavus«, »Verruca«, »Ichthyosis«, »Condyloma«, »Naevus« und »Comedo - Cystis sebacea«.

Im ersten Kapitel, in dem es um den Callus, also um Schwielen ging, die »am häufigsten nach einem lange fortgesetzten aber mit Ruhe abwechselnden mechanischen Drucke, den eine Hautstelle erfährt«, entstünden, erklärte von Bärensprung, das wichtigste histopathologische Merkmal bestehe »in der vermehrten Dicke der Epidermis«, während die dermalen Papillen im Vergleich zur dicken Epidermis »immer nur wenig verlängert« seien, und hob hervor: »Die Haarbälge, Talg- und Schweißdrüsen erleiden keine Veränderung.«<sup>11</sup> Den Clavus ordnete er als eine Variante des Callus ein, was damals noch nicht selbstverständlich war. In der älteren Literatur wurde der Clavus auf »eingetrocknete Lymphe« oder »getrocknete Gelenkschmiere« zurückgeführt, während der Erstbeschreiber der auch als »Brodie-Abszess« bezeichneten subakuten Osteomyelitis, Benjamin Colins Brodie, den Clavus mit dem Auftreten eines Schleimbeutels zwischen Epidermis und Cutis in Zusammenhang brachte. Julius Rosenbaum erkannte im Clavus zwar eine Variante der Schwiele, glaubte aber, der zentrale Hornpfropf sei in Wirklichkeit vertrocknetes und verhärtetes Sekret der Hautdrüsen, das wegen der durch äußeren Druck hervorgerufenen Kompression der Ausführungsgänge nicht entweichen

könne. Dagegen erklärte von Bärensprung, dass sich Clavi, abgesehen von ihrer geringen Größe, rundlichen Form und der Lage über einem Knochenvorsprung, »in

17

chen Schwielen nicht unterschieden«. Erst bei fortdauerndem Druck entstehe an der Oberfläche »ein kleiner runder Fleck, welcher sich durch größere Härte von der benachbarten Epidermis unterscheidet.« Dieser »auch nur aus Epidermis« bestehende verhärtete Kegel senke sich im weiteren Verlauf scheinbar »immer tiefer in die Umgebung« ein, was aber in Wirklichkeit darauf zurückzuführen sei, das »bei fortschreitendem Uebel die Epidermis in immer tieferen Schichten dieselbe Umwandlung erleidet.« Der in Mitte von Clavi zu beobachtende dunkle Fleck, den man »mit der Pupille eines Vogelauges vergleichen« könne und der zu den volkstümlichen Begriffen »Hühnerauge oder Elsterauge« geführt habe, sei »nichts ... als ein kleines Blutextravasat, welches ursprünglich an die Oberfläche der Cutis ergossen mit der neugebildeten Epidermis und zwischen die Schichten derselben eingeschlossen allmälig gegen die Oberfläche fortrückt.«12

Von Bärensprung grenzte den Callus und Clavus als rein epidermale Veränderungen von Verrucae ab, die nach seiner Auffassung »auf krankhafter Entwickelung einer begrenzten Stelle des Papillarkörpers« beruhten. Im Vergleich zur normalen Haut seien die dermalen Papillen »in der Warze ... drei- bis viermal so lang und an der Spitze kolbig angeschwollen.«13 Diese Schilderung ging zwar am eigentlichen Wesen von Viruswarzen vorbei, doch sie verwies auf ein Merkmal, das heute noch zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung alter Warzen von der mechanisch bedingten Epithelhyperplasie herangezogen wird.

In mancher Hinsicht zog von Bärensprung aus zutreffenden Beobachtungen falsche Schlüsse. Zum Beispiel ordnete er das frühe Karzinom der Lippe als »Verruca rhagadoidea« ein und grenzte es »von dem wahren Lippenkrebs« ab, da letzterer »immer in Gestalt eines Knotens in der Tiefe der Lippe« entstehe, während bei erste-

rem »die Entartung nur an ihrer Oberfläche« vor sich 18 gehe.14 Er machte auch keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen Condylomata late und Condylomata acuminata, sondern

ihrem ersten Entstehen ... von gewöhnli- ordnete beide der Syphilis zu und erklärte, »die Mannigfaltigkeit der Formen hängt einmal von der Gestalt und dem Umfange der ursprünglich erkrankten Hautstelle ab: ist diese klein, so entstehen spitze, ist sie größer, so entstehen breite Kondylome.«15 Bei Gebilden, die hohe Vergrößerungen erforderten und schwer erkennbar waren, folgte er den Konzepten seiner Zeit, wie der Lehre von der Bildung freier Zellkerne in einem »Cytoblastem«. Zum Beispiel erklärte er in Bezug auf Kondylome: »In frisch entstandenen, ganz kleinen Kondylomen sieht man ein formloses Cytoblastem, in welchem rundliche und granulirte Kerne dicht nebeneinander liegen. ... Diese pfriemförmigen Kerne verlängern sich, berühren sich mit ihren Spitzen und verschmelzen zu Fasern, welche nunmehr das Ansehn der sogenannten Kernfasern und der Fasern des elastischen Gewebes zeigen. ... Später aber findet ein Zerfallen des formlosen Cytoblastems in Faserzüge statt. ... Mit ihrem Auftreten verschwinden die rundlichen Kerne, während die linearen Kerne und die aus ihnen entstandenen verzweigten Fasern bestehen bleiben.«16

Diese Beschreibung zeigt, wie schwer es anhand der damals verfügbaren dicken und ungefärbten Schnittpräparate war, feingewebliche Strukturen zu erkennen. Insofern ist bemerkenswert, dass sich von Bärensprung recht eng an das hielt, was erkennbar war, und sich vergleichsweise selten in Spekulationen verrannte. Im zeitgleich erschienenen Lehrbuch von Gustav Simon war dies häufiger der Fall. Zum Beispiel äußerte Simon über das Zustandekommen von Schwielen »an Hautstellen, die von Zeit zu Zeit einem stärkeren Drucke ausgesetzt werden,« die dadurch erzeugte Reizung der Haut habe »einen Zustand der Congestion zur Folge, ... der mit einer stärkeren Ausschwitzung von Blutflüssigkeit, als gewöhnlich stattfindet, verbunden ist. Indem dies überschüssige Material dann wohl zur Bildung von Epidermiszellen verwendet wird, häufen sich letztere in abnormer Menge an und bedingen die beschriebene Hypertrophie der Oberhaut.«17 Felix von Bärensprung verzichtete auf solche Erklärungsversuche und berichtete lediglich, entweder gebe es »am Corium

### XVII.

Der Typhus in Oberschlesien im Jahre 1848.

> Von Dr. Felix von Bärensprung, Privablecent in Halle.

Der südlichste Theil Schlesiens, besonders die Kreise Rybnik und Pless, ist ein bugeliges Hochland. Der Boden ist grossentheils gut, für den Bau der Cerealien sowohl, als der Kartoffeln wohl geeignet, aber das Klima rauh. Durch die Ketten des mährischen Grenzgebirges und der Korpathen gegen Mittag, durch die Sudeten gegen Abend begrenzt, werden die wärmeren Luftströmungen abgehalten, während rauhe Nordwinde über die niederschlesische Ebene ungehindert herüberwehen. Diese lokalen Verhaltnisse, verbunden mit den Eigenthumlichkeiten des continentalen Klima's haben zur Folge; einen langen, kalten und schneereichen Winter, einen durch die unmittelbare Einwirkung der Sonnenstrahlen zwar heissen, aber nur wenige Monate dauernden Sommer, regnerisches Frühjahr und zeitig eintretenden, rauhen Herbst.

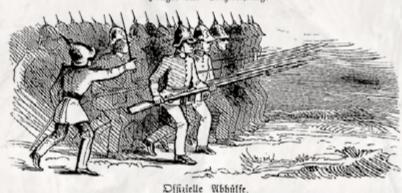
Dieses Land wird von einem slavischen Stamme bewohnt, dem in den Städten Deutsche und zahlreichere Juden beigemengt sind. Nicht unkräftig, aber ohne Ausdauer der Kraft, bildungsfähig, aber durch den Klerus in Dummheit und Aberglauben erhalten, unreinlich und träge wie kein anderes, in elende Hütten massenweise ausammengedrängt, vegetiet dieses Volk im Schmutz und Dürftigkeit dahin. Dem Klerus seinen Zehnten, dem Staate seine Steuern bei Heller und Pfennig zahlend, den Gutabesitzern robotpflichtig, von Juden betrogen

Titelseite der Arbeit von Bärensprungs über den »Typhus in Oberschlesien im Jahre 1848«.

### Das Glend in Ochlefien.



Sunger und Bergweiffung.



Schlesischer Weberaufstand 1844 (Unbekannter Zeichner, Karikatur aus der Zeitschrift »Fliegende Blätter«; 1848).

gar keine Veränderung« oder »in der Cutis unter der Schwiele Erscheinungen von Congestion, erweiterte Capillaren, die dann bläulich durch die Oberhaut hindurchschimmern.«<sup>18</sup> Der stärkere Fokus auf das, was tatsächlich erkennbar war, äußerte sich in seinem Buche nicht nur in der geringen Zahl der besprochenen Krankheitskategorien, sondern auch in der Behandlung der

einzelnen Themen.

Nicht nur wegen der Publikation seiner »Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut« nimmt das Jahr 1848 in von Bärenein. Am 8. Februar 1848 habilitierte sich der noch 25jährige in Halle und verbrachte anschließend acht Wochen in Oberschlesien, wo er während der dort seit Mitte 1847 grassiein übernahm, der am stärksten von der

Epidemie betroffenen Region. Fast 3% der Bevölkerung starben dort an der Erkrankung; die Morfahrungen zusammen, ging auf die und durch entnervtes Volk einer herein-

Kontagiosität des Typhus ein, schildete den Verlauf und wichtige Symptome, wie etwa das Typhusexanthem, das dem der Masern ähnlich sei, aber das Gesicht verschone und »nicht die regelmässige Wanderung wie die Masern« zeige, sondern »fast gleichzeitig auf der Oberfläche des ganzen Körpers« erscheine.<sup>19</sup>

Von Bärensprung wies auch auf die Prädisposition der fast durchweg polnischen Bevölkerung hin, die er in drastischen und wenig schmeichelhaften Worten beschrieb: »Nicht unkräftig, aber ohne Ausdauer der Kraft, sprungs Leben eine Sonderstellung bildungsfähig, aber durch den Klerus in Dummheit und Aberglauben erhalten, unreinlich und träge wie kein anderes, in elende Hütten massenweise zusammengedrängt, ... dem Klerus seinen Zehnten, dem Staate seine Steuern bei renden Typhus-Epidemie unter ande- Heller und Pfennig zahlend, den Gutsrem die ärztliche Betreuung von Wai- besitzern robotpflichtig, von Juden be-(heute: *trogen und ihnen zu hohen Procenten* Wodzisław Slaski) im Kreis Rybnik verschuldet,« sei das Volk »in den Jahren 1845-1847 durch drei sich folgende Missernten schwer betroffen« und durch anhaltende Hungersnöte so geschwächt worden, dass »mit den phytalität lag bei rund 20%. In einer sischen Kräften ... auch die moralischen fast 40seitigen Abhandlung fasste von Kräfte, jede Energie gewichen« sei, so Bärensprung seine dort gemachten Er- dass *»ein durch unerhörte Noth durch* 

brechenden Epidemie jeden nur möglichen Vorschub leisten musste.«19

Für die Zustände in der 1742 nach dem Ersten Schlesischen Krieg an Preußen gefallene Region machte von Bärensprung die Behörden verantwortlich. Erst nachdem die »Zeitungspresse ... den Nothschrei von 120,000 Menschen mit erfolgreichem Eifer unterstützt« und »ein grauenerregendes Bild oberschlesischer Zustände entworfen« habe, »zu einer Zeit, als schon unermessliches Unglück geschehen war,« habe Hilfe eingesetzt in Form von »Lieferungen an Lebensmitteln, Kleidern und Bettstücken, das Hervorziehen von Aerzten und Pflegern« sowie finanzieller Unterstützung, »aber diese tumultuarische Art des Beistandes musste oft auf Kosten der Zweckmässigkeit verfahren, und es ist gewiss nicht zu viel gesagt mit der Behauptung, dass das Wiedergutmachen des geschehenen Unglücks, wenn ein solches überhaupt möglich gewesen wäre, doppelt so viel gekostet hat, als dasselbe abzuwenden erfordert haben würde.«19

Die katastrophalen Lebensbedingungen in Schlesien und das Versagen der preußischen Behörden hatten schon





Rudolf Virchow (1821-1902)

vier Jahre zuvor zum schlesischen Weberaufstand geführt, der militärisch niedergeschlagen wurde, jedoch einen starken Niederschlag in zeitgenössischen Publikationen gefunden und zur Herausbildung politischer Meinungsbilder beigetragen hatte. Während von Bärensprung in Oberschlesien weilte, kam es, angestachelt durch die französische Februarrevolution, zu Volksaufständen in verschiedenen deutschen Städten, einschließlich Berlin, wo der preußische König Friedrich Wilhelm IV. im März 1848 nach anhaltenden Protesten und blutigen Barrikadenkämpfen sein Kabinett umbildete und den liberalen Kräften Zugeständnisse machte, von der Einberufung des Landtags über die Beseitigung von Zollschranken bis hin zur Einführung der Pressefreiheit. Nach Jahren der Zensur war offene Kritik für eine Weile möglich, und Felix von Bärensprung war diesbezüglich noch weit zurückhaltender als Rudolf Virchow, der damals 26jährige Prosektor der Berliner Charité, der vom Kultusministerium beauftragt worden war, »die Epidemie vorzugsweise im wissenschaftlichen Interesse einer näheren Untersuchung zu unterwerfen.« In seinem Bericht übte Virchow nicht nur schärfste Kritik am inzwischen entlassenen Innenminister Ernst von Bodel-

schwingh, dem er Indolenz gegenüber »den Forderungen der Civilbehörden« vorwarf, und am katholischen Klerus, der außer in Irland nirgends »eine ab-

Stande gebracht« habe, sondern am gesamten preußischen Staatsapparat: »Das Gesetz war da, die Beamten waren da, und das Volk - starb zu Tausenden Hungers und an Seuchen. Das Gesetz half nichts, denn es war nur beschriebenes Papier; die Beamten halfen nichts, denn das Resultat ihrer Thätigkeit war wiederum nur beschriebenes Papier.« Sie seien machtlos gewesen, denn sie seien »nicht von dem Volk für das Volksinteresse, sondern von dem Polizeistaat für das Staatsinteresse eingesetzt« worden, und als Konsequenz forderte Virchow, das »Recht des Einzelnen auf eine gesundheitsgemäße Existenz« in der Staatsverfassung festzuschreiben und »volle und unumschränkte Demokratie.«20 Nach dem Wiedererstarken konservativer Kräfte wurde Virchow im März 1849 in Berlin entlassen und folgte wenig später einem Ruf an die Universität Würzburg.

Von Bärensprung blieb zunächst in Halle, wo er nach seiner Rückkehr aus Oberschlesien wieder als Assistent Krukenbergs arbeitete. Das turbulente Jahr 1848 hielt noch weitere Überraschungen bereit. Im Herbst griff auch in Halle der Typhus um sich und eine Choleraepidemie breitete sich aus; nach dem Tode zweier Kollegen war von Bärensprung 1849 der einzige Assistent an der Medizinischen Klinik. 21,22 In dieser Zeit schulterte er nicht nur die stark vermehrte Arbeit an der Klinik, sondern führte auch als einer der ersten systematische Temperaturmessungen bei Patienten durch, deren Ergebnisse er 1851 publizierte. Seine solutere Knechtung des Volkes zu »Untersuchungen über die Tempera-

turverhältnisse des Fötus und des erwachsenen Menschen im gesunden und kranken Zustande« trugen maßgeblich dazu bei, dass sich die Temperaturmessung als Routinemethode in Krankenhäusern durchsetzte.<sup>23</sup>

Im Jahre 1850 heiratete Felix von Bärensprung in Bonn Marie Bluhme (1826-1907), die Tochter des bekannten Juristen Friedrich Bluhme, des damaligen Rektors der Bonner Universität. Im selben Jahr verließ er die Klinik Krukenbergs und gründete in Halle eine Privatklinik, die rasch von der Bevölkerung angenommen wurde. Darüber hinaus lehrte er weiter an der Universität und publizierte 1854 eine umfassende Studie über die Geschichte der Epidemien und des Gesundheitszustands in Halle, die vom 10. Jahrhundert bis in die Gegenwart reichte und mit historisch untermauerten sozialmedizinischen Empfehlungen verbunden war, von städtebaulichen Maßnahmen, um die arme Bevölkerung der Stadt aus ihren »alten, von Schmutz und Ungeziefer starrenden und verpesteten Quartieren« zu holen, bis hin zur Schaffung von Kinderkrippen und Kinderbewahranstalten, um die epidemisch grassierende Skrofulose und Tuberkulose einzudämmen.<sup>24</sup>

Anfang 1853 manifestierten sich beim Direktor der Abteilung für Hautkrankheiten und Syphilis an der Berliner Charité, Gustav Simon, erste Zeichen der Neurosyphilis und schritten unter dem Bilde der progressiven Paralyse mit einer starken Persönlichkeitsveränderung so rasch voran, dass monatelange Sanatoriumsaufenthalte erforderlich waren und ihm die Kliniksleitung entzogen werden musste. Dank der Fürsprache seines früheren Lehrers Johann Lukas Schönlein wurde Felix von Bärensprung noch im selben Jahr als Nachfolger Simons an die Abteilung für Syphilitische der Charité-Klinik berufen, die er zunächst nur kommissarisch leitete. Die Abteilungen für Syphilis- und Krätzepatienten waren in den oberen beiden Stockwerken des 1834 eröffneten Neubaus der Charité untergebracht, deren Räumlichkeiten, in von Bärensprungs Worten, »in bezug auf Umfang und innere Einrichtung ihrem Zweck auf das Vollkommenste« entsprachen. Darüber hinaus gab es im

zweiten Stockwerk einen Arbeitsraum, in dem von Bärensprung die Patienten zwecks »Erhalten der Disciplin« mit Handarbeit beschäftigte.<sup>25</sup>

Die kurz vor dem Ausscheiden Gustav Simons eingerichtete Hautabteilung der Charité war nie wirklich genutzt und kurz vor von Bärensprungs Amtsantritt im Oktober 1853 wieder geschlossen worden. Nachdem von Bärensprung im September 1854 als Direktor der Abteilung für Syphilitische bestätigt worden war, beantragte er im Juni 1856 beim Minister für Geistliche, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten »eine besondere Abtheilung für ansteckende und nichtansteckende Haut- und Flechtenkrankheiten in Verbindung mit einer stationären und ambulanten Klinik.«<sup>25</sup> Das Ministerium stand diesem Antrag aufgeschlossen gegenüber, doch von der Fakultät wurde er mehrheitlich abgelehnt. Dass von Bärensprung, der 1857 zum außerordentlichen Professor ernannt und mit Beginn des Jahres 1858 auch mit der Leitung der Abteilung für Krätzekranke betraut worden war, seine Vorstellungen schließlich doch durchsetzen konnte, war abermals der Unterstützung Schönleins zu verdanken: die »Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten im Charité-Krankenhause« konnte am 1. Oktober 1858 im Altbau der Charité eröffnet werden. Von Bärensprung war fortan Direktor Syphilitische mit 200 Betten, der 20 Betten.<sup>26</sup>

Die Größe der Abteilungen verdeutlicht, dass von Bärensprungs Hauptaufgaben auf dem Gebiet der Geschlechtskrankheiten lagen. Deren Abgrenzung voneinander war damals noch strittig, insbesondere die Frage nach der Stellung des Ulcus molle, das von vielen Autoren als Variante des harten Schankers und damit der Syphilis betrachtet wurde. Zu dieser Einschätzung trugen auch fehlgedeutete Inokulationsversuche bei, bei denen Material aus Hautläsionen wie dem harten oder weichen Schanker auf die gesunde Haut der Patienten oder anderer Personen übertragen wurde. Die ethische Dimension solcher Experimente wurde damals noch nicht diskutiert: John Hunter in London, Philippe Ricord und sein Schüler F.F. Clerc in Paris, Ferdinand Hebra in Wien, Josef Lindwurm in München - sie alle führten Inokulationsversuche durch, über die in Fachzeitschriften offen berichtet wurde. Felix von Bärensprung induzierte 1860 durch Überimpfung von Material aus einem Ulcus durum eine generalisierte Syphilis bei zwei jungen Prostituierten, während die Überimpfung von Material aus einem Ulcus molle nur zu einer lokalen Von Bärensprungs analytische Be-

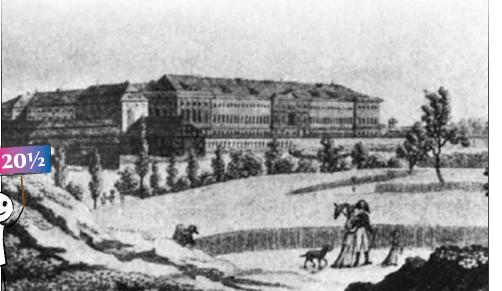
dreier Abteilungen: der Abteilung für Affektion führte, was für die grundsätzliche Abgrenzung beider Krankheiten Abteilung für Krätzige mit 30 Betten sprach.<sup>27</sup> Von Bärensprung und andeund der Abteilung für Hautkranke mit re Forscher demonstrierten durch solche Versuche auch die Kontagiosität der sekundären Syphilis und widerlegten damit Philippe Ricord, der - ebenfalls aufgrund von Inokulationsexperimenten, die er aber ausschließlich an den Patienten selbst oder anderen bereits an Syphilis erkrankten Personen vorgenommen hatte - zum Schluss gekommen war: »Der Syphilitische ist im zweiten und dritten Stadium seiner Krankheit nicht ansteckend.«28

> Auf therapeutischem Gebiet war von Bärensprung ein hartnäckiger Gegner der damals wirksamsten, aber nebenwirkungsreichen Therapie der Syphilis, der Behandlung mit Quecksilber, und propagierte stattdessen diätetische und physiotherapeutische Behandlungsmaßnahmen.4 Die wichtigste seiner zahlreichen venereologischen Publikationen war eine Monografie über die hereditäre Syphilis.<sup>29</sup> Im Vordergrund seines wissenschaftlichen Interesses standen jedoch nicht die Geschlechts-, sondern die Hautkrankheiten. »Die Hautkrankheiten« war der Titel eines sehr erfolgreichen kurzen Lehrbuchs, das er 1859 publizierte und in dem er vornehmlich auf die Ätiologie der Erkrankungen einging.

> trachtungsweise, die über die klinische Morphologie hinausging und ätiologische und histogenetische Aspekte in den Vordergrund rückte, wird besonders deutlich in seinen Beiträgen zum Herpes zoster. Das halbseitige Auftreten der Hautveränderungen hatte schon zuvor Autoren wie Henle und Rayer zur Annahme geführt, dass ihre Ursache in einer krankhaften Veränderung des zentralen Nervensystems zu suchen sei. Von Bärensprung selbst hatte noch 1848 einen Bezug des Herpes zoster zum Nervensystem bestritten, revidierte diese Ansicht jedoch auf dem Boden umfangreicher Fallstudien und stellte 1861 eine Hypothese auf, die die klini-

schen Besonderheiten der »Gürtelkrankheit« erklären sollte: da motorische Störungen fehlten, beim thorakalen Herpes zoster die





der hinteren Wurzel oder dem Intervertebralganglion, zu suchen sei.30 Zwei Jahre später konnte diese Hypothese bei der Obduktion eines an Zos-Daniel von Recklinghausen vorgenommen wurde, bestätigt werden: makros-Entzündungszeichen in drei benachbarten Spinalganglien nachweisen.<sup>31</sup>

beschrieb und benannte von Bärensprung im Jahre 1862 das Erythrasma.<sup>32</sup> Bereits drei Jahre zuvor hatte sein Schüler Maximilian Burchardt Ȇber eine bei Chloasma vorkommende Pilzform« berichtet,<sup>33</sup> der von Bärensprung den Namen »Microsporon minutissimum« gab. Heute ist der Erreger als Corynebacterium identifiziert. Der Namenszu- tisierte er, »daß die bisherigen Räumlichsatz »minutissimum« hat sich aber keiten nur die Aufnahme solcher Kranken ebenso erhalten wie der Name für die möglich machten, welche mit chroni-»meist auf die Inquinal- oder Axillarge- schen Flechtenübeln behaftet waren, gend beschränkte kontagiöse Aus- während die wichtigen akuten und fieberschlagsform«, deren Eigenständigkeit haften Affektionen, alle Fälle von Rose, von Bärensprung durch die Namensgebung »Erythrasma« hervorhob.32

vorderen und hinteren Äste des Ner- Felix von Bärensprung zählte zu den vus intercostalis beteiligt waren und in produktivsten Wissenschaftlern der der Regel nur ein Nervenstamm be- Berliner Charité. Zwischen 1855 und troffen war, äußerte er die Vermutung, 1863 war er in allen Ausgaben der dass die den Zoster bedingende Affek- Charité-Annalen mit Arbeiten vertretion in dem zwischen Rückenmark und ten, deren Themen von der Syphilis der Vereinigungsstelle der vorderen bis hin zur Vitiligo, dem Albinismus und hinteren Wurzel gelegenen Ab- und der Alopecia areata reichten.<sup>21</sup> In schnitt des sensiblen Nerven, also in Zusammenarbeit mit Ferdinand Hebra bereitete er außerdem einen groß angelegten Atlas der Hautkrankheiten vor, der unter beider Namen erst 1867, drei Jahre nach seinem Tod, erscheiter erkrankten und an einer Lungen- nen sollte.<sup>34</sup> Die wissenschaftlichen tuberkulose verstorbenen Knaben, Arbeiten, die Patientenversorgung in die durch Virchows Schüler Friedrich und außerhalb der Charité-Klinik und seine Aufgaben als Dozent und Prüfer bei Staatsexamina nahmen von Bärenkopisch und mikroskopisch ließen sich sprung stark in Anspruch, zumal er keinen Stab dauerhafter ärztlicher Mitarbeiter hatte und damit - im Unterschied zu Ferdinand Hebra - auch In einer seiner Arbeiten zum Herpes keine eigene dermatologische Schule aufbauen konnte, da seine Assistenten vorübergehend an die Charité kommandierte Militärärzte waren.<sup>25</sup>

> Trotz seiner Überlastung setzte sich von Bärensprung für einen Ausbau seiner Abteilung für Hautkranke ein. In einem Schreiben an die Charité-Direktion kri-Scharlach, Masern usw. auf anderen Stationen untergebracht werden mussten.«

Die Direktion ging auf seine Wünsche nicht ein und lehnte auch sein Ansinnen ab, »Fälle von roseartigen, exanthematischen und überhaupt von akuten Ausschlägen« überwiesen zu bekommen, um Auseinandersetzungen mit anderen Kliniksdirektoren aus dem Wege zu gehen, insbesondere mit Friedrich Theodor Frerichs, dem Nachfolger Schönleins als Direktor der II. Medizinischen Klinik, der auf Patienten mit akuten Hautkrankheiten als »dem allerwichtigsten Unterrichtsmateriale« seiner Klinik nicht verzichten wollte.<sup>25</sup>

Von Bärensprung strebte ebenfalls die Leitung einer großen Medizinischen Klinik an. Im Jahre 1858 eröffnete sich diese Möglichkeit, als er einen Ruf an die Medizinische Klinik in Dorpat (heute Tartu, Estland) erhielt, den er jedoch in der Hoffnung auf ein besseres Angebot im deutschen Sprachraum ablehnte. Dass er in Deutschland in der Folgezeit immer wieder übergangen wurde, deprimierte und verbitterte ihn. Die depressive, unzufriedene Grundeinstellung wurde verstärkt durch die politische Entwicklung in Preußen. Von Bärensprung war erzkonservativ, und schon die moderaten liberalen Veränderungen, die Männern wie Virchow längst nicht weit genug gingen, waren ihm ein Dorn im Auge. Von Bärensprung machte aus seiner Meinung auch kein Hehl, sondern war durchaus streitlustig, ein Wesenszug, der sich durch dieselbe Krankheit verstärkte, die schon seinen Vorgänger Gustav Simon befallen hatte.21

Von Bärensprung litt an Neurosyphilis unter dem Bilde der progressiven Paralvse, die sich ab 1862 zunehmend bemerkbar machte in Form von erhöhter Reizbarkeit und schließlich auch Wahnvorstellungen. So glaubte er, als er sich im August 1863 bei einer Operation eine Verletzung am Finger zuzog, vergiftet worden zu sein, teilte der Charité-Direktion in einem hektisch verfassten Brief mit, dass er seine Geschäfte vorerst nicht fortsetzen könne und reiste überstürzt ab, zunächst in den Harz und dann auf Helgoland, bis er in eine der ersten psychiatrischen Kliniken Deutschlands, die Klinik Hornheim bei Kiel, eingewiesen wurde. Dort besserte sich sein Zustand so weit, dass er seine Monografie zur hereditären Syphilis überarbeiten und



druckfertig machen konnte. Im Vorwort wies er auf die besonderen Umstände hin, unter denen die Monografie entstanden war: »Die Abfassung des Manuskriptes fällt zum Theil in die Zeit, die meiner schweren Erkrankung unmittelbar vorausging, und in der ich mich schon krank fühlte; dies möge den etwas herausfordernden Ton meiner Auslassungen, den ich nur theilweise noch zu mildern im Stande war, entschuldigen.«29

Die Monografie zur hereditären Syphilis war von Bärensprungs letzte wissenschaftliche Arbeit. Während der Abfassung verschlechterte sich sein Gesundheitszustand und er litt wieder verstärkt an Schlaflosigkeit und Halluzinationen. Es folgten Wochen der Besserung, in denen er neue Pläne schmiedete, wie das Schreiben einer Ergänzung zu seinem Lehrbuch über die Hautkrankheiten, doch am 26. August 1864 verließ er in den Morgenstunden die Klinik Hornheim, fuhr zum Kieler Schloss und stürzte sich dort in die Ostsee. Sein Körper wurde nach wenigen Minuten geborgen, doch Reanimationsversuche blieben vergeblich.

### Literatur

- 1 Weyers W. Jacob Henle a pioneer of 17 dermatopathology. Am J Dermatopathol 2009; 31: 6-12.
- 2 Henle J. Ueber die Ausbreitung des Epi- 18 Von Bärensprung F. Beiträge zur thelium im menschlichen Körper. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin 1838; 5: 103-128.
- Henle J. Ueber Schleim- und Eiterbildung und ihr Verhältniss zur Oberhaut. Berlin: G. Reimer, 1838.
- 4 Sterry W, Haas N. Friedrich Wilhelm Felix von Bärensprung (1822-1864). In: Löser C, Plewig G (Hrsg.). Pantheon der Dermatologie. Heidelberg: Springer, 2008, S. 45-50.
- 5 Crissey JT, Parish LC. The Dermatology and Syphilology of the Nineteenth Century, S. 44f.
  - 6 Simon G. Die Hautkrankheiten durch anatomische Untersuchungen erläutert. Berlin: G. Reimer, 1848.
- Bracegirdle B. A history of microtechnique. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1978, S116ff.

- Van den Bosch I. Theoretische und praktische Bemerkungen über das Muskelvermögen der Haargefäschen nebst einigen Anwendungen desselben zur Erklärung einiger Erscheinungen in dem gesunden und kranken thierischen Körper. Münster, Osnabrück: Perrenonische Buchhandlung, 1786, S. 287.
- 9 Rosenbaum J. Zur Geschichte und Kritik der Lehre von den Hautkrankheiten mit besonderer Rücksicht auf die Genesis der Elementarformen. Halle: Verlag der Buchhandlung des Waisenhauses, 1844, S. 87.
- 10 Von Bärensprung F. Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut. Leipzig: Breitkopf und Härtel, 1848,
- 11 Ibid., S. 5f.
- 12 Ibid., S. 7ff.
- Ibid., S. 13.
- bid., S. 19.
- 15 Ibid., S. 48.
- Ibid., S. 53f.
- Simon G. Die Hautkrankheiten durch anatomische Untersuchungen erläutert, S. 30.
- Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut, S. 6f.
- Von Bärensprung F. Der Typhus in Oberschlesien im Jahre 1848. Archiv für die gesammte Medicin 1849; 10: 448-484.
- Oberschlesien herrschende Typhus-Epidemie. Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für wissenschaftliche Medizin 1849; 2: 143-322.
- Veit O. Zur Erinnerung an Prof. Fel. v. Bärensprung. Annalen des Charite-Krankenhauses 1865; 12: 74-85.
- 22 Jüttner, Christine (1997) Der Berliner Dermatologe Friedrich Wilhelm Felix von Bärensprung (1822-1864) und seine Verdienste in Forschung und Lehre, Diss. med. Würzburg.

- 23 Von Bärensprung F. Untersuchungen über die Temperaturverhältnisse des Fötus und des erwachsenen Menschen im gesunden und kranken Zustande. Archiv für Anatomie, Physiologie und für wissenschaftliche Medicin 1851; 126-175.
- 24 Von Bärensprung F. Über die Folge und den Verlauf epidemischer Krankheiten. Beobachtungen aus der medizinischen Geschichte und Statistik der Stadt Halle. Halle: Verlag von H.W. Schmidt, 1854.
- 25 Harnack K. Die Hautklinik der Charité und die Dermatologie in Berlin (1710-1999). Berlin: BMV, 2000.
- Scholz A. Geschichte der Dermatologie in Deutschland. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999, S.29.
- 27 Weyers W. The Abuse of Man. An Illustrated History of Dubious Medical Experimentation. New York: Ardor Scribendi, 2003, S. 28f.
- 28 Sticker G. Entwurf einer Geschichte der ansteckenden Geschlechtskrankheiten. In: Jasassohn J (Hrsg.) Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Dreiundzwanzigster Band. Berlin: Julius Springer, 1931, S. 598.
- 29 Von Bärensprung F. Die hereditäre Syphilis: Eine Monografie. Berlin: August Hirschwald, 1864.
- 30 Von Bärensprung F. Die Gürtelkrankheit. Charité-Annalen 1861; 9: 40-128.
- 31 Von Bärensprung F. Beiträge zur Kenntniss des Zoster (Dritte Folge). Charité-Annalen 1863; 11: 96-116.
- Virchow A. Mittheilungen über die in 32 Von Bärensprung F. Neue Beobachtungen über Herpes. Charité-Annalen 1862; 10: 123-143.
  - 33 Burchardt M. Über eine bei Chloasma vorkommende Pilzform. Medizinische Zeitung des »Vereins für Heilkunde in Preußen«, 20.7.1859: 141-142.
  - 34 Bärensprung F, Hebra F. Atlas der Hautkrankheiten. Nach Originalen von Prof. von Baerensprung und Prof. Hebra, Zeichnungen von Carl Heitzmann. Text nach Professor Hebra. Erlangen:

Enke, 1867.

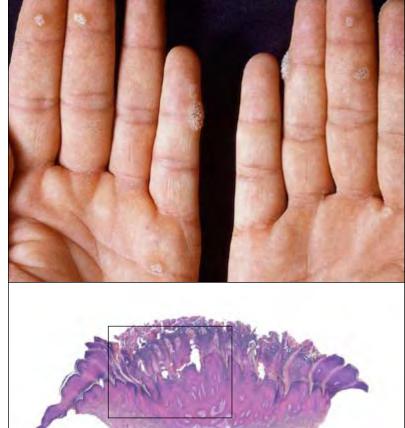
# Klinische Befunde – histopathologisch erläutert Verruca vulgaris und Clavus

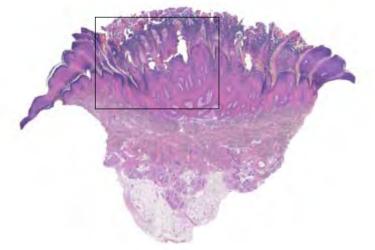
Die Verruca vulgaris und der Clavus sind in typischen Fällen leicht voneinander zu unterscheiden. Die Verruca vulgaris ist in der Regel exophytisch und papillomatös aufgebaut; die Oberfläche ist zerklüftet. Nicht selten sieht man mehrere benachbarte, teils konfluierende Läsionen. Der Clavus ist endophytisch, nur leicht erhaben und weist eine recht glatte, gleichmäßige Oberfläche auf, oft bestehend aus einer breiten Schuppe oder Kruste; er findet sich in der Regel solitär über einem Fußgelenk, wo die Haut zwischen dem Knochenvorsprung und dem Schuh besonders starkem Druck ausgesetzt ist.

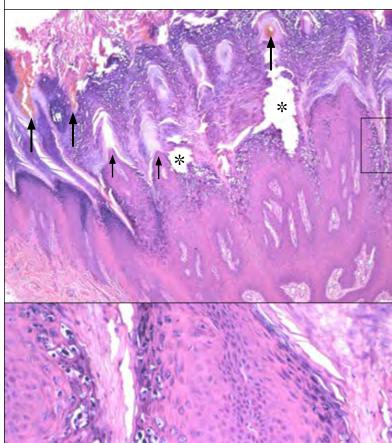
Aber: nicht immer ist die Unterscheidung leicht, denn die Warze und der Clavus haben auch viele Gemeinsamkeiten. Beide sind isoliert gelegene, in der Regel runde und recht scharf begrenzte, derbe Läsionen mit einer Verdickung der Hornschicht. Beide gehen oft mit Hämorrhagien einher, die zu einer punkförmigen schwärzlichen Verfärbung der Hornschicht führen. Auch der Clavus kann an mehreren Stellen auftreten. Auch die Verruca vulgaris entsteht bevorzugt an druckbelasteten Stellen, kann vorwiegend endophytisch wachsen und eine recht glatte Oberfläche aufweisen.

Histopathologisch zeigt die Warze einen papillomatösen Aufbau mit stark verlängerten dermalen Papillen, die bis dicht an die Hornschicht heranreichen, und dementsprechend verlängerten Reteleisten, die oft zum Zentrum der Läsion hin gebogen sind, während der Clavus durch eine recht gleichmäßige Verbreiterung der Epidermis mit einem zentralen, kompakten, weit in die Tiefe reichenden Hornkeil gekennzeichnet ist, wie dies

schon durch von Bärensprung in typischer Weise dargestellt wurde.
Die Warze weist in den
verlängerten Papillen erweiterte, geschlängelt verlaufende Blutgefäße auf und zeigt







- Verrucae vulgares an Handinnenflächen und Fingern. Typisch sind das vorwiegend exophytische Wachstum und die unregelmäßige Oberflächenstruktur als Folge der Papillomatose.
  - Verruca vulgaris von der
- Fußsohle eines 11jährigen Jungen: Typischer symmetrischer, papillomatöser Aufbau mit Hypergranulose und Hyperkeratose, verlängerten dermalen Papillen und verlängerten Reteleisten, die zum Zentrum der Läsion hin gebogen sind.

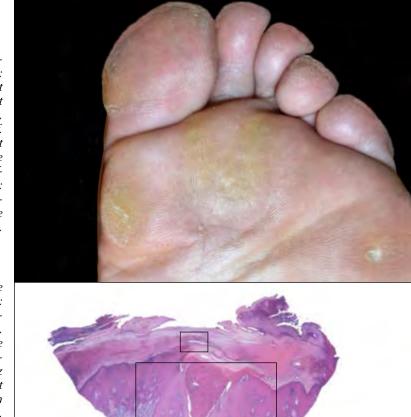
◀ Zunehmende Vakuolisierung der Keratozyten in den oberen Epidermislagen durch perinukleäre Schrumpfung des Zytoplasmas. Die Granularzellschicht ist insgesamt verbreitert, wobei sie über den Papillenspitzen schmal ist oder gänzlich fehlt (kleine Pfeile). Über diesen Stellen sieht man in der Hornschicht schmale Parakeratosesäulen, die zum Teil kleine Einblutungen enthalten (große Pfeile). Durch Herauslösung dieser Strukturen bei der Gewebeaufarbeitung entstehen in der Hornschicht fokal unregelmäßig begrenzte, vertikale Hohlräume (Sternchen).

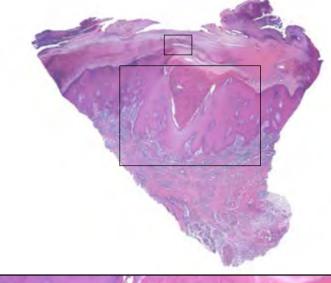
Koilozyten im Stratum granulosum: Die Kerne der Keratozyten sind nicht vergrößert, weisen jedoch perinukleäre Schrumpfräume auf. Schon in der Mitte der Epidermis sind erste Keratohyalingranula zu erkennen, die zur Oberfläche hin an Größe zunehmen und teilweise die Größe eines Zellkerns erreichen.

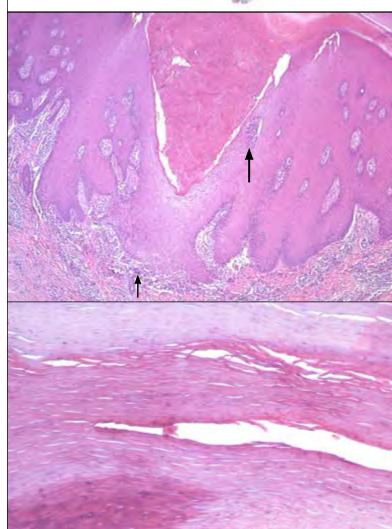
- Clavus über dem Mittelfußköpfchen des 5. Zehs: umschriebene, leicht erhabene Papel mit zentralem weißlichen, endophytischen Hornpfropf. Druckbedingte Schwielen mit gelblicher Hyperkeratose auch über den Mittelköpfchen der 1. bis 3. Zehe (Bild: Wegrowski, Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 Unported; bearbeitet).
- Clavus von der Fußsohle eines 16 jährigen Jungen: ausgeprägte Epithelhyperplasie mit Hypergranulose, kompakter Hyperkeratose und einem zentralen keilförmigen Hornpfropf. Trotz deutlicher Papillomatose ist die Epidermis über den Papillenspitzen relativ breit.

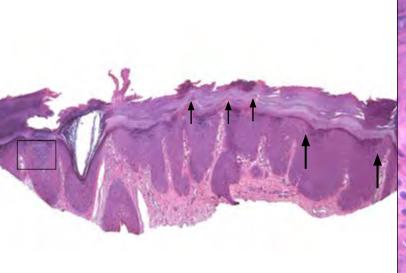
Zentraler kompakter Hornkeil, dessen Spitze wie ein Nagel gegen die Dermis gerichtet ist und die Schmerzhaftigkeit von Clavi erklärt. Unterhalb des Hornkeils sieht man eine suppurativgranulomatöse Entzündung mit histiozytären Riesenzellen (kleiner Pfeil) als Hinweis auf eine in dieser Schnittebene nicht erfasste umschriebene Perforation. Entzündungszellen finden sich auch in einer Papillenspitze (großer Pfeil) und in der Hornschicht.

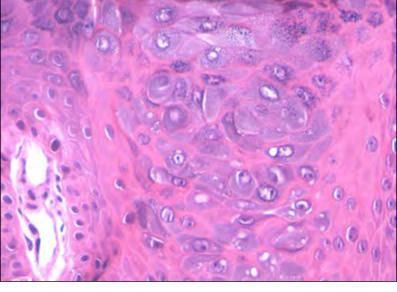
Übereinander gestaffelte, horizontal angeordnete Parakeratoseschichten in der Hornschicht als Ausdruck der repititiven, unterschiedlich starken Traumatisierung der Haut. Zwischen den Parakeratoseschichten sieht man zum Teil horizontal verlaufende Spalträume.









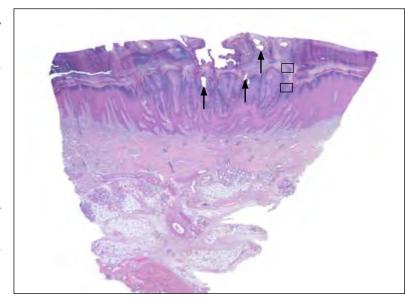


weise schmale Parakeratosesäulen, in denen sich nicht selten Entzündungszellen und Einschlüsse von Erythrozyten befinden. Auch beim Clavus kann die Hornschicht parakeratotische Anteile mit Einschlüssen von Entzündungszellen und Erythrozyten aufweisen, doch sind diese als Folge der repititiven Traumatisierung breiter und horizontal ausgerichtet, zuweilen mit mehreren Parakeratoseschichten übereinander, im Unterschied zu den vertikalen Parakeratosesäulen der Viruswarze. Dementsprechend sind die klinisch als schwarze Punkte wahr-

über den Papillenspitzen typischerweise schmale Parakeratosesäulen, in denen sich nicht selten Entzündungszellen und Einschlüsse von Erythrozyten befinden. Auch beim Clavus kann die Hornschicht parakeratotische Anteile mit Einschlüssen von Entzündungszellen und Erythrozyten aufweischen zu sehen sind.

Infolge der Infektion durch humane Papillomviren weist die Verruca vulgaris zytopathische Veränderungen auf, die beim Clavus fehlen. Die Replikation der viralen DNA findet in der basalen Epidermis statt, doch reife Viren und die mit ihnen einhergehenden Veränderungen der Keratozyten finden sich erst in den oberen Epidermislagen. Die Keratozyten bilden dort Vakuolen in Kern und Zytoplasma aus, das Zytoplasma um die Kerne schrumpft und zeigt eine Verdichtung an der Zellmembran. Keratozyten mit basophilen Kernen und perinukleärem Halo werden auch als Koilozyten bezeichnet, da sie bei ihrer Beschreibung in Abstrichpräparaten der Cervix am ehesten an die Zellen der Koilonychie erinnerten (Cancer Cytopathology 2012; 120: 421). Meist sind die Kerne nicht oder nur geringfügig vergrößert, doch sie können auch stark

- ▶ Verruca vulgaris von der Fußsohle eines 41 jährigen Mannes: Symmetrischer, papillomatöser Aufbau mit Hypergranulose und Hyperkeratose, verlängerten dermalen Papillen und verlängerten Reteleisten, die zum Zentrum der Läsion hin gebogen sind. In der Hornschicht und teilweise auch der Granularzellschicht kleine unregelmäßig begrenzte vertikale Hohlräume (Pfeile).
- ▶▶ Im Zytoplasma der Keratozyten der oberen Epidermis zahlreiche Keratohyalingranula, die zur Oberfläche hin stark an Größe zunehmenden und starke Größenschwankungen aufweisen. Die Kerne der Keratozyten sind zum Teil deutlich vergrößert und weisen eine Margination des Nukleoplasmas am Kernrand auf (Pfeile).
  - >>> Vakuolisierte Einzelzellen sind fokal in der Hornschicht nachweisbar. Zum bläulichen Zytoplasma der Korneozyten trägt wahrscheinlich die Umwandlung auf Auflösung der vermehrt gebildeten und vergrößerten Keratohyalingranula bei.







- **◄** Ältere Verruca vulgaris vom Knie eines 57 jährigen Mannes. Unregelmäßige Epithelhyperplasie mit Papillomatose. Die Reteleisten sind nicht nach innen gebogen. Fokal angedeutet Koilozyten im Stratum granulosum (große Pfeile). In der breiten Parakeratoseschicht fokal verdichtete vertikale Parakeratosezonen als Hinweis auf ein Virusakanthom (kleine Pfeile).
- An einer umschriebenen Stelle innerhalb des Virusakanthoms Zeichen aktiver Virusreplikation in Form typischer zytopathischer Veränderungen. Im Stratum spinosum schwellen sowohl die Kerne als auch das Zytoplasma an und bilden kleine Vakuolen aus. Das Zytoplasma nimmt einen bläulichen Farbton an, noch ehe Keratohyalingranula sichtbar werden.

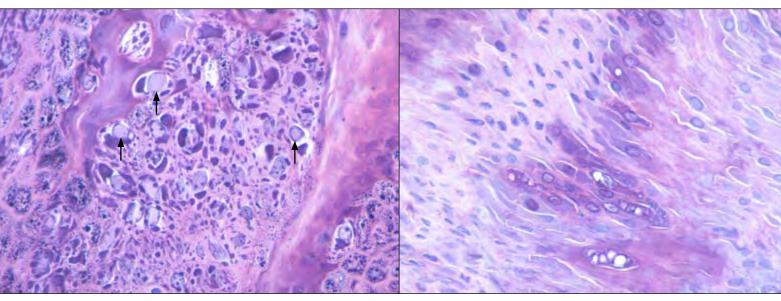
das Chromatin in Granula auflöst und dann an der Kernmembran kondensiert, so dass graue Kerne mit Margination des Nucleoplasmas entstehen, die an die Veränderungen bei Herpesvirus-Infektionen erinnern. Das Zytoplasma der Keratozyten nimmt in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung oft einen bläulichen Farbton an. Zudem bilden die Keratozyten frühzeitig Keratohyalingranula aus, die sehr zahlreich und vergröbert sind. Sie weisen starke Größenschwankungen auf und können die Größe von Zellkernen erreichen. Bei Übergang in die Horn-

an Umfang zunehmen, wobei sich schicht trägt die Auflösung der Keratohyalingranula zum bläulichen Farbton von Korneozyten bei; in frischen Warzen sind auch vakuolisierte Einzelzellen in der Hornschicht nachweisbar.

> Aber: nicht alle Warzen sind frisch. In alten Warzen mit fehlender oder nur geringer Virusreplikation fehlen auch die typischen zytopathischen Veränderungen, so dass die Diagnose im Wesentlichen aus der Architektur der Läsion abgeleitet werden muss. Auch die Architektur ist bei alten Warzen oftmals nicht so typisch: die Papillo

matose ist geringer ausgeprägt, die Epidermis ist auch über den Papillen recht breit, suprapapilläre Parakeratosesäulen mit Hämorrhagien fehlen oder sind nur fokal oder nur angedeutet nachweisbar. Weitere Merkmale, wie die Epithelverbreiterung, die Hypergranulose und die kompakte Hyperkeratose sind unspezifisch und können auch durch anhaltende mechanische Belastung hervorgerufen werden, wie dies bei Prurigopapeln und auch beim Clavus der Fall ist. Umgekehrt sind auch Warzen mechanischen Traumata ausgesetzt, insbesondere beim Auftreten an druckexponierten Stellen, und können dementsprechend Veränderungen aufweisen, die in der differenzialdiagnostischen Abwägung eher für einen Clavus sprechen, wie horizontale Parakeratoseschichten und Einschlüsse von Entzündungszellen und größere Hämorrhagien in der Hornschicht.

In typischen Fällen einfach, kann die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen Clavi und Viruswarzen daher schwierig und in manchen Fällen histopathologisch nicht sicher möglich sein, insbesondere im Falle kleiner oberflächlicher Biopsate.

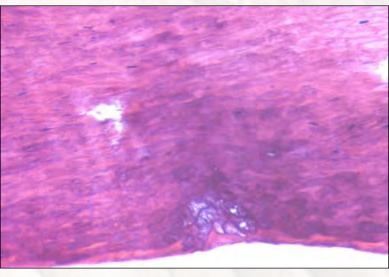




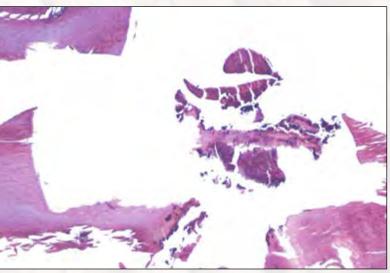








- Shave-Biopsie von der Fußsohle, durch die nur Anteile der Hornschicht erfasst wurden. Auf der linken Seite ist die Hornschicht orthokeratotisch, während sie auf der rechten Seite aus einer breiten Parakeratoseschicht besteht. Als Hinweis auf eine Warze sieht man einen unregelmäßig begrenzten Hohlraum (Pfeil).
- ◆ An der Unterseite des Hornfragments sieht man ganz fokal Korneozyten mit bläulich granulärem Zytoplasma. Dieser Befund stützt die Diagnose der Hornschicht einer Verruca vulgaris.



- **◄** Shave-Biopsie von der Fußsohle, durch die nur Fragmente der Hornschicht erfasst wurden. Die Hornschicht ist überwiegend kompakt und orthokeratotisch und weist horizontal verlaufende Hohlräume auf. Zentral sieht man parakeratotische Hornfragmente mit Einschlüssen von Entzündungszellen.
- ◀ Kleiner Abszess mit neutrophilen Granulozyten zwischen parakeratotischen Hornfragmenten. Dies spricht für ein Trauma und damit eher für die Hornschicht eines Clavus, aber auch eine Plantarwarze kann traumatisiert werden.

kuolisierte Einzelzellen, benachbarte vertikale Parakeratosesäulen mit Einblutungen oder unscharf begrenzte vertikale Hohlräume nachweisbar sind. In der Regel ist dies aber nicht der Fall. Wird durch die Biopsie auch das Stratum granulosum erfasst, kann die Diagnose einer Warze anhand von Koilozyten oder vergröberten Keratohyalingranula gestellt werden, doch sind diese auch bei Warzen

nicht immer nachweisbar. Da Clavi histopathologisch weniger diagnostische Anhaltspunkte bieten, muss die Biopsie noch tiefer reichen, um den zentralen Hornkeil als typisches Merkmal von Clavi zu erfassen.

Durch die meisten Shave-Biopsien zur Unterscheidung von Warzen und Clavi wird nur die Hornschicht erfasst. In der Regel fehlen sichere diagnostische Zeichen, und man ist auf nachgeordnete Kriterien angewiesen, um Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellen zu können, wie Parakeratosezonen mit angedeutet vertikaler Ausrichtung und kleine Einblutungen bei der Warze oder horizontale Parakeratoseschichten mit Entzündungszellen und größeren Einblutungen beim Clavus. Fehlen auch diese Veränderungen, ist man auf Vermutungen angewiesen, wie die Interpretation einiger bläulich tingierter Hornzellen als Hinweis auf eine Warze oder die Interpretation fehlender Zeichen einer Warze als Hinweis auf einen Clavus. Die geringe Belastbarkeit solcher Diagnosen sollte jedem Kliniker bewusst sein, aber auch im Befund eigens Erwähnung finden. Weitere Differenzialdiagnosen, wie etwa eine Palmoplantarkeratose, kommen in solchen Fällen ebenfalls in Betracht und bleiben in der Regel unerwähnt, wenn keine entsprechende klinische Fragestellung vorliegt.



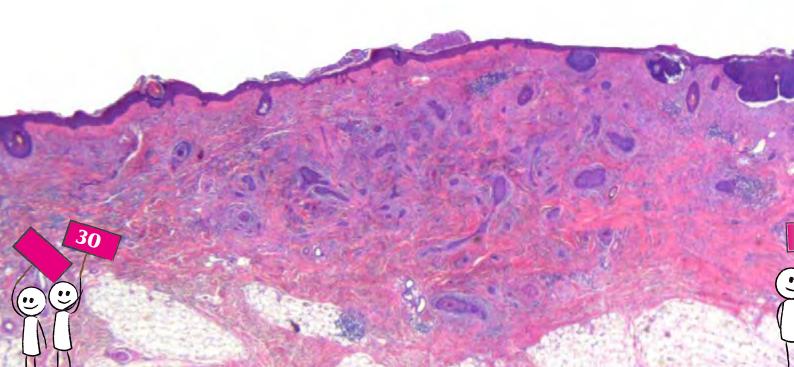
### Für Sie referiert

Basalzellkarzinome zählen zu den Besonderheiten, wie Pigmentierung häufigsten Tumoren der Haut. Verschiedene gemeinsame Merkmale von der Zytologie der Tumorzellen mit kleinen, basophilen Kernen und wenig Zytoplasma über Zeichen der follikulär-germinativen Differenzierung mit Palisadenstellung der Zellen am Rande von Tumorzellverbänden, das muzinöse Stroma und die auch klinisch wahrnehmbaren Angiektasien bis hin zum klinischen Verlauf mit langsam fortschreitendem Wachstum, der Neigung zu fokaler Regression und dem nahezu vollständigen Fehlen von Metastasen - kennzeichnen sie als eigenständige Tumorentität. Wachstumsmuster sind jedoch sehr verschieden - knotig oder schmalzapfig, adenoid oder zystisch, oberflächlich oder in die Tiefe reichend - und schlagen sich insofern im Verhalten nieder, als kleine superfizielle Basalzellkarzinome öfter eine komplette Regression zeigen als große und tiefreichende oder unscharf begrenzte Basalzellkarzinome häufiger unvollständig exzidiert werden und daher öfter rezidivieren als scharf begrenzte. Die verschiedenen Wachstumsmuster treten nicht selten kombiniert im selben Tumor auf (siehe Bild unten mit tigt wurde (basosquamös oder mit sarinfiltrativen, nodulär-zystischen und superfiziellen Anteilen), haben aber tiv > nodulär > superfiziell). Die Autodennoch zusammen mit anderen ren sprachen sich gegen die in der Dermatol 2022; 186: 97-987).

oder Verhornung, zur Beschreibung zahlreicher Subtypen des Basalzellkarzinoms unter fast 70 verschiedenen Bezeichnungen geführt. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden ie fünf Formen von »low risk«-Basalzellkarzinomen (nodulär, superfiziell, pigmentiert, infundibulozystisch, fibroepithelial) und »higher risk«-Basalzellkarzinomen (basosquamös, sklerosierend, infiltrierend, mit sarkomatoider Differenzierung, mikronodulär) unterschieden. Ein zwölfköpfiges Panel europäischer Dermatopathologen hat sich der Aufgabe angenommen, eine einheitliche Klassifikation von Basalzellkarzinomen zu erarbeiten. Dies geschah anhand von 100 ausgewählten Fällen, die eine repräsentative Auswahl der in der WHO-Klassifikation genannten Subtypen darstellten. Die anfangs erheblichen Unterschiede in der Bewertung konnten reduziert werden, indem »sklerosierende« und »mikronoduläre« Formen dem »infitrativen« Subtyp zugeschlagen wurden und indem bei Kombination verschiedener Muster im selben Präparat nur noch der Typ mit dem höchsten Risiko berücksichkomatoider Differenzierung > infiltra-

WHO-Klassifikation vorgenommene Zweiteilung der Subtypen in eine Gruppe mit niedrigerem und höherem Rezidivrisiko aus. Das in der WHO-Klassifikation aufgeführte pigmentierte Basalzellkarzinom wurde als irrelevant ausgeklammert, während der infundibulozystische und der fibroepitheliale Subtyp wegen ihres wenig aggressiven Verhaltens und besonderer klinischer Aspekte weiter berücksichtigt wurden. Die Zahl der Subtypen wurde gegenüber der WHO-Klassifikation von zehn auf sieben reduziert (Fernández-Figueras MT et al.; JEADV 2022; 36: 351-359).

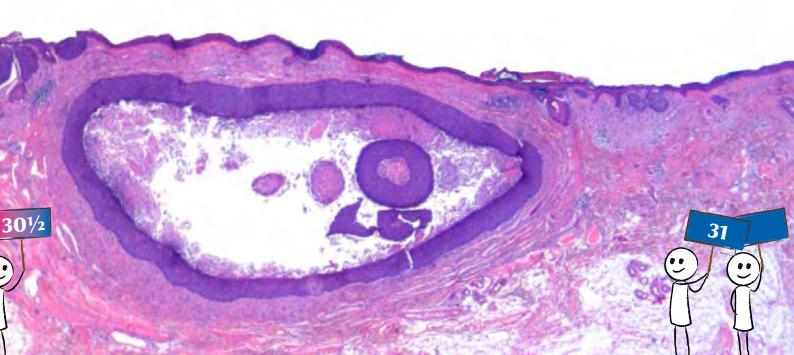
Eine chinesische Arbeitsgruppe hat in einer multizentrischen Studie an 1053 Patienten die Beziehung zwischen Ulzeration und Prognose bei akralen Melanomen verschiedener Tumordicke untersucht. Dabei konnte die Ulzeration als ungünstiger prognostischer Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit bestätigt werden. Allerdings war ein unabhängiger Einfluss der Ulzeration auf die Prognose vor allem bei dünnen Melanomen feststellbar. Ab einer Tumordicke von >1 mm ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ulzerierten und nicht ulzerierten Melanomen nachweisen (Wei X et al.; Br J



Die Röteln zählen zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, verlaufen in der Regel harmlos, können jedoch zu Komplikationen wie einer Enzephalitis und bei Infektionen in den ersten Schwangerschaftswochen zu ausgeprägten Schädigungen des Embryos führen. Sie sind vor allem in Osteuropa noch verbreitet, während sie in Deutschland durch die frühe Dreifachimpfung (Masern, Mumps, Röteln) sehr selten geworden sind. Trotz des in der Regel limitierten Krankheitsverlaufes kann das Rötelnvirus im Gewebe lange persistieren. Das gilt auch für das attenuierte Virus, das Bestandteil der Impfseren ist und bei Patienten mit Immundefekten zu granulomatösen Entzündungen führen kann, die sich erst lange Zeit nach der Impfung manifestieren. Eine amerikanische Arbeitsgruppe berichtet über ausgedehnte Rötelnvirusinduzierte Granulome bei vier immunkompetenten Erwachsenen. Diese manifestierten sich in Form mehrerer nummulärer konfluierender Plagues und Knoten, die bei wiederholten Biopsien jeweils palisadenförmige, teilweise auch verkäsende Granulome zeigten und zunächst an eine Mykobakteriose oder tiefe Mykose denken ließen. Der Verdacht auf Rötelnvirusinduzierte Granulome beruhte vor allem auf der Lokalisation: in allen Fällen war der linke Oberarm als bevorzugte Impfstelle betroffen. Rötelnvirus-RNA konnte jeweils im Gewebe nachgewiesen werden. In drei von vier Fällen ergab die Sequenzierung den Vaccine-Stamm des Virus, und in zwei Fällen konnten aus dem Gewebe lebende Viren gewonnen und in Zellkulturen übertragen werden (Wanat KA et al.; JAMA Dermatol 2022; 158: 626–633).

Bei kleinen Kindern werden Hautveränderungen nur selten biopsiert. Dies gilt auch für das Krankheitsbild der eosinophilen pustulären Follikulitis der Kindheit (EPFI), die sich meist in den ersten 36 Lebensmonaten manifestiert, mit multiplen, oft stark juckenden follikulären Papeln und Pusteln einhergeht, vornehmlich das Gesicht und den behaarten Kopf betrifft, eine Vermehrung eosinophiler Granulozyten im Gewebe und im peripheren Blut zeigt und einen chronisch-rezidivierenden Verlauf über Jahre nimmt. Die histopatopathologischen Merkmale der Erkrankung waren bisher nicht systematisch untersucht. Dies war das Ziel einer Studie am Hôpital Necker-Enfants Malades in Paris. Bei 44 Patienten mit den genannten klinischen Merkmalen fanden die Autoren durchweg ein Eosinophilen-reiches Infiltrat, das allerdings nur in der Hälfte der Fälle stark ausgeprägt war. In etwa einem Viertel der Präparate wurden »Flam-

menfiguren« gefunden. Dem Infiltrat gehörten in der Regel auch neutrophile Granulozyten an. Auffällig war eine Vermehrung von Eosinophilen um Haarfollikel und Schweißdrüsen. Nahezu 90% der Biopsate wiesen eine Follikulitis auf, die sich allerdings teilweise erst in Stufenschnitten darstellte. Etwa zwei Drittel der Biopsate zeigten interfollikuläre Pusteln. Die EPFI lässt sich aufgrund des späteren Erkrankungsbeginns vom Erythema toxicum neonatorum und der transienten neonatalen pustulären Melanose abgrenzen, zu denen allerdings nur wenige histopathologische Daten vorliegen. Die infantile Akropustulose tritt etwa zum selben Zeitpunkt auf, heilt aber meist zwischen dem 2. und 4. Lebensiahr ab. Sie unterscheidet sich durch ihre Prädilektionsstellen an Handflächen und Fußsohlen, zeigt aber ebenfalls Infiltrate aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und subkorneale Pusteln und gehört möglicherweise demselben Krankheitsspektrum an wie die EPFI. Dies gilt auch für die von Ofuji beschriebene eosinophile pustulöse Follikulitis des Erwachsenen, die bis auf das Fehlen von Flammenfiguren ein ähnliches histopathologisches Bild und einen ähnlichen Verlauf zeigt (Fertitta L et al.; Am J Dermatopathol 2022; 44: 395-402).



# **Dermatologie – einmal anders**

# Die spezifische Diagnose - Anspruch oder Illusion?

Zentrum der Medizin. Auf der spezifischen Diagnose baut alles auf: erst die der wichtigsten Schlüssel zur Diagnose sind. Viele systemische Erkrankungen wurden anhand ihrer Manifestationen an der Haut erstmals beschrieben und werden vor allem an ihnen erkannt. Das ist überraschend und unverstanden. Wenn ein Erythem vorwiegend auf der Weitstellung kleiner kutaner Blutgefäße beruht, wie kommt es, dass ein Masernexanthem anders Spezifität in der Biologie aussieht als ein Exanthem bei Röteln oder Ringelröteln und dass die Besonderheiten auf das auslösende Virus schließen lassen? Wie kommt es, dass ein Ödem und eine livide Hautverfärbung um die Augen oder auch zentral eingesunkene Papeln über den Interdigitalgelenken Hinweise darauf sind, dass ein Patient Muskelbeschwerden sophen mit dem Problem der Spezifihat und an einer Dermatomyositis leität. Die Antworten, zu denen sie ka-Hautverdickung vornehmlich am obe- schieden. So erklärte im vierten vor- wurden als ontologische Realitäten

Die spezifische Diagnose steht im ren Rücken für ein Skleromyxödem christlichen Jahrhundert der griechiund damit für das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie spricht Diagnose, dann die Therapie. Für die und dass sich dieser Verdacht durch Maße, da Hautveränderungen einer lässt, wo sich in der Regel kleine Papeln finden lassen? Fast scheint es so, als habe ein spezifisches Agens den Körper in seine Gewalt gebracht, um ihn nach seinem Willen zu verändern. Doch dann gibt es wieder so viele Abweichungen vom stereotypen Erscheifaszinierend zugleich und bis heute nungsbild, dass das Vorliegen jeglicher Spezifität in Frage gestellt wird.

Die Schwierigkeit, sich auf die Konstanz und gleichzeitig Diversität von Naturphänomenen einen Reim zu machen, betrifft nicht nur die Dermatologie und Medizin, sondern die Biologie im Ganzen. Seit Jahrtausenden ringen Naturforscher und Philo-

sche Philosoph Parmenides, es könne keinen echten Wandel geben: »Was ist, ist erschaffen und unzerstörbar, ein-Dermatologie gilt dies in besonderem einen Blick hinter die Ohren erhärten zigartig, vollständig, unveränderlich und ohne Ende.«1 Zur selben Zeit lehrte Heraklit, dass alles ständig im Wandel begriffen sei: »Du kannst nicht zweimal in dieselben Flüsse steigen, denn frische Wasser fließen immer auf dich zu.«3 Nach dieser Doktrin des »alles fließt« (»panta rhei«) war nichts spezifisch. Einige Jahrzehnte später führte Empedokles die Diversität der Natur auf Unterschiede in der Zusammensetzung von vier Grundelementen zurück, Feuer, Luft, Wasser und Erde, die für sich selbst aber immer gleichblieben: »Nimmermehr kann ja aus dem, was nicht ist, etwas entstehen. Und dass vergehe, was ist, ist unerhört und unmöglich.«3 Platon teilte diese Auffassung, glaubte aber, nicht nur die vier Elemente blieben konstant, sondern auch ihr Arrangement; in seiner Vorstellung gehorchte letzteres ewigen Plänen, die er als »Ideen« det? Wie kommt es, dass eine massive men, waren teilweise diametral ver- oder »eidē« bezeichnete. Diese »eidē«



und als perfekte Modelle einer Spezies betrachtet, wie etwa eines Pferdes. In Platons Augen standen individuelle Pferde in keiner besonderen Beziehung zueinander, sondern waren lediglich Ausdrucksformen desselben »eidos«. Das schönste aller Pferde war die beste Ausdrucksform des »eidos«, während andere Varianten minderwertige Manifestionen waren und andere Spezies Ausdrucksformen eines anderen »eidos«.4

Um die Prinzipien des ewigen »Logos« zu entschlüsseln, entwickelte Platon eine Methode der Klassifikation, die auf der binären Aufteilung in Gegensätze beruhte, zum Beispiel Wasserversus Landtiere, Fleisch- versus Pflanzenfresser, Nagetiere versus Huftiere, bis das in Frage stehende Objekt erreicht war.<sup>5</sup> Während Platon selbst nur geringes Interesse an Naturbeobachtungen zeigte, schrieb sein Schüler Aristoteles mehrere Bücher biologischen Inhalts, in denen er die ihm bekannten Lebewesen in einer »Scala Naturae« nach dem Grad ihrer »Perfek- Dinge in sechs Tagen erschaffen habe.

höher entwickelten Formen hin. Dabei bediente er sich einer Methode der Klassifikation, die als »per genus et differentiam« bekannt wurde: Genera wurden anhand gemeinsamer Attribute definiert und Spezies aufgrund von Unterschieden zwischen Mitgliedern desselben Genus abgegrenzt. Neben wesentlichen Attributen machte Aristoteles auch auf »symbebêkos« aufmerksam, akzidentelle Eigenschaften, die individuelle Formen zeigen könnten, ohne dass diese für ihre Bestimmung wesentlich seien.6

Der Glaube an die Existenz ewiger Formen der Realität hatte seine Wurzeln in der Geometrie. Die Beobachtung, dass ein Dreieck, unabhängig von der Kombination der Winkel, immer ein Dreieck bleibt, grundsätzlich verschieden von jedem anderen Polygon, wurde zur Basis des Essentialismus. Mit der Betonung grundsätzlicher und unveränderlicher Unterschiede passte Platons Lehre gut zum christlichen Dogma, dass Gott alle tion« ordnete, also von primitiven zu Der göttliche Plan, so hieß es, sei per-

fekt und für die Ewigkeit gemacht; individuelle Wesen mochten kommen und gehen, doch der Plan bliebe davon unberührt. Da lebende Objekte nur als Annäherungen an den ewigen Plan aufgefasst wurden, glaubte Platon, wahres Wissen sei nur durch den Intellekt erreichbar. Seine Konzepte wurden von Neoplatonisten weitergegeben und führten dazu, dass Naturbeobachtungen über Jahrhunderte hinweg vernachlässigt wurden.7

Dies begann sich zu ändern, als im 12. Jahrhundert die Schriften des Aristoteles wiederentdeckt wurden. Die Naturforscher der Renaissance folgten seiner Methode der Klassifikation, wie etwa der Italiener Andrea Cesalpino, der 1593 in seinem Buch »De Plantis« schrieb: »Wir suchen Ähnlichkeiten und Unterschiede der Form, die die Essenz ... der Pflanzen ausmachen, aber nicht zufällige Merkmale, ... wie medizinische Wirkungen und andere nützliche Eigenschaften.«8 Im Vorwort erklärte Cesalpino: »Wissenschaft besteht in der Zusammenstellung ähnlicher und der Unterscheidung unähnlicher Dinge.«9



In der Natur hilft dies jedoch nicht immer weiter, denn ähnliche Dinge können grundsätzlich verschieden sein, wie Insekten, die Zweige oder Blätter vortäuschen, und unähnliche Dinge können derselben Spezies angehören, wie Raupen und Schmetterlinge. Die Morphologie ist daher nur ein Aspekt, der durch die Genealogie ergänzt werden muss. Schon Cesalpino räumte ein, dass »gemäß dem Gesetz der Natur Ähnliches immer Ähnliches produziert«10 und deutete damit die erste biologische Definition von Spezies an, die 1686 vom englischen Botaniker John Ray in diesen Worten gegeben wurde: »Ich habe kein sichereres Kriterium für die Bestimmung von Spezies gefunden als die unterscheidenden Merkmale, die über den Samen weitergegeben werden. ... Eine Spezies entspringt nie dem Samen einer anderen.«11 Von dort war es nur noch ein kleiner Schritt bis zur Definition von Georges-Louis Leclerc de Buffon, der 1749 in seiner »Histoire naturelle« Spezies als eine »konstante Abfolge ähnlicher Individuen, die sich gemeinsam reproduzieren können, «12 bezeichnete: »... une production continue, perpétuelle, invariable.«13

Das Problem der Definitionen bestand damals wie heute darin, zwischen verschiedenen Spezies und Varianten derselben Spezies zu

unterscheiden. Lange Zeit war die Auffassung, barer Glaubenssatz, wie etwa re passen. ... Im Allgemeinen kommt über alles andere

den berühmten Ausspruch »Natura non facit saltus« prägte. 1735 entwarf Linnæus ein »System der Natur«, in dem er Pflanzen anhand ihrer Fortpflanzungsorgane in Klassen, Ordnungen, Gattungen, Spezies und Varianten einteilte. Letztere waren für ihn Folgen der Anpassung einer Spezies an äußere Bedingungen: »Varietas est planta mutata a causa accidentali: climate, solo, calore, venti.«14 Mit anderen Worten machte er nicht genetische Faktoren, sondern Klima, Erde, Hitze und Wind für Varianten verantwortlich, und erst im hohem Alter räumte er ein, dass auch Spezies nicht ein für allemal feststünden, sondern durch Hybridisierung entstehen könnten.

Für die Identifikation von Pflanzen war das »Systema naturae« sehr nützlich und fand weite Verbreitung, doch wurde der beschränkte Blick auf die Fortpflanzungsorgane der Pflanzen, die für Linnæus deren Essenz ausmachten, als künstlich kritisiert. Zum Beispiel betonte Buffon in seiner »Histoire naturelle«: »Wir müssen alle Aspekte des Objekts berücksichtigen, um das es geht,« einschließlich der Anatomie, des Verhaltens und der geographischen Verteilung.<sup>15</sup> Die Einteilung in Spezies hielt Buffon anfangs für artefiziell: »Die Natur schreitet in unbekannten Graden voran, die sich nicht gut für Unterteilungen anbieten. ... Man wird alle Wesen seien von eine Vielzahl von intermediären Spezies Gott erschaffen und damit finden und von Objekten, die zur Hälfte unveränderlich, ein unverrück- in eine Klasse und zur Hälfte in die ande-

beim Schweden Carl Linnæus, der man bei Produkten der Natur der Wahrheit umso näher, je mehr man die Zahl der Abteilungen erhöht, denn in Wirklichkeit existieren in der Natur nur Individuen. «16 Denselben Standpunkt vertrat Buffons Schüler Jean-Baptiste Lamarck, der als erster die allmähliche Entwicklung von Spezies hervorhob und erklärte: »Alle Klassifikationen sind gedankliche Kunstprodukte; ... in der Natur gibt es nur Individuen.«17

> Diese Einschätzungen hatten eine philosophische Grundlage, die von René Descartes ihren Ausgang nahm. Descartes machte eine grundsätzliche Unterscheidung zwischen Geist und Materie und maß dem Geist die größere Wichtigkeit bei, da jede Wahrnehmung von Materie Täuschungen unterliegen könne und nur kraft des Geistes möglich sei. Nur die Existenz des Geistes sei nicht zu bezweifeln, da man, selbst wenn man zweifle, nicht an seinem Zweifel zweifeln könne, eine Überlegung, die im berühmt gewordenen Satz »Cogito ergo sum« ihren Ausdruck fand. Mit anderen Worten wurde das eigene Denken

- **◀ U**nterschiedliche Spezies, gleiches Erscheinungsbild: Blätter einer Eiche und Wandelndes Blatt aus der Insektenfamilie Phyllioidea.
- **◀** *Identische Spezies, unterschiedliches* Erscheinungsbild: Raupe und Schmetterling von Cethosia cyane.

Titelbild der 4. Auflage des »Systema naturae« von Carl Linnæus aus dem Jahre 1744

erhoben, eine subjektivistische Einstellung, die den philosophischen Diskurs für lange Zeit prägte und sich im englischen Empirismus und kontinentalen Idealismus niederschlug.<sup>18</sup>

Die Auffassung, auf Materie - wenn überhaupt - nur mittels geistiger Erkenntnis schließen zu können, bedeutete umgekehrt, dass Aussagen über die materielle Welt als gedankliches

Kunstprodukt aufgefasst wurden. Zum ser oder jener abstrakten Idee gleichsam Beispiel erklärte der englische Philosoph John Locke 1690 in seinem »Essay Concerning Human Understanding«: »Die Natur produziert viele besondere Dinge, die in vielen Qualitäten übereinstimmen ..., aber es sind die Menschen, die diese unter Verwendung der gemeinsamen Qualitäten ... in Arten einteilen, um sie benennen zu kön-

nen, wobei Individuen

aufgrund

unter Flaggen eingeordnet werden ..., und darin, denke ich, besteht das ganze Geschäft von Genus und Spezies.«19 John Locke wiederum hatte einen starken Einfluss auf Charles Darwin, der 1859 in seinem berühmten Buch »On the Ori-

gin of Species by Means of Natural Selection« schrieb: »Der Begriff Spezies, der aus Gründen der Einfachheit willkürlich für eine Gruppe von Individuen verwendet wird, die sich einander sehr ähnlich sind, unterscheidet sich nicht wesentlich vom Begriff Varietät. ... Spezies ... sind nur artefizielle Kategorien zum Zwecke der Bequemlichkeit.«20



MDCCXLIV.

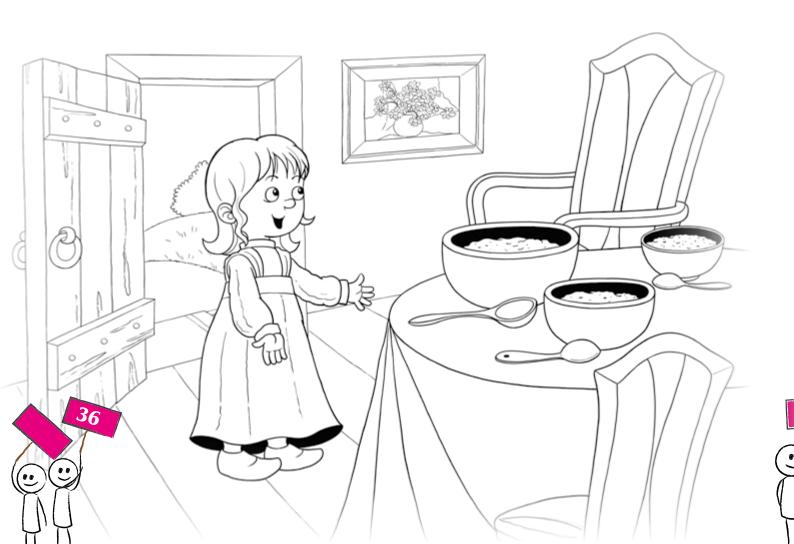
Noch prägnanter wurde die nominalistische Auffassung der Spezies 1908 vom amerikanischen Botaniker Charles Edwin Bessey formuliert: »Spezies haben keine wirkliche Existenz in der Natur ..., sondern wurden erfunden, damit wir eine größere Zahl von Individuen mit einem gemeinsamen Namen bezeichnen können.«<sup>21</sup>

Im Unterschied zu Bessey war Darwin kein Nominalist. Zwar räumte er ein, nicht sicher zwischen Spezies und Varianten unterscheiden zu können, auch nicht anhand des Kriteriums der Fertilität von Hybriden, da es \*\*sehr schwer zu sagen ist, wo die perfekte Fertilität endet und Sterilität beginnt, « doch er bezeichnete Spezies als \*\*hinlänglich gut definierte Objekte, die sich zu keinem Zeitpunkt als unentwirrbares Chaos veränderlicher Zwischenstufen präsentiert haben.«<sup>22</sup> In seinem Buch über den \*\*Ursprung der Arten« schrieb er bezüglich der Klassifika-

tion: »Die Verwandtschaft der Abstammung – als einziger bekannter Grund für die Ähnlichkeit organischer Wesen – ist das versteckte Band, dass alle Naturforscher unbewusst gesucht haben.«<sup>23</sup> Die gemeinsame Abstammung machte für Darwin den Unterschied aus zwischen einer artefiziellen Klassifikation zum Zwecke der Bequemlichkeit und einem »natürlichen System«, denn »jede wahre Klassifikation ist genealogisch.«<sup>24</sup>

Diese Auffassung setzte sich durch. Spezies sind mehr als \*\*artificial combinations made for convenience\*\*: obwohl sie sich über Serien von Varianten entwickeln, sind sie klar voneinander getrennt, in sich kohärent und beständig. Ihr \*\*eidos\*\* ist der relativ stabile genetische Code, aber er allein reicht nicht aus, um Spezies zu definieren.\*\* Der Biologe Ernst Mayr hob hervor: \*\*Systeme haben fast immer die Eigenschaft, dass sich die Charakterstika des Ganzen nicht ... aus der

vollständigsten Kenntnis der Einzelkomponenten ableiten lassen. «26 Der Grund dafür liegt im Phänomen der Emergenz, dem Auftauchen neuer Eigenschaften auf höheren Stufen der Organisation. Der genetische Code erklärt nicht alle Eigenschaften der Zelle, die Zelle nicht die eines Gewebes, das Gewebe nicht die eines Organs, das Organ nicht den gesamten Organismus und sein Verhalten. Schon Darwin sagte: »Die Wichtigkeit ... eines Aggregats von Charakteristika liegt auf der Hand ... Eine Klassifikation auf dem Boden eines einzigen Parameters, wie wichtig er auch sein mag, ist immer gescheitert.«27 Demgemäß werden Spezies heute anhand diverser Kriterien definiert, wie der reproduktiven Isolation mit der Fähigkeit zur Zeugung fertiler Nachkommen, der Morphologie, der Nischenbesetzung, des Metabolismus und der Genetik. Die taxonomische Wichtigkeit dieser Kriterien ist variabel, und es besteht Einigkeit,



dass eine Kombination von Kriterien erforderlich ist und dass diese miteinander korreliert sein müssen, um eine Spezies zu beschreiben.<sup>28</sup>

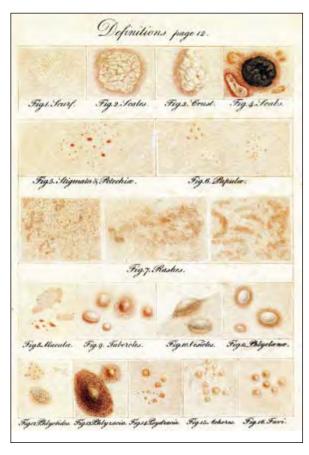
### Spezifität in der Dermatologie

In der Medizin wurden genau dieselben Fragen disktutiert, spätestens seit der »englische Hippokrates« Thomas Sydenham Mitte des 17. Jahrhunderts gefordert hatte: »Alle Krankheiten sollten auf eindeutige und sichere Spezies zurückgeführt werden, und dies mit derselben Sorgfalt, wie wir sie bei den Botanikern mit ihren Phytologien sehen.«<sup>29</sup>

Diese Forderung wurde von zahlreichen Medizinern aufgriffen, unter anderem von Carl Linnæus selbst und von einem seiner Freunde, dem Franzosen François Boissier de Sauvages, der Krankheiten nach dem Vorbild des »Systema naturae« klassifizierte und dabei den Hautveränderungen, »Effloreszenzen«, besondere Bedeutung beimaß, wie etwa Maculae, Papeln und Pusteln. Darauf aufbauend, entwickelte Robert Willan die Effloreszenzenlehre, die den Beginn der modernen Dermatologie markiert.30 Willan unterschied anfangs sieben, später acht Ordnungen von Krankheiten, wobei er jeweils das Leitsymptom in den Vordergrund stellte. Er war sich bewusst, dass es Überschneidungen gab, dass zum Beispiel Exantheme mit Maculae und Papulae einhergehen, doch seine Einteilung sollte in erster Linie die Erkennung von Krankheiten erleichtern. Genau wie Linnæus lieferte Willan keine biologische Klassifikation, sondern ein Identifikationsschema, aber das wurde nicht klar erkannt; fest verwurzelt im Essentialismus, suchten die meisten Autoren nach der »Essenz« von Hautkrankheiten. Weil diese nicht in den veränderlichen Effloreszenzen bestehen konnte, wurde auch Willans Klassifikation als künstlich kritisiert, zum Beispiel von Samu-

el Plumbe, der 1824 in seiner »Practical Treatise on Diseases of the Skin« eine ätiologische Klas-

 Definition der Effloreszenden zur Klassifikation von Hautkrankheiten aus Robert Willans Lehrbuch »Description and Treatment of Cutaneous Diseases«; London: J. Johnson, 1798.



unternommen wurden, bis schließlich in manchen Lehrbüchern auf Versuche der Klassifikation verzichtet wurde und Krankheiten in alphabetischer Reihenfolge behandelt wurden, wie im klassischen französischen Lehrbuch »La Pratique Dermatologique« aus dem Jahre 1900.<sup>32</sup>

Krankheiten wurden damit sozusagen auf Wörter reduziert. Dies lag nicht allein an der Schwierigkeit der Klassifikation, sondern auch an einer nominalistischen Einstellung, die in der Medizin weit verbreitet war. Zum Beispiel war der Pionier der Zellularpathologie, Rudolf Virchow, streng »anti-ontologisch« eingestellt und verneinte die Existenz spezifischer Krankheiten. In einem Artikel über »Die naturwissenschaftliche Methode und Standpunkte in der Therapie« erklärte er 1849, »daß Krankheiten nichts sifikation forderte.<sup>31</sup> Die Ätiolo- für sich Bestehendes, in sich Abgeschlosgie war jedoch fast durchweg unbe- senes ... sind, sondern ... nur den Ablauf und mannigfaltigen kannt. Demzufolge scheiterten alle der Lebenserscheinungen unter verän-Versuche einer biologischen Klassifi- derten Bedingungen darstellen« und zuzuordnen.«36

kation, die im Laufe des Jahrhunderts »daß es keine Krankheits-Entitäten *qiebt.«*<sup>33</sup> Ähnliche Ansichten äußerten führende Physiologen, wie in Frankreich Victor Broussais und François Magendie oder in Deutschland Carl Wunderlich und Ludwig Traube.34 Auf dem 3. Weltkongreß der Dermatologie in London beschloss Jonathan Hutchinson die Diskussion eines differenzialdiagnostischen Problems mit der Bemerkung: »Namen sind gute Diener, aber schlechte Herren.«35 Weiter führte er aus: »Diejenigen, die Wörter wie Lupus, Psoriasis oder Akne als Namen für ›klinische Entitäten‹ begreifen, mögen die Klassifizierung von Fällen wie diesen schwierig finden. Ich selbst, der ich lange der Meinung war und gelehrt habe, dass diese Namen sich nur auf besondere Formen der Hautentzündung beziehen, deren Ursa-

chen und innewohnenden Tendenzen leicht vermischt sein können, zögere nicht, sie einer zahlreichen Klasse von Hybriden

37

ORDER I.	Page
PAPULÆ. Page	жстнума 181
*TROPHULUS 1	VARIOLA 189
LICHEN 6	SCABIES 190
PRURIGO 14	VI.
II.	VESICULÆ.
SQUAMÆ.	VARICELLA 207
LBPRA 25	VACCINIA 215
PSORIASIS 36	иелрея 221
PITYRIASIS 45	RUPIA 240
иситичовия 49	MILIARIA 242
III.	ЕСИНА 250
EXANTHEMATA.	аритиа 260
RUBEOLA 56	VII.
SCARLATINA 69	TUBERCULA.
URTICARIA 87	ричма 270
ROSEOLA 96	VERRUCA ibid.
PURPURA 103	MOLLUSCUM 271
ERYTHEMA 118	VITILIGO 273
1V.	ACNE 275
BULLÆ.	sycosis 291
BRYSIPELAS 125	LUPUS 295
ремрніgus 136	ELEPHANTIASIS 297
ромриотух 139	FRAMBŒSIA 312
v.	VIII.
PUSTULÆ.	MACULÆ.
IMPETIGO 145	EPHELIS 320
PORRIGO 159	NÆVUS, SPILUS, ETC 323

»Eight Orders of Cutaneous Diseases« aus Thomas Batemans »A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases According to the Arrangement of Dr. Willan«, London: Longman et al., 1813.

> Einer der »Nebel der Dermatosen« aus Brocqs Lehrbuch »Traité Élémentaire de Dermatologie Pratique«; Paris: Octave Doin, 1907.

Louis Brocq glaubte, Krankheiten seien lediglich unspezifische Reaktionsformen des Körpers, die ineinander übergehen könnten, was er als »théorie de faits de passage« bezeichnete. In seinem Originalartikel über die Parapsoriasis schrieb er im Jahre 1902: »Wir glauben, dass es nosologisch in der Kette krankhafter Erscheinungen oder echter Krankheitsentitäten keine Lücke gibt. In der Botanik und der Zoologie gibt es keine Leerräume in der Abfolge der Organismen. Wenn heute ein Leerraum existiert, hat er früher nicht bestanden, und man findet in der Paläontologie die Spuren ausgestorbener Spezies. In gleicher Weise ist jedes Krankheitsbild ... mit benachbarten Affektionen durch eine Serie von Übergangsstufen verbunden.« 37

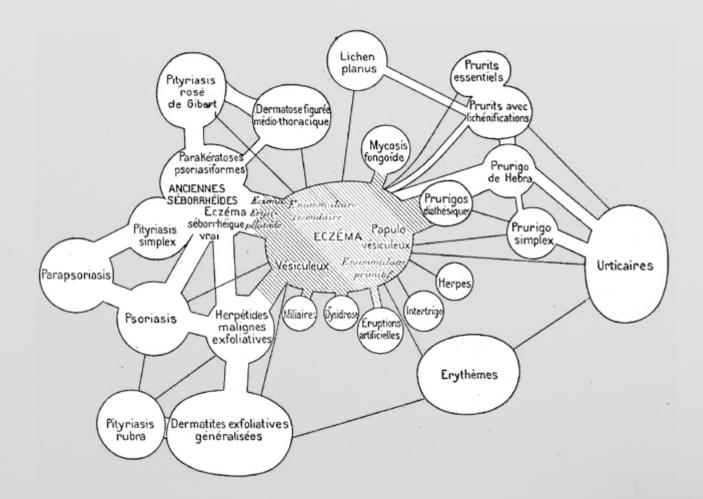
Brocq illustrierte dieses Konzept graphisch, indem er verschie-Krankheitsberei-38 che durch Linien und Säulen unterschiedli-

Beziehungen

Auch der französische Dermatologe sollten. Er bezeichnete diese Grafiken als »Nebel der Dermatosen« und behauptete, ein individueller Patient könne jede erdenkliche Position innerhalb dieser Nebel einnehmen und zum Beispiel an einer Mischung aus Ekzem, Mycosis fungoides und Lichen planus leiden.<sup>38</sup> Die Aufgabe der Diagnostik sei es, die genaue Position des Patienten innerhalb der »Nebel der Dermatosen« festzulegen und den Abstand zu den klassischen Manifestationen der Reaktionsmuster zu bestimmen. Triumphierend erklärte Brocq: »Nichts ist einfacher, als mittels dieser Methode die verschiedenen unklaren oder gemischten Fälle zu klassifizieren.«37

Damit hatte er Recht: seine »graphische Methode« gab eine Antwort auf alle diagnostischen Fragen, aber sie ging an der Wirklichkeit vorbei, weil nicht zur Kenntnis nahm; ihre einfachen Lösungen waren Scheinlösuncher Dicke verband, die von Patienten ermöglichten. Brocgs form.«39 die Stärke der gegenseitigen nebulöse Vorstellungen waren wahrverdeutlichen scheinlich darauf zurückzuführen,

dass er nur Kliniker war. Die nächste Generation der Dermatologen war auch histopathologisch geschult, und als Krankheitsbilder genauer untersucht wurden, wurde ihre Eigenständigkeit deutlich. In den großen Lehrbüchern der 1930er Jahre, wie Jadassohns Handbuch oder Dariers »Nouvelle Pratique Dermatologique«, wurden Hautkrankheiten anhand vielfältiger Befunde definiert und voneinander abgegrenzt, und Jean Darier schrieb 1936 in Bezug auf die »théorie de faits de passage«: »Es qibt unbestreitbar faits de passage zwischen klinischen Formen desselben pathologischen Prozesses in Abhängigkeit vom Stadium, der Ausprägung und der Lokalisation. Faits de passage existieren zwischen den verschiedenen Formen der kutanen Tuberkulose, vom typischsten tuberkulösen Ulkus bis hin zu bestimmten Tuberkuliden. Aber es kann keine sie die Spezifität von Krankheiten faits de passage zwischen Tuberkulose, Lepra, Syphilis etc. qeben; die Koexistenz zweier unterschiedlicher Prozesse gen, die keine rationale Behandlung ist eine Komplikation, keine Übergangs-



### Spezies und Varianten bei entzündlichen Dermatosen

Die genauere Definition spezifischer Krankheitsbilder anhand einer zunehmenden Fülle von Einzelbefunden machte die Diagnose nicht leichter. Zum Beispiel klagte Oscar Gans 1955 im Vorwort zur zweiten Auflage seines Lehrbuchs »Histologie der Hautkrankheiten«: »Man kann sich oft dem Eindruck nicht verschließen, daß wir zwar mehr Einzelheiten wissen, daß dieses Mehrwissen jedoch das Bild wohl bunter, aber nicht verständlicher gemacht hat. ... Mit der Zunahme unserer Kenntnisse ist die differentialdiagnostische Auswertung erheblich schwieriger geworden.«40

Anstelle der umfassenden Definition rückte damit wieder die Identifikation von Dermatosen in den Blickpunkt.

Fortschritte gab es vor allem auf dem Gebiet der Dermatohisto-381/2 pathologie. Der »Guide to Dermatohistopathology« von Hermann Pinkus war 1969 die erste Anlei-Pinkus beschrieb mehrere typische muster einmal identifiziert, reduzieren lichst für sie spezifisch

ekzematöse, psoriasiforme oder lidifferenzialdiagnostischer Möglichkeiten einschränkten, und erklärte: »The skin may respond to a great variety of agents with identical or similar alterations. ... Our ability to diagnose a disease from the tissue reaction depends on interpretation and is influenced by gy. «41 Mit anderen Worten machte bedeutungsvoll werden. «42 Pinkus eine klare Unterscheidung zwischen dem unspezifischen histopathologischen Reaktionsmuster und der Krankheit selbst; die endgültige Diagnose hing von der Interpretation der Veränderungen vor dem Hintergrund zusätzlicher klinischer Informationen ab.

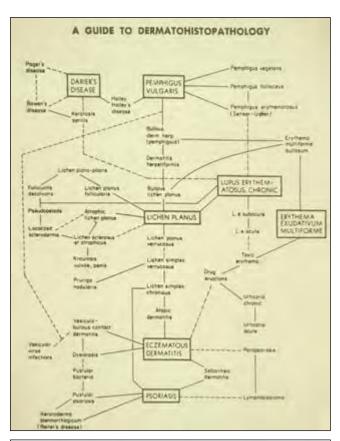
Wesentlich vertieft und erweitert wurde dieser Ansatz von Bernard Ackerman, der in seinem Klassiker »Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases« 1978 neun Haupt- ruhen, «43 auf Befunden, muster entzündlicher Infiltrate betung zu einer systematischen Analyse. schrieb und erklärte: »Ist das Haupt-

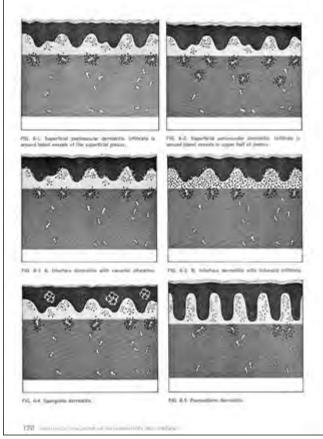
Reaktionsmuster der Haut, wie die sich die diagnostischen Möglichkeiten dramatisch. Der nächste Schritt besteht chenoide Gewebsreaktion, die nicht in der Annäherung an die exakte Diaspezifisch waren, aber das Spektrum gnose, zum Beispiel ... durch die Unterteilung superfizieller perivaskulärer Dermatitiden in solche mit und ohne Epidermisbeteiligung und durch die weitere Unterteilung der ersten Gruppe in die spongiotische, psoriasiforme und Interface-Dermatitis.« Auf diesem Wege könne »das Unspezifische speziour knowledge of clinical dermatolo- fisch und das scheinbar Unerhebliche

> Mit der Definition histopathologischer Reaktionsmuster folgte Ackerman den Beispielen von Carl Linnæus in der Botanik und Robert Willan in der klinischen Dermatologie. Das Ziel bestand darin, mittels möglichst einfacher Kategorien die Erkennung biologischer Entitäten zu erleichtern, und Ackerman betonte, dass »effektive Kri-

terien für eine spezifische Diagnose auf dem kleinsten gemeinsamen Nenner bedie für eine Diagnose erforderlich und mög-

39





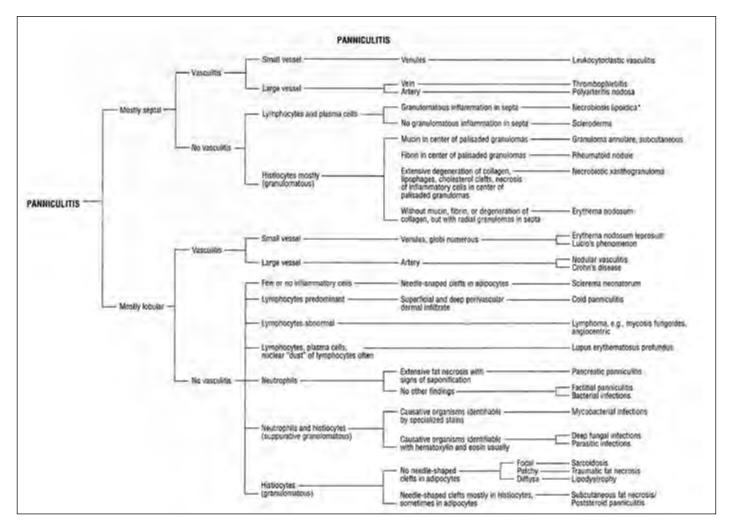
As Schema zu den histomorphologischen Ähnlichkeiten kutaner Reaktionsmuster aus »A Guide to Dermatohistopathology« von Hermann Pinkus und Amir H. Mehregan; New York: Appleton-Century-Crofts, 1969.

40

▲ Unterschiedliche epidermale Reaktionsmuster bei oberflächlichen perivaskulären Dermatitiden aus A. Bernard Ackermans Lehrbuch »Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. A Method by Pattern Analysis«; Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.

sind. Darüber hinaus ging es darum, Kriterien für die Diagnose klar zu definieren. Schon Robert Willan hatte als sein erstes Ziel genannt, »die Bedeutung der Begriffe durch exakte Definitionen festzulegen,«44 und sein Schüler Thomas Bateman hob die »Vorteile einer umfassenden und eindeutigen Nomenklatur« hervor, nämlich »die damit verbundene Notwendigkeit einer genauen Untersuchung der Phänomene oder, in anderen Worten, die gewohnheitsmäßige analytische Einstellung, die sie unseren Untersuchungen verleiht, und dadurch eine allgemeine Verbesserung der Beobachtungsgabe, die letztlich daraus hervorgeht, ... denn in Ermangelung von Begriffen denken und beobachten wir ungenau. Vor allem aber versetzt uns eine eindeutige Nomenklatur in die Lage, gewonnene Informationen präzis zu kommunizieren und trägt damit direkt zur Wissenserweiterung bei oder entfernt zumindest ein sonst unüberwindliches Hindernis für dessen Fortschritt.«45

Mit der Forderung nach genauen Definitionen grenzten sich Willan und Bateman ebenso wie fast zweihundert Jahre später Bernard Ackerman von der nominalistischen Einstellung ab, nach der, in Hutchinsons Worten, »Namen ... gute Diener, aber schlechte Herren« sind.33 Dementsprechend betonte Ackerman, wie wichtig es sei, »die Sprache der Medizin im Allgemeinen und der Dermatopathologie im Besonderen mit derselben wissenschaftlichen Strenge und Präzision zu gebrauchen, mit der andere Instrumente in der Medizin und Dermatopathologie verwendet werden.«46 Ein präziser Gebrauch der Sprache ist eine unverzichtbare Voraussetzung für die Entwicklung und konsistente Anwendung diagnostischer Kriterien, und letztere sind entscheidend für die Qualität der Diagnose. Obwohl aus der Psychologie bekannt ist, dass »Konzepte geformt, beibehalten und angewendet werden können, ohne je ins Bewusstsein zu gelangen,« und dass »die Erkennung nicht immer auf der Anwendung spezifischer Kriterien beruht,« hat »jemand, der für die Diagnose explizite Kriterien kennt und anwendet, den Vorteil, für Hilfe in schwierigen Fällen auf einen externen Standard zurückgreifen zu können,« während »jemand, der implizite Kriterien nutzt, ... nur auf vage



Algorithmus zur Diagnose von Pannikulitiden aus der 2. Auflage von A. Bernard Ackermans Lehrbuch »Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. An Algorithmic Methiod Based on Pattern Analysis«; Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins, 1997.

Gefühle bauen kann.« Daher sind »implizite (unbewusste und nicht-verbalisierte) Kriterien in nicht-diagnostischen Fällen expliziten (bewussten und verbalisierten) Kriterien unterlegen.«47

Durch die Formulierung expliziter Diagnosekriterien entwickelte sich die Dermatopathologie von einer beschreibenden in eine analytische Wissenschaft, und die Aussagekraft der histopathologischen Untersuchung erhöhte sich so stark, dass es zur Diagnose oft keiner zusätzlichen Informationen bedurfte. Die Pattern-Analyse wurde durch Algorithmen ergänzt, die

dem Prinzip von Platons Methode der Klassifikation mittels binärer Aufteilung in Gegensätze folgten und so lange fortgeführt wurden, bis eine spezifische Diagnose oder eine kleine Zahl möglicher Diffe-

401/2

ber hinaus wurden alternative Diagnoseansätze beschrieben, wie zum Beispiel »Clues«, charakteristische Einzelbefunde, die die Diagnose unmittelbar ermöglichen. Allerdings warnte Ackerman: »Ein verständiger Histopathologe sollte sich nicht auf einen einzelnen Clue verlassen, sondern diesen Clue im Zusammenhang mit anderen Befunden, einschließlich klinischer Daten, bewerten und alle zusammenfassen zu einer einzigen spezifischen Diagnose in der Sprache der klinischen Dermatologie.«49

Die Sprache der klinischen Dermatologie steht dabei für die Krankheit als Zur Lösung differenzialdiasolche, als biologische Entität, die durch unterschiedliche Aspekte definiert wird, von denen der histopathologische Befund nur einer ist. Ackerman räumte ein, dass es »nicht immer renzialdiagnosen erreicht war. <sup>48</sup> Darü- *möglich ist, sichere Diagnosen zu stel*- in der Medizin das Pro-

len« und dass es »bei entzündlichen Hautkrankheiten einen willkommenen Platz für beschreibende Diagnosen gibt«, verbunden mit Interpretationen, die »deutlich als Möglichkeiten oder Wahrscheinlichkeiten und nicht als Sicherheiten vermittelt werden.«50 Manche Krankheiten erschienen histopathologisch als »identische Zwillinge« und müssten dennoch voneinander abgegrenzt werden, sofern sie »verschiedene Krankheiten« seien, was gelingen könne, »wenn Kriterien zur Differenzierung streng angewandt und Clues zur Erkennung genau detektiert« würden.51

gnostischer wurden anhand vergleichender Studien zahlreiche Kriterien formuliert, wobei sich auch

41

blem ergab, unterschiedliche Spezies von Varianten derselben Spezies abzugrenzen. Zum Beispiel kann die Mycosis fungoides histopathologisch von verschiedenen anderen Krankheiten simuliert werden, die von der Kontaktdermatitis und nummulären Dermatitis über die Psoriasis bis hin zur Purpura pigmentosa progressive reichen und deren Abgrenzung anhand einer Kombination von Kriterien in der Regel möglich ist.<sup>52-54</sup> Dies gelang jedoch erst, nachdem anhand von Fällen, in denen eine »Mycosis fungoides aufgrund klinischer Ereignisse (gleichzeitiges Bestehen oder spätere Entwicklung typischer Plaques und/ oder knotiger Läsionen) oder unzweifelhafter histopathologischer Befunde eindeutig gesichert war«, durch Biopsie von Läsionen im Patch-Stadium Kriterien für die histopathologische Frühdiagnose erarbeitet worden waren.55 Während diese Kriterien, wie etwa Lymphozyten in allen Epidermislagen bei fehlender Spongiose oder ein lichenoides Lymphozyteninfiltrat in einer »verdickten fibrotischen papillären Dermis«, eine Abgrenzung von der Kontaktdermatitis oder Psoriasis gestatteten, wurden sie in gleicher Form auch bei der Parapsoriasis en plaques beobachtet, die damals als eine Differenzialdiagnose der Mycosis fungoides galt, in die sie manchmal übergehen könne. Schon Darier hatte jedoch darauf hingewiesen, dass »die Koexistenz zweier unterschiedlicher Prozesse ... eine Komplikation« und »keine Überqanqsform« sei, und dass es Übergänge nur »zwischen klinischen Formen desselben pathologischen Prozesses« geben könne.39

Aufgrund der klinischen und histopathologischen Parallelen und der Kombination mit anderen Manifestationen der Mycosis fungoides, die sich oft erst nach Jahrzehnten entwickeln,<sup>56</sup> wurde die Parapsoriasis en plaques als Variante der Mycosis fungoides eingeordnet,<sup>57</sup> so dass sich die damals noch üblichen Verlaufsbiopsien, die einen »Übergang«

in die Mycosis fungoides nachweisen sollten, erübrigten. Damit veränderte sich auch das Konzept der Mycosis fungoides, von der es noch Anfang des 21. Jahrhunderts hieß: »Wenn die Diagnose histologisch gesichert ist, liegt die durchschnittliche Überlebenszeit bei 5 Jahren.«58 Zu diesem Zeitpunkt hatten Studien bereits ergeben, dass eine Mycosis fungoides mit limitierter Hautbeteiligung (<10% der Körperoberfläche) zu keinerlei Einschränkung der Überlebenszeit führt,<sup>59</sup> wie dies für die Parapsoriasis en plaques schon seit langem bekannt war. Damit trugen Befunde, die ursprünglich der genaueren Erkennung der Krankheit dienen sollten, zu einer besseren Definition bei, was vom Begründer der Kladistik, Willi Hennig, als »reziproke Illumination« bezeichnet wurde. 60

Allerdings gelingt dies nicht immer; oft sind Komplikationen und Übergangsformen, spezifische Entitäten und Varianten schwer zu unterscheiden. Dafür gibt es verschiedene Gründe. Zum einen können die Manifestationen einer Krankheit in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium und der individuellen Prädisposition der betroffenen Patienten sehr unterschiedlich sein. Nicht selten werden sie von unabhängigen Einflüssen überlagert, wie zum Beispiel Hautveränderungen von Kratzeffekten. Entzündungen können zur Manifestation von Hautkrankheiten beitragen, so dass ein Prozess den anderen hervorruft, was als »Köbner-Phänomen« oder »isotopic response« beschrieben wurde. 61 Manche Krankheiten können zur Entwicklung anderer Krankheiten disponieren, wie zum Beispiel ein Immundefekt zur gleichzeitigen Entwicklung diverser infektiöser Krankheiten: andere können zufällig miteinander assoziiert sein. Darüber hinaus werden selbst im Falle häufiger, sehr verschiedener und im Grunde klar definierter Krankheiten von manchen Autoren aufgrund von Einzelfallbeobachtungen fließende Übergänge postuliert.

Dies gilt zum Beispiel für den Lichen planus und den Lupus erythematosus, die sich im Hinblick auf betroffene Patientengruppen, klinische und histopathologische Befunde, Auslösefaktoren, Laborparameter, Verlauf und Therapie stark unterscheiden. Manche Patienten weisen jedoch Veränderungen auf, die weder der einen noch der anderen Diagnose klar zuzuordnen sind, was als eine Mischform beider Krankheiten, als »Lupus erythematosus-Lichen-planus-Overlap-Syndrom« interpretiert wurde - ganz in der Tradition von Louis Brocgs »Nebeln der Dermatosen«. 62-65 Von anderen Autoren wurden solche Fälle als Koexistenz beider Krankheiten interpretiert oder, wie von Bernard Ackerman, als differenzialdiagnostisches Problem, nämlich als Lupus erythematosus, der einen Lichen planus simuliert.66-70 Zuweilen ist die Einordnung noch schwieriger, wie zum Beispiel beim gleichzeitigen Vorhandensein von Veränderungen, die eine Morphaea und einen Lichen sclerosus nahelegen. In der Regel sind beide Krankheiten über mehrere unabhängige Ebenen hinweg verschieden - im Hinblick auf Klinik, Histopathologie, Lokalisation der Hautveränderungen und betroffene Patientengruppen -, doch eine Kombination der Veränderungen ist nicht selten. Ackerman änderte bezüglich der Interpretation solcher Fälle mehrfach seine Meinung, indem er den Lichen sclerosus teils als Differenzialdiagnose einer Morphaea, teils als deren oberflächliche Variante bezeichnete.<sup>70,71</sup>

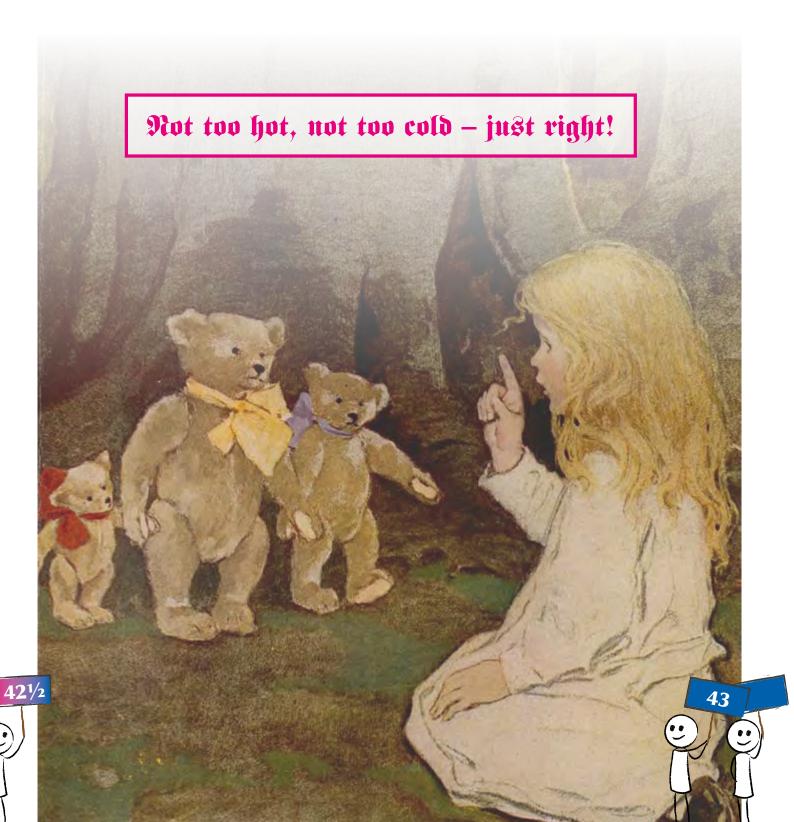
Die Einordnung wird dadurch erschwert, dass die Ätiologie vieler Erkrankungen unbekannt ist. Schon für Brocq war dies der wichtigste Aspekt. In seinem Lehrbuch von 1907 akzeptierte er als echte Krankheitsentitäten, »entités morbides vraies«, nur solche mit bekannter Ätiologie, nämlich artefizielle, parasitäre und mikrobielle Dermatosen. Alle anderen waren für ihn unspezifische Reaktionsmuster, »réactions cutanées«.<sup>38</sup> Diese Auffassung hält sich bis heute, und selbst Bernard Ackerman erklärte 2003: »Ich bin dazu gekommen, Hautkrankheiten mehr als Reaktionsmuster denn als authentische Krankheiten anzusehen, mit der Ausnahme einiger infektiöser Krankheiten.«72 Dies lag ebenso wie fast 100 Jahre zuvor bei Louis Brocq an einem zu engen Blickwinkel. Brocq hatte vornehmlich die klinischen Befunde im Auge, Ackerman die histopathologischen. Ein fokussierter Blickwinkel unter Berücksichtigung des »kleinsten gemeinsamen Nenners« kann für die Identifikation

von Krankheiten ausreichend und sogar hilfreich sein, reicht aber für deren Definition nicht aus.

Das schließt die Ätiologie mit ein; auch sie ist für sich allein nicht entscheidend. Viele Krankheiten, wie als klassisches Beispiel das Erythema nodosum, haben verschiedene Auslöser, sind aber dennoch ein über mehrere Ebenen hinweg distinkter pathologischer Prozess. Umgekehrt kann derselbe Auslöser unterschiedliche Krankheiten hervorrufen, wie zum

Beispiel Staphylokokken, die in Abhängigkeit von Erregermenge, Infektionsweg und Toxinproduktion sowie Genetik und Immunantwort des Wirts zu so unterschiedlichen Krankheitbildern wie der bullösen Impetigo, dem Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom und dem Erysipel führen können.<sup>73</sup> Dasselbe gilt für hereditäre Krankheiten. Zum Beispiel liegt dem Morbus Darier eine Mutation im ATP2A2-Gen zugrunde, das für den epidermalen Calciummetabolismus wichtig ist. Viele Personen mit einer

solchen Mutation sind aber erscheinungsfrei, bis Manifestationsfaktoren, wie Hitze oder mechanische Irritation, hinzukommen.<sup>74</sup> Mutationen im selben Gen sind auch für den Morbus Hailey-Hailey verantwortlich, der sich klinisch und histopathologisch völlig anders manifestiert, und für beide Krankheiten wurden unterschiedliche Mutationen beschrieben.<sup>75,76</sup> Zwar könnte man argumentieren, dass eine andere Mutation auch eine andere Krankheit bedingt, doch nach demselben Maßstab dürfte man

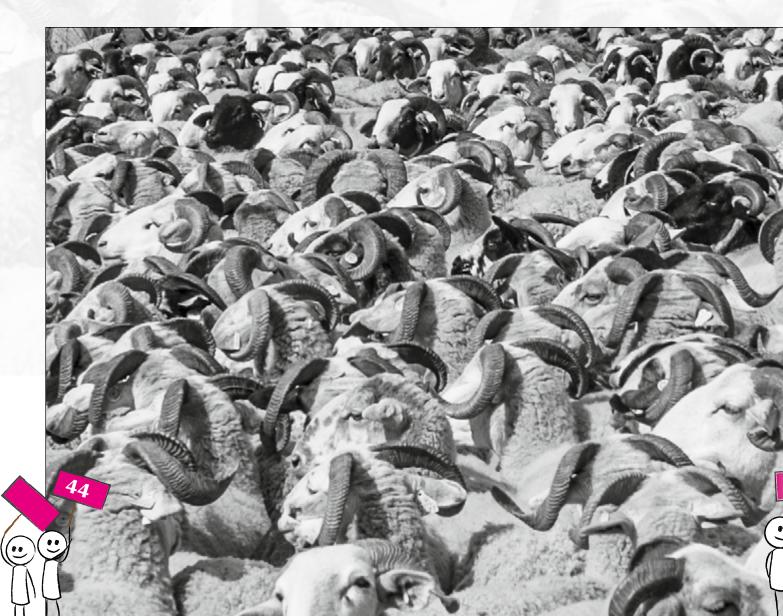


Spezies akzeptieren, da diese sich ebenfalls genetisch voneinander unterscheiden. Individuelle Unterschiede gehören zum Konzept der Spezies als erster Kategorie oberhalb der Ebene der Individuen. Mitglieder einer Spezies sind genetisch nicht identisch, sondern nur eng verwandt, so dass die Gemeinsamkeiten unter dem Strich zum gleichen phänotypischen Ergebnis führen.

Die Fortschritte in der Genetik haben die Wichtigkeit des Phänotyps teilweise überdeckt. So äußerte der amerikanische Dermatologe Jonathan Sanders 2003: »Das Wort ›Krankheit‹ ist ein praktisches linguistisches Werkzeug, ... scheint aber letztlich wenig mehr zu sein als ein Mittelsmann. Unser Focus muss sich auf nen hinweg miteinander korrelieren. die Phänomene selbst richten ... Es ist unvermeidlich, dass der heutige Begriff der Dem Phänotyp kommt dabei beson-»Krankheit ... aussterben wird.«77 Mit dere Bedeutung zu. Fast alle Haut-»Phänomene selbst« bezog sich San- krankheiten wurden zuerst anhand des ders auf Veränderungen auf molekula- Phänotyps als distinkte Entitäten errer Ebene, doch eine Krankheit ist weit kannt und erst später durch zusätzliche

beispielsweise auch Schafe nicht als mehr. Wie bei allen komplexen Systemen gibt es auch bei Krankheiten das Phänomen der Emergenz, des Entstehens neuer Eigenschaften auf übergeordneten Ebenen. Der Biologe Ernst Mayr betonte, dass es »zwischen dem molekularen Ereignis und seiner potentiellen Signifikanz keine Verbindung« gibt, eine Folge »der großen Komplexität biologischer Systeme und der Häufigkeit, mit der unerwartete Neuerungen auf höheren hierarchischen Ebenen entstehen.«<sup>78</sup> Kein einzelner Faktor erklärt das Gesamtresultat, und daher muss man in der Medizin, wie in der gesamten Biologie, zur Definition von Spezies »alle Aspekte des Objekts berücksichtigen, um das es geht, «79 wobei von Spezifität ausgegangen werden kann, wenn Kriterien über mehrere hierarchische Ebe-

Befunde in ihrer Eigenständigkeit bestätigt. Zum Beispiel wurde der Lupus erythematosus von Cazenave 1851 nur anhand der klinisch wahrnehmbaren Hautveränderungen beschrieben.80 1872 ergänzte Kaposi histopathologische Aspekte und wies erstmals auf extrakutane Manifestationen hin.81 Dennoch erklärte Jonathan Hutchinson acht Jahre später, »dass Lupus in keiner seiner Formen spezifisch«, sondern nur »eine gewöhnliche Entzündung der Haut mit Modifikationen« und »unmöglich immer von anderen etablierten Formen von Hauterkrankung abzugrenzen« sei. Schon der bloße Versuch sei »ein Fehler der klinischen Beobachtung, nämlich das Bestreben, die Natur in Formen zu zwängen, die nicht die ihren sind.«82 Es dauerte Jahrzehnte, bis Hutchinsons Einschätzung endgültig widerlegt wurde. Im Jahre 1902 schilderten Sequeira und Balean erstmals Patienten mit Lupus-Nephritis.83 1948 wurde die charakteristische »LE-Zelle« beschrieben, ein Makrophage mit Kerntrümmern neutrophiler Granulo-



zyten im Zytoplasma, und 1958 wurde Entitäten sind aber dieselben, und das dies auf die Wirkung antinukleärer Antikörper zurückgeführt, die im weiteren Verlauf mittels Immunfluoreszenz an der dermoepidermalen Junktion nachgewiesen werden konnten.84,85 Diese Antikörper wurden weiter charakterisiert, und auch ein genetischer Hintergrund und weitere pathogenetische Faktoren, wie etwa UV-Licht, wurden beschrieben. Dadurch ergibt sich ein Bild der Krankheit über viele hierarchische Ebenen hinweg, die alle wichtig sind, aber am wichtigsten für die Erkennung der biologischen Entität ist in der Regel das phänotypische Ergebnis, das Schaf, das auf der Weide steht, und die Krankheit, die dem Patienten Beschwerden bereitet.

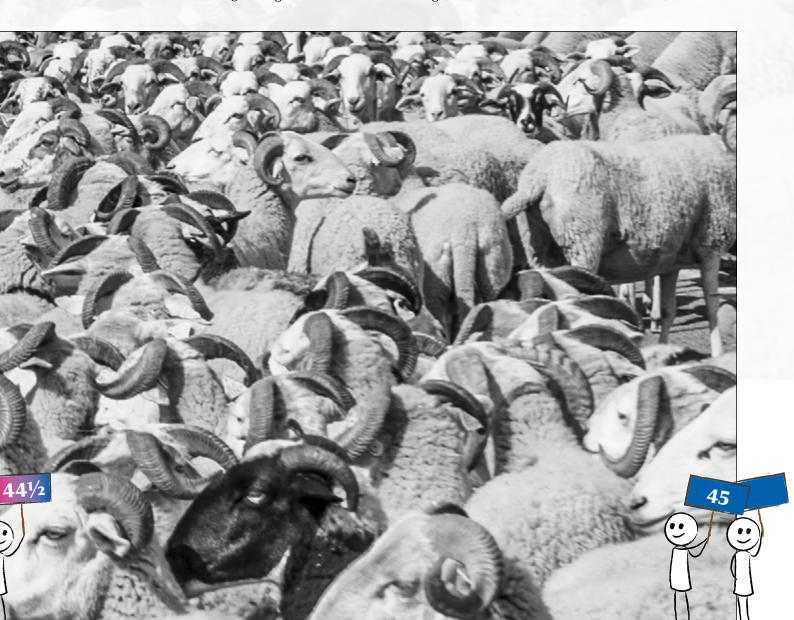
## Spezies und Varianten bei Neoplasien

Natürlich sind Krankheiten mit zoologischen Spezies nur bedingt vergleichbar. Die Prämissen der Erkennung von schließt das Kriterium der reproduktiven Isolation mit ein. Die ersten Krankheiten, die als spezifisch erkannt wurden, waren kontagiöse Krankheiten, die im Rahmen von Epidemien in stereotyper Form von Patienten an Kontaktpersonen weitergegeben wurden, so dass das Kriterium der spezifischen Fortpflanzung erfüllt war. 86,87 Ansonsten ist dieses wichtige Kriterium auf Krankheiten nicht anwendbar. Am ehesten geht dies noch bei Neoplasien, die durch eine klonale Proliferation von Zellen entstehen, so dass zumindest in dieser Hinsicht eine spezifische Fortpflanzung besteht. Eigentlich sollte die Abgrenzung biologischer Entitäten bei Neoplasien daher leichter sein, doch das ist nicht der Fall.

Ein Grund dafür liegt darin, dass Neoplasien als in der Regel solitäre Läsionen weniger klinische Anhaltspunkte bieten, um Krankheitsbilder einander zuzuordnen oder voneinander abzugrenzen. So dauerte es lange, bis häu- lem - an alten Vorurteilen, nämlich an

fige Neoplasien wie das mikrozystische Adnexkarzinom oder das Merkelzellkarzinom als eigenständige Entitäten erkannt wurden,<sup>88,89</sup> und immer wieder wurden und werden aufgrund histopathologischer Merkmale »neue« Tumorentitäten postuliert, die sich im weiteren Verlauf als morphologische Varianten eines bekannten Tumors erweisen, wie dies zum Beispiel beim Zylindrom und Spiradenom oder beim Ewing-Sarkom und dem primitiven neuroektodermalen Tumor der Fall war. 90,91 Die Neubewertung wird dabei in der Regel durch Fälle angestoßen, die angeblich trennende differenzialdiagnostische Merkmale auf sich vereinen.

Neben morphologischen Varianten wurden und werden auch unterschiedliche Entwicklungsstadien desselben Prozesses als eigenständige Entitäten voneinander abgegrenzt. Dies liegt nicht nur am Fehlen eines klinischen Korrektivs, sondern auch - und vor al-



der Auffassung, dass Krebs eine durchweg tödliche Krankheit sei. Im 19. Jahrhundert war diese Ansicht so stark verbreitet, dass die Diagnose automatisch in Frage gestellt wurde, wenn ein Patient länger überlebte. Das kam auch nur selten vor, denn die Diagnose wurde sehr spät gestellt, beim Melanom zum Beispiel erst, wenn große Tumorknoten und Satelliten vorlagen.<sup>92</sup> Die oft ausgedehnten flachen Anteile des Melanoms, die manchmal jahrzehntelang wachsen, wurden als vorbestehender Naevus fehlinterpretiert.<sup>93</sup> Auf diese Weise verstärkten sich die späte Erkennung und die Annahme einer infausten Prognose gegenseitig.

Dabei waren gutartige und bösartige Neoplasien als homologe und heterologe Geschwülste lange Zeit strikt voneinander getrennt worden. Die Grundlage für diese Annahme, nämlich dass letztere aus körperfremdem Material bestünden, wurde 1839 von Johannes Müller widerlegt, der in der weltweit ersten Monographie über die Histopathologie pathologischer Geschwülste zum Schluss kam, »dass eine Sonderung der pathologischen Gewebe in homologe und heterologe nicht aufgestellt werden kann. ... Die Structur der gutartigsten Geschwülste ist in Hinsicht der feinsten Elemente und der genesis durchaus nicht vom Krebs verschieden.« Allerdings für den Krebs charakteristisch wären.«97 machte Müller auf einige allgemeine Merkmale »der krebshaften Degenerationen« aufmerksam, nämlich den »Verlust des Eigengewebes des befallenen Theiles, « die »Entwickelung der Formenelemente des Krebses zwischen den Gewebetheilen des Organes, welche sofort die natürliche Structur verdrängen,« und das frühzeitige Verwachsen mit der Umgebung, so dass sich das Karzinom »nicht so wie andere Geschwülste leicht verschieben« lasse. Darüber hinaus äußerte Müller die Überzeugung, dass es möglich sein müsse, über das Studium und die morphologische Abgrenzung spezifischer Formen von Geschwülsten Aufschlüsse über deren Verhalten zu erlangen, ähnlich wie dies bei Giftplanzen der Fall gewesen sei, die sich eben-

falls hinsichtlich »allgemein gültiger Charactere« nicht von anderen Pflanzen unterschieden, aber anhand spezifischer Merkmale erkannt werden könnten.94

Auch Müllers Schüler Robert Remak glaubte an die Spezifität einzelner Formen von Geschwülsten. Er vertrat die Auffassung, »dass die wirklichen Krebsgeschwülste ihre physiologischen und anatomischen Merkmale schon vom Beginn an besitzen und nicht erst im Laufe ihrer Entwicklung erhalten.« Daher werde »dem Krebse jedenfalls von seinem Entstehen an die Tendenz zu einer bestimmten Entwickelungsweise zugesprochen, auf ähnliche Weise, wie den Eiern der Thiere die Tendenz zur Bilduna bestimmter Organisationen, und es kann hier nicht an die Möglichkeit gedacht werden, dass die Krebsgeschwulst bei ihrem Beginne den Trieb zu einer anderen Entwickelung und nicht krebshafte Eigenschaften gehabt habe.«95

Als typisches Merkmal bösartiger Geschwülste wurden im weiteren Verlauf Kernatypien beschrieben, nämlich große Kerne mit prominenten Nucleoli. Der Pariser Pathologe Hermann Lebert postulierte daraufhin die »Spezifität der Krebszelle« und behauptete 1848, »dass es nur einen Krebs ... gäbe, und dass die verschiedenen, von den Autoren aufgestellten Species weiter nichts als Formen und Varietäten der gleichen Grundform seien.«96 Dieser Annahme widersprach Rudolf Virchow, der 1847 erklärte, es gebe »weder Zellen, noch Kerne, welche In seinem berühmten Artikel zur »Cellular-Pathologie« verwahrte er sich dagegen, dass man an »pathologischen ... Produkten gewisse specifische Eigenschaften voraussetzt, «98 und in einem Beitrag über »Specifiker und Specifisches« erklärte er, »sich selbst als Ontologen oder Specifiker überhaupt auszugeben, setzt entweder eine wesentliche Störung in der Erkenntniß, oder bewußte Chalatanerie voraus.«99

Nach Ansicht Virchows waren gutartige wie bösartige Geschwülste Reaktionen auf einen »pathologischen Reiz«, der zu einer Destruktion und Neubildung von Gewebe führe. Dabei könnten Zellen unterschiedlicher Gewebe ineinander übergehen und einander ersetzen, ein Vorgang, den Virchow als »Substitution« bezeichnete und der seiner Ansicht nach regelmäßig vorlag, »wo immer Neubildungen in massenhafter Weise entstehen. «100 Heterologe Neoplasien seien solche, bei denen das neugebildete Gewebe »von dem anerkannten Typus des Ortes abweicht, während wir homolog alles das nennen werden, was, obwohl neugebildet, doch den Typus seines Mutterbodens reproducirt.«101 Zwar seien nur heterologe Neubildungen »im engeren Sinne des Wortes destruirend, «102 doch davon alleine hänge die Bösartigkeit von Tumoren nicht ab, sondern auch vom »Lebensalter des einzelnen Elementes,« da »ein krebsiges Element längere Zeit existiren könne, «103 und von der Frage, »ob sie eine Flüssigkeit in sich erzeugen, welche, auf Nachbartheile gebracht, dort einen ungünstigen, contagiösen oder reizenden Einfluss ausüben kann.« In dieser Hinsicht gebe es zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren »eine Gradation« und keine grundsätzlichen Unterschiede.<sup>104</sup> Dementsprechend glaubte Virchow, lediglich Aussagen zur Prognose treffen zu können. In Bezug auf Sarkome erklärte er 1863: »... ein sicheres prognostisches Urtheil wird sich nur gewinnen lassen, wenn man daran festhält, dass die Sarkome an sich weder gutartig, noch bösartig sind, dass sie vielmehr eine unschuldige Periode haben, später aber bösartig werden können, und dass in Beziehung auf diese beschränkte Bösartigkeit eine gewisse Stufenreihe zwischen den verschiedenen Unterarten des Sarkoms besteht. Diese Stufenreihe lässt sich aber ... nur nach den drei Graden der Bösartigkeit (locale Infektion, Dissemination in die Nachbarschaft und Metastase in die Entfernung) aufstellen.«105

Gegen Ende des Jahrhunderts wurden viele dieser Annahmen widerlegt. So konnte Thiersch zeigen, dass Karzinome, die nach Virchows Auffassung durch heterologe Neubildung aus Bindegewebszellen hervorgingen, vom Epithel abstammten.<sup>106</sup> David Paul von Hansemann fand in ausgedehnten Untersuchungen keine Hinweise auf eine Transdifferenzierung von Tumorzellen und leitete daraus die Linienspezifität von Tumoren ab. Darüber hinaus beschrieb er asymmetrische Mitosen, die zu einer Aneuploidie von Tumorzellen führten, und sah darin den Ursprung der Krebsentstehung. Die durch pathologische Mitosen verursachten genetischen Veränderungen führten zu einer Entdifferenzierung der Tumorzellen mit Verlust physiologischer Funktionen und erhöhter Überlebensfähigkeit, ein Phänomen, das Hansemann als »Anaplasie« bezeichnete. Die klo-

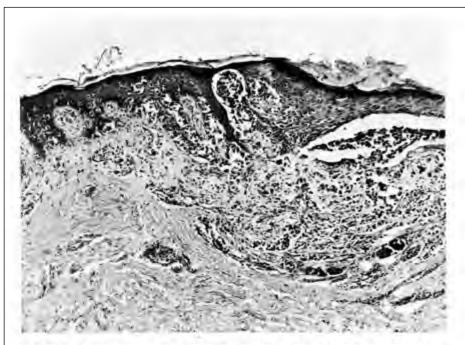


FIGURE 5. On the right, a nodule of atypical melanocytes has formed in a widened papillary dermis and a nest of comparably atypical cells is present at the dermal-epidermal interface. In the latter location, the cells show loss of cohesion. A radial growth component extends into the adjacent epidermis and shows moderate to moderately severe dysplastic changes. The nodule in the papillary dermis qualifies the lesion as an evolving malignant melanoma with thin, level III invasion. The changes in the adjacent epidermis provide a marker for a precursor melanocytic dysplasia.

Nominalismus in der Dermatopathologie: Dieselben Zellen in derselben Anordnung und mit fließenden, nicht klar abgrenzbaren Übergangen zwischen Epidermis und Dermis – derselbe pathologische Prozess, aber zwei verschiedene Namen,»Melanom« in der Dermis und »melanozytäre Dysplasie« in der Epidermis (aus: Reed RJ, Clark WH Jr., Mihm MC. Premalignant Melanocytic Dysplasias. In: A.B. Ackerman (ed.) Pathology of Malignant Melanoma. New York: Masson, 1981, S.166).

nale Weitergabe der entstandenen Aberrationen und weitere pathologische Mitosen, darunter auch die komplette Replikation von Chromosomen ohne nachfolgende Kernteilung, machte von Hansemann für die großen und hyperchromatischen Nuclei in malignen Tumoren verantwortlich.<sup>107</sup> Diese neuen Konzepte stützten die frühe Behauptung Remaks, dass der Krebs »von seinem Entstehen an ... krebshafte Eigenschaften ... habe,«95 und gaben zugleich Kriterien an die Hand, ihn von gutartigen Veränderungen abzugrenzen.

Hatten sich histopathologische Untersuchungen menschlichen Gewebes lange Zeit auf Autopsiematerial und fortgeschrittene Tumoren beschränkt, so kamen mit der Zunahme an Biopsien gegen Ende des 19. Jahrhunderts zunehmend frühere Stadien zur Ansicht, in denen teilweise Atypien vorlagen, wie man sie von fortgeschrittenen Tumoren kannte. Dies betraf vor allem Hautveränderungen, die schon in frü-

hen Stadien sichtbar und leicht zugänglich waren. Wegen der geringeren Größe und des protrahierten Verlaufs scheuten die Untersucher davor zurück, diese als »Krebs« zu bezeichnen, auch wenn sich im weite-

ten, die keinen Zweifel an ihrer Bösartigkeit ließen. 1896 fasste der Franzose William Dubreuilh mehrere dieser Veränderungen unter dem Begriff »Präkanzerosen« zusammen, obwohl er sie nicht für Vorläufer, sondern für Frühstadien des malignen Prozesses hielt. Als Namen »Mélanose circonscrite précancéreuse« beschrieb, betonte Dubreilh, dass die Entwicklung von Tumorknoten auf dieser so genannten »Präkanzerose« »nicht eine maligne Transformation ist, wie man sie gewöhnlich nennt, sondern nur eine Aggravation oder Beschleunigung des Prozesses, denn man findet in diesen Präkanzerosen die essentiellen Charakteristika des malignen Tumors. «108

Vier Jahre später beschrieb John Templeton Bowen das Carcinoma in situ als »chronische atypische epitheliale Proliferation.« Wegen der langen Bestandsdauer und der großen oberflächlichen Ausdehnung der Läsionen scheute er ebenfalls davor zurück, sie als maligne zu bezeichnen, obgleich er erklärte, es könne »wenig Zweifel bestehen, dass solch eine Entwicklung bevorsteht.«109 Erst 1932 prägte Albert nität in situ) ist ein Wi-Broders den Begriff »Carcinoma in situ«, um die Kontinuität des Prozesren Verlauf häufig Tumoren entwickel- ses hervorzuheben: »Die Karzinom rons.«111 Selbst wenn es

oder Krebs genannte Entität ist unabhängig von ihrer Ätiologie eine primäre Krankheit epithelialer Zellen, und ... alle anderen Phasen oder Komplikationen sind trotz ihrer großen Wichtigkeit in Wirklichkeit sekundärer Natur. ... Die Tage sind vorbei, in denen ein Epithel er 1912 das Melanoma in situ unter dem für nicht-karzinomatös oder hochstens präkarzinomatös gehalten werden kann, wenn es innerhalb der sogenannten Basalmembran liegt, und dagegen als karzinomatös, wenn es diese Barriere überschritten hat. Es ist zwingend erfoderlich, dass der Mikroskopiker die Beurteilung des Charakters der Epithelzellen über alles andere stellt, um zu einer korrekten Diagnose zu gelangen.«<sup>110</sup>

> Im Grunde ist dies evident: wo anders sollte ein epithelialer Tumor beginnen als im Epithel? Dennoch wird die Kontinuität des Prozesses bis heute bestritten und ein maligner Tumor erst dann als Entität anerkannt, nachdem er das Bindegewebe infiltriert hat. So behauptete zum Beispiel Wallace Clark: »Die Diagnose

eines Carcinoma in situ (Melanoma in situ, Maligderspruch in sich, der Prototyp eines Oxymo-

sich offensichtlich um denselben Prozess handelt, beim Übergreifen derselben Zellen in derselben Anordnung auf die Dermis, wird von vielen Autoren nur der dermale Anteil als maligner Tumor anerkannt, der intraepidermale dagegen als etwas biologisch anderes, als »Dysplasie«.112

Der Begriff der »Dysplasie« wurde 1949 von Papanicolau eingeführt, der ihn bei der Untersuchung von Vaginalabstrichen auf Krebszellen für leicht atypische Zellen verwendete, die er nicht richtig einordnen konnte. Papanicolau erklärte: »Der Begriff >Dysplasie« wurde für zytologische Veränderungen vorgeschlagen, die verdächtig, aber nicht beweisend für Malignität sind.«113 Mit anderen Worten bedeutete »Dysplasie« anfangs nichts weiter als: »Ich weiß es nicht!«

Obwohl der Begriff nie morphologisch definiert wurde, wurde er von Pathologen dankbar aufgegriffen, um Unsicherheiten begegnen zu können, und wurde schon bald als Diagnose verwendet.«114 Natürlich konnte »Dysplasie« von frühen Karzinomen nicht abgegrenzt werden, denn in den meisten Fällen handelte es sich um frühe Karzinome. Daher wurde ein neuer Terminus eingeführt, »cervical intraepithelial neoplasia«, um, wie es hieß, »die Begriffe >zervikale Dysplasie« und >zervikales Carcinoma in situ« durch eine einzige diganostische Entität zu ersetzen.« Die Autoren betonten: »Alle Fälle von →Dysplasie ..., unabhängig vom Grad, gehören zu einem Spektrum intraepithelialer Veränderungen, das als allgemein gut differenzierte Neoplasie beginnt ... und als invasives Karzinom endet.« Anstatt aber eine Diagnose in der Sprache der klinischen Medizin zu stellen und gegebenenfalls Unsicherheiten in der Diagnose einzuräumen, suchten die Autoren ihr Heil in einem weiteren unspezifischen histopathologischen Begriff. 115 Dies gilt auch für andere Termini, die später eingeführt wurden, wie die aktuell favorisierte Bezeichnung »squamous intraepitheli-

al lesion«, die ohne Unterscheidung für gutartige Läsionen, nämlich Viruspapillome, und bösartige Läsionen, nämlich insitu-Karzinome, wendet wird. 116,117 Seit Jahrzehnten wird ein Name nach dem anderen in den Raum gestellt, ohne klar zu benennen, was die Begriffe aufgrund welcher Kriterien eigentlich ausdrücken sollen: Nominalismus statt Essentialismus.

Das Vorbild der Gynäkopathologie hat andere Bereiche der Pathologie infiziert, einschließlich der Dermatopathologie, in der Begriffe wie »intraepidermal keratocytic neoplasia« oder »intraepithelial melanocytic neoplasia« propagiert wurden. 118-120 Für den Siegeszug unspezifischer Bezeichnungen gibt es zwei Gründe. Erstens braucht man über Diagnosen nicht mehr zu streiten. Alles wird einfacher, wenn man sich nicht festlegen und nicht entscheiden muss, ob es sich um ein Kondylom oder ein beginnendes Karzinom, um einen ungewöhnlichen Naevus oder ein Melanom handelt. Als sich der amerikanische Pathologe Arkadi Rywlin für die Verwendung des Terminus »atypical intraepidermal melanocytic proliferation« anstelle von »Melanoma in situ« stark machte, hob er hervor: »Diese Vereinfachung hat zu einer stark erhöhten diagnostischen Konsistenz geführt.«121 Er hatte damit insofern Recht, als die Übereinstimmung unter Pathologen bei Verwendung unspezifischer Termini größer wird, aber nur durch den Verzicht auf eine Diagnose. Wenn man Naevi und Melanome mit demselben Begriff bezeichnet, könnte man ebenso ein leeres Blatt als pathologischen Befundbericht herausgeben. Zwar gibt es Fälle, in denen die Unterscheidung schwierig oder sogar unmöglich ist, doch wenn unspezifische Begriffe wie »atypical melanocytic proliferation« als Diagnose akzeptiert werden, bemüht man sich nicht einmal mehr um eine genauere Einordnung. Zudem findet dieser Begriff nicht nur für unklare Fälle Verwendung, sondern auch für eindeutige Naevi und eindeutige in-situ-Melanome.

Der zweite Grund für den Siegeszug unspezifischer Bezeichnungen ist deren Unverfänglichkeit. Von einer Diagnose wird erwartet, dass sie korrekt ist, und jeder Fehler kann ein juristisches Nachspiel haben. Mit einer Bezeichnung, die alle Möglichkeiten offenlässt, bleibt man auf der sicheren Seite. Deshalb beschränken sich Pagnose, denn damit haben sie immer Recht. Zum Beispiel hat ein Patient mit einem Melanom im Stadium 1a nach aktuellen Daten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 98%.<sup>122</sup> Wenn er am Melanom stirbt, dann zählt er eben zu unglücklichen 2%, aber die prognostische Aussage ist nicht zu bemängeln. Mit Prognosen kann man nicht daneben schießen.<sup>123</sup>

Als vor einigen Jahren von Epidemiologen der unspezifische Begriff »indolent lesion of epithelial origin« oder »IDLE« eingeführt wurde, hieß es in der Begründung explizit: »Die Änderung der Terminologie für einige heute als Krebs bezeichnete Läsionen wird es Ärzten erlauben, forensische Probleme beiseite zu schieben. «124 Mit anderen Worten wird die spezifische Diagnose dem Sicherheitsbedürfnis geopfert. Nach den Vorstellungen der Epidemiologen sollte der Begriff »IDLE« Verwendung finden für »derzeit als Krebs bezeichnete Läsionen und deren Vorläufer, die wahrscheinlich keinen Schaden verursachen, wenn sie nicht behandelt werden.«124 Mit anderen Worten ging es ihnen nicht um die Erkennung biologischer Entitäten, sondern nur um den wahrscheinlichen Verlauf. Dennoch bezeichneten manche Pathologen, wie der Amerikaner Elliot Foucar, diesen Verzicht auf eine Diagnose als »einen praktiblen Ansatz zu diagnostischer Reform.«125

### **Prognose oder Diagnose**

Der Geringschätzung der spezifischen Erkennung und Bezeichnung biologischer Enttitäten ist weit verbreitet. Zum Beispiel definierte David Elder im Vorwort zum Lehrbuch »Histopathology of the Skin« den Begriff »Diagnose« folgendermaßen: »Die Diagnose ist ein klinisches Werkzeug, das dabei hilft, Patienten in Krankheitsgruppen einzuteilen, in denen die Patienten zu einem gemeinsamen klinischen Ergebnis und zu gemeinsamen Reaktionen auf die Therapie neigen. ... Die genaueste Diagnose ist die, die am engsten mit dem klinischen Ergebnis korreliert.«126 Nach dieser Definition wären Krankheiten nicht biologische Entitäten, sondern vage Kategorien, die die Einschätzung des Verhaltens erleichtern sollen, also, in Darwins Worten, »artefizielle Kategorien thologen gerne auf Aussagen zur Pro- zum Zwecke der Bequemlichkeit. «<sup>20</sup> Tat-



sächlich sind Krankheiten aber weit mehr als das, und die beste Diagnose sollte nicht das wahrscheinliche Ergebnis, sondern die biologische Entität wiedergeben. Ein dickes Melanom, das alle klinischen und histopathologischen Diagnosekriterien erfüllt, bleibt ein Melanom, auch wenn der Patient nicht daran stirbt, und ein metastasierendes Melanom bleibt ein metastasierendes Melanom, auch wenn sich alle Metastasen spontan zurückbilden, wie dies manchmal vorkommt. 127,128

Die Entwicklung eines Melanoms ist ein kontinuierlicher Prozess, der sich oft über Jahre hinweg dokumentieren lässt, manchmal sogar beim selben Patienten durch Heraussuchen alter Bilder. 129 Klinische Kriterien für Malignität, wie Asymmetrie, unregelmäßige Pigmentierung und unregelmäßige Begrenzung, sind meist schon im insitu-Stadium nachweisbar. Das gilt noch weit mehr für histopathologische Malignitätskriterien, wie Melanozyten in höheren Epidermislagen und eine unregelmäßige Form und Verteilung der Nester.<sup>130</sup> Doch selbst wenn es sich offensichtlich um Manifestationen derselben biologischen Entität handelt, werden die Frühstadien von manchen Autoren grundsätzlich von späteren Stadien abgegrenzt, bei Melanomen ebenso wie bei Karzinomen, mit der Begründung sie seien anfangs noch »biologisch benigne«.112,121

Diese Begründung wäre aber auf alle Bereiche der Biologie anwendbar. Auch ein Löwe ist in seinen Frühstadien noch ungefährlich. Im Laufe seiner Entwicklung unterliegt er zahlreichen Veränderungen, wie dies auch bei Neoplasien der Fall ist, insbesondere beim Melanom, das genetisch sehr instabil ist und in fortgeschrittenen Stadien mehrere hundert Mutationen aufweisen kann. Beim Melanom wurde deshalb die Existenz einer »intermediate lesion« postuliert.<sup>131</sup> Eigentlich müsste man, wenn Zwischenstadien abgegrenzt werden, bei jedem individuellen Tumor nicht von einer, son-

dern von Dutzenden oder Hunderten »intermediate lesions« sprechen. Das aber ist nicht das

Konzept einer biologischen Spezies, die eine Entität darstellt, unabhängig von späteren Mutationen oder Änderungen in Morphologie und Verhalten. Schon Darwin bemerkte: »Jede wahre Klassifikation ist genealogisch.«24 Wenn knotige Melanome fast immer aus langsam wachsenden flachen Läsionen hervorgehen, wenn sich am Rande in der Regel noch Anteile im in-situ-Stadium nachweisen lassen und wenn sich die kontinuierliche Entwicklung über Jahre photokatamnestisch und dermatoskopisch verfolgen lässt, 129,132 dann erfordert die genealogische Evidenz die Einordnung der Läsionen als Beispiele derselben Spezies in verschiedenen Entwicklungsstadien.

Das Verhalten in diesen Stadien ist sehr unterschiedlich. Deshalb reicht die spezifische Diagnose nicht aus; Aussagen zur Prognose sind ebenfalls wichtig. Es macht einen großen Unterschied, ob ein Patient ein Melanoma in situ oder ein knotiges Melanom hat oder ob schon Metastasen vorliegen. Aber prognostische Fragen dürfen die Diagnose nicht in den Hintergrund drängen, wie dies in der Literatur seit Die Krankheit als Ereigniskette geraumer Zeit geschieht. In den letzten Jahren sind Studien über Mutationen hinzugekommen, die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen, wie etwa BRAF- oder Kit-Mutationen beim Melanom.<sup>133</sup> Auch diese sind wichtig und nützlich, aber von nachgeordneter Bedeutung. Wie schon Andrea Cesalpino 1593 in seinem Buch über Pflanzen schrieb: »Wir suchen Ähnlichkeiten und Unterschiede der Form, die die Essenz ... der Pflanzen ausmachen, aber nicht zufällige Merkmale, ... wie medizinische Wirkungen und andere nützliche Eigenschaften.«<sup>8</sup> Die Voraussetzung für jede prognostische Aussage und jede sinnvolle Therapie bleibt die spezifische Diagnose. Zum Beispiel weisen nicht nur Melanome, sondern auch melanozytäre Naevi regelmäßig BRAF-Mutationen auf, ohne dass sie deshalb einer Behandlung bedürften. Auch hier besteht eine Analogie zu anderen Bereichen der Biologie. Zum Beispiel sollten Botaniker und Zoologen Pflanzen und Tiere nicht nur erkennen können, sondern auch wis-

sen, wie man mit ihnen umgeht. Vor jeder Handlungsanweisung steht jedoch die spezifische Einordnung.

Dennoch versucht man sich in der Medizin an prognostischen Aussagen, ohne eine Diagnose zu stellen. Zum Beispiel wurde beim Spitz-Naevus wegen der oft schwierigen Abgrenzung vom malignen Melanom empfohlen, keine Diagnose mehr zu stellen, sondern stattdessen im Rahmen eines »risk assessment« prognostische Faktoren aufzuaddieren, wie Alter, Durchmesser und mitotische Aktivität. 134 Das ist nichts anderes, als würde man nicht zwischen einer Psoriasis und einem Morbus Bowen unterscheiden, sondern versuchen, den Verlauf anhand des Grades der Epithelhyperplasie oder der Anzahl der Mitosen vorauszusagen, oder als würde man nicht zwischen Hunden und Schafen unterscheiden, sondern Aussagen zum vermuteten Verhalten anhand von Parametern machen wie der Farbe des Fells oder der Größe der Zähne.

Selbstverständlich muss vor jeder Abschätzung des möglichen Verhaltens die Diagnose stehen, bei Neoplasien ebenso wie bei allen anderen Krankheiten. In den meisten Fällen ist die Diagnose anhand einer Konstellation von Kriterien möglich, und je mehr Kriterien zur Verfügung stehen, desto einfacher wird es. Gerade die Dermatologie bietet große Möglichkeiten, da man die Hautveränderungen unmittelbar vor sich hat, da diese oft sehr charakteristisch sind, da sie sich in unterschiedlichen Intensitäten, Varianten und Entwicklungsstadien beim selben Patienten präsentieren können, wodurch sich das klinische Spektrum der Krankheit offenbart, und da nicht zuletzt Biopsien leicht und zielgenau durchführen sind, so dass auch das gesamte Spektrum histopathologischer Kriterien zur Verfügung steht. Darüber hinaus gibt es viele andere Unterscheidungsmerkmale, von mole-

kularen Veränderungen bis hin zum klinischen Ver-









lauf. Genau das unterscheidet eine Krankheit von einem »Pattern«: eine Krankheit ist ein Prozess, eine Ereigniskette auf vielen verschiedenen Ebenen, und obwohl die Haut nur eine begrenzte Palette von Reaktionsformen aufweist, erklärt deren Kombination auf vielen verschiedenen Ebenen die enorme Vielfalt an Krankheitsspezies, die sich unterscheiden lassen.

Wenn man bei einer Krankheit nicht alle Glieder der Kette kennt, ändert das nichts an ihrer Spezifität. Bei manchen Krankheiten sind praktisch alle Glieder bekannt, und oft ermöglicht schon ein einziges Glied eine spezifische Diagnose, wie zum Beispiel der Virusnachweis, eine spezifische Immunantwort, zytopathologische und histopathologische Veränderungen, das klinische Bild gruppierter Bläschen oder der typische rezidivierende Verlauf beim Herpes labialis. Bei anderen Krankheiten müssen Veränderungen auf allen Ebenen berücksichtigt werden, um eine spezifische Diagnose stellen zu können, zum Beispiel zytologische und histopatho- fikation auf alle verfügbaren Informatiologische Merkmale, die klinische Präsentation und der klinische Verlauf bei der lymphomatoiden Papulose. Von einer spezifischen Krankheit kann man reden bei Korrelation von Kriterien über mehrere hierarchische Ebenen hinweg. Die Korrelation auf nur einer Ebene reicht nicht aus, wie dies zum Beispiel die verschiedenen histopathologischen Typen der lymphomatoiden Papulose belegen, die manchmal in Kombination - und ohne Auswirkungen auf den klinischen Verlauf beim selben Patienten beobachtet werden.135

In den letzten Jahren wurden die Möglichkeiten einer Korrelation über verschiedene hierarchische Ebenen hinweg durch neue Techniken stark erweitert. Immunhistochemische und molekulare Befunde haben zu einer besseren Charakterisierung bekannter und zur Erkennung bislang unbekannter Krankheiten geführt. Ein Beispiel ist das Spektrum der Lymphome, das durch mehrere neu erkannte Entitäten erweitert wurde. In der aktuellen WHO-Klassifikation von Lymphomen folgten die Herausgeber den Prinzipien der Klassifikation in anderen Bereichen der Biologie, um zufällige Befundkonstellationen von echten Entitäten, »>real« diseases,« abzugrenzen. In der Einführung heißt es: »Eine Klassifikation sollte Krankheiten enthalten, die klar definiert, klinisch distinkt und nicht überlappend (d.h. sich gegenseitig ausschließend) sind und gemeinsam alle bekannten Entitäten umfassen (d.h. gemeinsam vollständig sind). ... Die Ursachen dieser Neoplasien sind oft unbekannt und können variieren. Daher greift der WHO-Ansatz zur Klassinen zurück - Morphologie, Immunphänotyp, genetische Faktoren und klinische Befunde –, um Krankheiten zu definieren. Die relative Wichtigkeit jedes einzelnen dieser Faktoren ändert sich mit der Erkrankung in Abhängigkeit vom aktuellen Wissensstand; es gibt keinen singulären Gold-Standard, nach dem alle Krankheiten definiert werden können.«<sup>136</sup>

### Nominalismus und Essentialismus

Andere Klassifikationen bleiben hinter diesem Beispiel weit zurück, wie zum Beispiel die aktuelle WHO-Klassifikation von Hauttumoren. Prinzipien der Klassifikation werden mit keiner Silbe erwähnt, verschiedene Stadien desselben Prozesses,

wie die solare

Keratose und das Plattenepithelkarzinom, werden als unterschiedliche Entitäten aufgelistet, Kategorien werden auf derselben Ebene nebeneinander gestellt, die sich nicht gegenseitig ausschließen, sondern überlappen, wie das noduläre und das pigmentierte Basalzellkarzinom, obwohl ein Basalzellkarzinom selbstverständlich sowohl nodulär als auch pigmentiert sein kann, oder diverse Naevi und Naevusrezidive. Viele Krankheitskategorien sind nicht klar definiert und »intermediate lesions« ieder Art werden anerkannt, wie etwa der »dysplastische Naevus«, von dem es heißt: »Dysplastische Naevi nehmen zwischen gewöhnlichen erworbenen Naevi und Melanomen in der radialen Wachstumsphase eine Zwischenstellung ein.«137

Vor einigen Jahren wurde für melanozytäre Neoplasien der Versuch unternommen, eine »integrierte Taxonomie« zu entwickeln, die verschiedene hierarchische Ebenen mit einbezieht, von molekularen Befunden über histopathologische Merkmale bis hin zu klinischen Aspekten, wie etwa Alter und Sonnenexposition.<sup>138</sup> Diese Klassifikation findet sich in allen neuen Lehrbüchern und spiegelt diverse Korrelationen wider. Zum Beispiel zeigen Melanome in chronisch lichtbelasteter Haut und an den Akren und Schleimhäuten öfter ein lentiginöses epidermales Wachstumsmuster mit bandförmiger Melanozytenvermehrung an der Junktion und Spindelzellen, in etwa 10% der Fälle Kit-Mutationen und nur selten BRAF-Mutationen, während Melanome an Stamm, Armen und Beinen öfter ein pagetoides Wachstumsmuster mit Melanozyten in allen Epidermislagen, epitheloide Melanozyten, nur selten Kit-Mutationen und häufig BRAF-Mutationen aufweisen. Da BRAF-Mutationen auch regelmäßig bei Naevi nachweisbar sind, wird für solche Melanome eine Entstehung aus Naevi postuliert, während andere Melanome de novo entstehen sollen.



Die Korrelationen sind allerdings sehr vage, und die aus ihnen abgeleiteten Konzepte geben die Realität nur sehr verzerrt wieder. Assoziierte Naevi finden sich nicht selten auch bei Melanomen in chronisch lichtbelasteter Haut, während nur ein kleiner Teil der Melanome am Stamm und an den Extremitäten mit Naevi assoziiert ist. Selbst in den Frühstadien dieser Melanome finden sich in der Regel keine Reste eines melanozytären Naevus. Zudem zeigen Melanome schon in den Frühstadien ein ganz anderes Wachstumsverhalten als Naevi, wie dies in auflichtmikroskopischen Studien gezeigt werden konnte.132 Auch an Stamm, Armen und Beinen beginnen die meisten Melanome de novo, lassen sich sehr früh anhand ihres Verhaltens und morphologischer Merkmale von melanozytären Naevi unterscheiden und müssen die determinierenden Schritte ihrer Entwicklung daher bereits durchlaufen haben, wenn sie klinisch wahrnehmbar werden.

Mit anderen Worten entsprechen die Kategorien der »integrierten Taxonomie melanozytärer Neoplasien« nicht der Realität, und man muss die Tatsachen arg verbiegen, um sie den Schubladen der Klassifikation anzupassen, wie dies zum Beispiel in der aktuellen WHO-Klassifikation von Hauttumoren geschieht, die die grundsätzliche und praktisch wichtige Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen melanozytären Neoplasien aufgegeben und durch verschiedene »Pathways« melanozytärer Neoplasien ersetzt hat, die wie eigenständige Entitäten behandelt werden. 137 Dabei wird zur Benennung der durch den Grad der Lichtschädigung und verschiedene inkonstante molekulare Befundkonstellationen unscharf definierten "Pathways" auf die traditionellen Kategorien, wie das "superfiziell spreitende Melanom" und das "Lentigo maligna-Melanom" zurückgegriffen, die ebenfalls unscharf, aber völlig anders definiert sind, ganz in der nominalistischen Tradition, nach der Namen "gute Diener, aber schlechte Herren" sind. Zwar gibt es Unterschiede zwischen Melanomen, die über individuelle Besonderheiten hinausgehen und eine grobe Gruppeneinteilung ermöglichen, doch angesichts der zahlreichen Ausnahmen und Überschneidungen kann allenfalls von Varianten des gleichen pathologischen Prozesses und nicht von separaten »Pathways« oder gar eigenständigen Entitäten die Rede sein.<sup>139</sup>

Im Unterschied zu vielen anderen Hauttumoren gibt es bei melanozytären Neoplasien aber immerhin das Bemühen um eine Taxonomie, die den Klassifikationen in anderen Sparten der Biologie entspricht. Die damit verbundene Schwierigkeit, biologische Spezies voneinander abzugrenzen und zwischen eigenständigen Entitäten und Varianten derselben Entität zu unterscheiden, ist keine Besonderheit der Medizin. Dieses Problem gibt es in allen Bereichen der Biologie. Die Lösungsmodelle waren sehr verschieden, und für eine Weile war eine nominalistische Auffassung vorherrschend, nach der »Spezies... keine wirkliche Existenz in der Natur« haben<sup>21</sup> und »alle Klassifikagedankliche Kunstprodukte« sind.<sup>17</sup> In der Biologie wurde diese Konzepte überwunden. Die Erkenntnis setzte sich durch, dass, in den Worten Ernst Mayrs, »die Diversität in der Natur nicht kontinuierlich ist, sondern aus getrennten Entitäten besteht, die voneinander durch Lücken abgegrenzt sind.«140 Diese Entitäten zu erkennen und zu beschreiben, ist die Grundlage jeder weitergehenden biologischen Forschung. So wären ohne die Bemühungen der Essentialisten des 18. und 19. Jahrhunderts, die Diversität der Natur zu klassifizieren, auch wenn diese fehlerhaft waren, die konzeptionellen Durchbrüche eines Charles Darwin oder August Weismann nicht möglich gewesen.<sup>141</sup>

Der Philosoph Karl Popper erläuterte den Unterschied Nominalisten und Essentialisten wie folgt: »Methodologische Nominalisten ... sehen die Aufgabe der Wissenschaft in der Beschreibung, wie Dinge sich verhalten, und suggerieren, dies könne frei durch Einführung neuer Begriffe geschehen, wann immer dies erforderlich ist, oder durch die Neudefinition alter Begriffe, deren ursprüngliche Bedeutung frohgemut übergangen wird.« Demgegenüber »neigen methodologische Essentialisten dazu, wissenschaftliche Fragestellungen in Begriffen wie >Was ist die Substanz?< zu formulieren, ... und sie glauben, dass eine durchdringende Antwort auf diese Fragen, die die eigentliche oder wesentliche Bedeutung der Begriffe aufdeckt und damit die wirkliche oder wahre Natur der Essenz. die sie bezeichnen, zumindest die notwendige Vorbedingung für wissenschaftliche Forschung ist, wenn nicht ihre wichtigste Aufgabe.«142

Ob die Erkennung von Spezies die wichtigste Aufgabe ist oder nur eine »notwendige Vorbedingung für wissenschaftliche Forschung«, hängt von den Aufgaben der jeweiligen Disziplin ab. Für viele Aufgaben der klinischen Medizin, von der Grundlagenforschung bis hin zu Therapiestudien, ist die Beantwortung der Frage »Was ist die Substanz?« eine notwendige Vorbedingung, um zu validen Ergebnissen zu gelangen. Die Dermatopathologie ist wie die gesamte Pathologie ein diagnostisches Fach, für das die Beantwortung der Frage »Was ist die Substanz?« die eigentliche Kernaufgabe ist.

### Literatur:

- 1 Burnet J. Early Greek philosophy. London, Edinburgh: A. and C. Black, 1892, S. 185.
- 2 Heraclitus. Fragments. Translated by Brooks Haxton. With a foreword by James Hillman. Pinguin Classics. New York: Pinguin Putnam, 2001, S. 25ff.
- 3 Fairbanks A. Empedocles. Fragments and Commentary. Calgary: Theophania Publishing, 2012, S. 10ff.
- 4 Mayr E. The growth of biological thought. Diversity, evolution, and inheritance. Cambridge, London: Belknap Press of Harvard University Press, 1982, S. 38.
- 5 Wilkins JS. Species. A history of the idea. Berkeley, Los Angeles: University of California Press, 2009, S. 107.

- *Ibid., S. 17.*
- 7 Mayr E. The growth of biological thought, S. 87.
- (1530–1860). Authorized translation by Henry E.F. Garnsey. Second Impression. Oxford: Clarendon Press, 1906, S. 52.

- 9 Wilkins JS. Species. A history of thought, p. 283. the idea, S. 57.
- 10 Sachs J von. History of botany, S. 52.
  - Mayr E. The growth of biological thought, S. 256f.
    - 12 Ibid., S. 262.
  - 13 Wilkins JS. Species. A history of the idea, S. 76ff.

- ik. Leben und Leistung großer Forscher. *Zweite Auflage. Stuttgart, Jena, New York:* Gustav Fischer, 1992, S. 70.
- 8 Sachs J von. History of botany 15 Mayr E. The growth of biological derwood, 1824. thought, S. 181.
  - 16 Wilkins JS. Species. A history of the idea, S. 75.
  - 17 Ibid., S. 107.
  - 18 Russell B. Philosophie des Abendlandes. Ihr Zusammenhang mit der politischen und der sozialen Entwicklung. 2. Auflage. Zürich: Europa-Verlag, 2009, S. 571ff.
  - 19 Locke J. An Essay on human understanding. In: The works of John Locke in nine volumes, 12th edition, vol. I. London, 1824, S. 500.
  - 20 Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London: John Murray, 1859, S. 52, 485.
  - the species. Amer Nat 1908; 42: 218-224.
  - 22 Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, S. 177.
  - Ibid, S. 413, 420.
  - Ibid., S. 420.
  - 25 Mayr E. The growth of biological thought, S. 253.
  - 26 Ibid., S. 63.
  - 27 Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, S. 417.
  - 28 Mayr E. The growth of biological
  - 29 Sydenham T. Medical observations concerning the history and the cure of acute diseases. In: Latham RG. The works of Thomas Sydenham, M.D. Translated from the Latin edition of Dr. Greenhill with a life of the author. Vol. I. London: Sydenham Society, 1848, S. 4ff.
  - 30 Willan R. Description and Treatment of Cutaneous Diseases. London: J. Johnson, 1798.

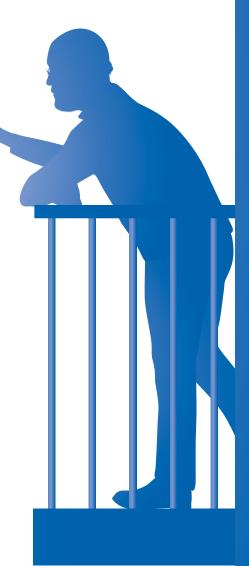
- 14 Mägdefrau K. Geschichte der Botan- 31 Plumbe S. A practical treatise on diseases of the skin comprehending an account of such facts as have been recorded on these subjects, with original observations. London: Thomas and George Un-
  - 32 Besnier E, Brocq L, Jacquet L (eds.) La pratique dermatologique. Tome premier. Paris: Masson et cie, 1900.
  - 33 Virchow R. Die naturwissenschaftliche Methode und die Standpunkte in der Therapie. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin 1849; 2: 3-37.
  - 34 Ackerknecht EH. Broussais or a forgotten medical revolution. Bull Hist Med 1953; 27: 320-343.
  - 35 Shelley WB, Shelley ED. A century of international dermatological congresses. Carnforth: Park Ridge: Parthenon Publishing, 1992, S. 20.
  - 36 Klauder JV. Sir Jonathan Hutchinson. Medical Life 1934; 41: 313-27.
- 21 Bessey CE. The taxonomic aspect of 37 Brocq L. Les parapsoriasis. Ann Dermatol Syphiligraph 1902: 4. ser., 3: 433-68.
  - 38 Brocq L. Traité élémentaire de dermatologie pratique comprenant les syphilides cutanées. Tome premier. Paris: Octave Doin, 1907.
  - 39 Darier J, Sabouraud R, Gougerot H, Milian G, Ravaut P, Sézary A, Simon C. Nouvelle pratique dermatologique. Tome I. Paris: Masson et cie, 1936, S. 616.
  - 40 Gans O, Steigleder GK. Histologie der Hautkrankheiten. Erster Band. Zweite Auflage. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer, 1955, S. V.
  - 41 Pinkus H, Mehregan AH. A guide to dermatohistopathology. New York: Appleton-Century-Crofts, 1969, S. 94.
  - 42 Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. A Method by Pattern Analysis. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978, S. 160ff.
  - 43 Ackerman AB. A philosophy of practice of surgical pathology: dermatopathology as model. Philadelphia: Ardor Scribendi, 1999, S. 209.

- London: J. Johnson, 1808, p. IX.
- 45 Bateman T. A practical synopsis of Am J Dermatopathol 1992; 14: 518–30. cutaneous diseases according to the arrangement of Dr. Willan, 2nd edition. London: Logman, Hurst, Reese, Orme, and Brown, 1813, p. xiii.
- 46 Ackerman AB. From the Editor. Am J Dermatopathol 1983; 5: 3-5.
- diagnosis. Are explicit criteria always necessary to make a correct histologic diagnosis? Am J Dermatopathol 1980; 2: 349-56.
- 48 Ackerman AB, Chongchitnant N, Sánchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Randall MB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- 49 Ackerman AB, Jacobson M, Vitale P. Clues to diagnosis in dermatopathology. Chicago: ASCP Press, 1991, S. 95.
- 50 Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases, S. 167.
- 51 Ackerman AB. A philiosphy of practice of surgical pathology, S. 261f.
- 52 Ackerman AB, Troy JL, Rosen LB, Jrasutus S, White CR, King DF. Differential diagnosis in dermatopathology II. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988, S. 66ff.
- 53 Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. Differential diagnosis in dermatopathology III. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1993, S. 38ff.
- 54 Ackerman AB, White W, Guo Y, Umbert I. Differential diagnosis in dermatopathology IV. Philadelphia, Baltimore, Hongkong, London, Munich, Sydney, Tokyo: Lea & Febiger, 1994, S.70ff.
- 55 Sánchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis. Am J Dermatopathol 1979;1: 5-26.
- 56 Keil H Parapsoriasis en plques disséminées and incipient mycosis fungoides. Arch Dermatol Syphilol 1938; 37: 465-94; 38: 545-54.

- 44 Willan R. On cutaneous diseases. 57 King-Ismael D, Ackerman AB. Guttate studies in six patients. Clin Exp Dermatol parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides.
  - 58 Kempf W, Burg G. Maligne Lymphome der Haut. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Dermatologie und Venerologie. 5. Auflage. Heidelberg: Spinger, 2005, S. 1372.
- 59 Kim YH, Jensen RA, Watanabe 47 Lieblich LM. On making a histologic GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. Arch Dermatol 1996; 132: 1309-13.
  - 60 Wilkins JS. Species. A history of the idea, p. 154.
  - 61 Happle R, Kluger N. Koebner's sheep in Wolf's clothing: does the isotopic response exist as a distinct phenomenon? J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 542-3.
  - 62 Davies MG, Gorkiewicz A, Knight A, Marks R. Is there a relationship between lichen planus and lupus erythematosus? Br J Dermatol 1977; 96: 145-54.
  - 63 Piamphongsant T, Sawannapreecha S, Gritiyarangson P, Sawchome Y, Kullavanijaya P. Mixed lichen planus-lupus erythematosus disease. J Cutan Pathol 1978; *5: 209–15.*
  - 64 Ahmed AR, Schreiber P, Abramovits W, Ostreicher M, Lowe NJ. Coexistence of lichen planus and systemic lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 478-83.
  - 65 Mahler V, Hornstein OP, Meyer S, Albrecht HP. Lupus-erythematodes-/Lichenruber-planus-Overlap-Syndrom. Hautarzt 1998; 49: 295-302.
  - 66 Copeman PWM, Schroeter AL, Kierland RR. An unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus. Br J Dermatol 1970; 83: 269-72.
  - 67 Romero RW, Nesbitt LT, Reed RJ. Unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus. Arch Dermatol 1977; 113: 741-8.
  - 68 Van der Holst JC, Cirkel PKS, Nieboer C. Mixed lichen planus-lupus erythematosus disease: a distict entity? Clinical, histopathological and immunopathological

1983; 8: 631-40.

69 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: 1050-9.* 



70 Ackerman AB, Cavean BM, Robinson MJ, Abad-Casintahan MFA. Ackerman's Resolving quandaries in dermatology, pathology, and dermatopathology. Philadelphia: Promethean Medical Press, 1995, S. 213ff.

71 Ackerman AB, Niven J, Grant-Kels JM. Differential diagnosis in dermatopathology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982, S. 62ff.



- sis with Bernie Ackerman's. Seminar für body. J Immunol 1958; 80: 324-9. Dermatopathologie, Frankfurt, 2003.
- 73 Noble WC. Skin bacteriology and the role of Staphylococcus aureus in infection. Br J Dermatol 1998; 139, Suppl 53: 9-12.
- 74 Byrne CR. The focal nature of Darier's disease lesions: calcium pumps, stress, 126: 702-703.
- 75 Pedace L, Barboni L, Pozetto E, Amantea A et al. Molecular characterization of 11 Ital-88 Toker C. Trabecular carcinoma of the ian patients with Darier disease. Eur J Der-skin. Arch Dermatol 1972; 105: 107-10. matol 2011; 21: 334-338.
- 76 Btadini W, Abou Hassan OK, Saadeh D, Abbas O, Ballout F, Kibbi AG, Dbaibo G, Darwiche N, Nemer G, Kurban M. Identification of several mutations in ATP2C1 in Lebanese families: insight into the pathogenesis of Hailey-Hailey disease. PLoS One 2015; 10: e0115530.
- 77 Sanders J. The historical context and philosophical foundation for a new paradigm of classification and diagnosis of mal tumor and Ewing's sarcoma. Am J skin disease. Dermatopathol Pract Concept 2003; 9: 3.
- 78 Mayr E. The growth of biological thought, pp. 53ff.
- 79 Ibid., p. 63.
- themateux. Annales des maladies de la peau et de la syphilis 1851; 3: 297-9.
- 81 Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus. Arch Derm Syph 1872; 4: 36-78.
- 82 Hutchinson J. On lupus and its treatment. Br Med J 1880; 1: 650-652
- 83 Sequeira JH, Balean H. Lupus erythematosus: a clinical study of seventy-one 131-2, 135-6. cases. Br J Dermatol 1902; 14: 367-79.
- 84 Hargraves M, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow components, the tart cell and the LE cell. Proc Staff Meet, Mayo

85 Friou GJ, Finch SC, Detre KD. Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus

Clin 1948; 23: 25-28.

- 72 Ackerman AB. Compare your diagno- serum demonstrated with fluorescent anti- und pathologische Resorption. Virchows
  - 86 Conrad LI. Arab-islamic medicine. In: Bynum WF, Porter R (eds.). Companion encyclopedia of the history of medicine. London, New York: Routledge, 1993, S.
- 87 Malkin HM. Out of the mist. The and mutation? J Invest Dermatol 2006; foundation of modern pathology and medicine during the nineteenth century. Berkeley: Vesalius, 1993, S. 200.

  - Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma: a distinct clinicopathologic entity. Cancer 1982; 50: *566-72*.
  - 90 Weyers W, Nilles M, Eckert F, Schill WB. Spiradenomas in Brooke Spiegler syndrome. Am J Dermatopathol 1993; 15: 156-61.
  - 91 Dehner LP. Primitive neuroectoder-Surg Pathol 1993; 17: 1-13.
  - 92 Weyers W. The fallacy of the concept of invasion - critique in historical perspective with implications for diagnosis of early malignant neoplasms. Am J Dermatopathol 2012; 34: 91-102.
- 80 Cazenave A, Chausit M. Lupus éry- 93 Weyers W. Criteria for diagnosis of melanoma histopathologically in historical perspective. Dermatopathology: Practical and Conceptual 2002; 8: 4.
  - 94 Müller J. Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin: G. Reimer, 1838, S. 8ff.
  - 95 Remak R. Ueber die Anzeigen zur Ausrottung krankhafter Geschwülste. Medicinische Zeitung 1841; 10: 125-7,
  - 96 Lebert H. Einige Bemerkungen über die Erkenntniss des Krebses vor der Operation am Lebenden überhaupt. Archiv für physiologische Heilkunde 1848; 7: 441–53.
  - 97 Virchow R. Zur Entwickelungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung im thierischen Körper

Arch Path Anat 1847; 1: 94-201.

- 98 Virchow R. Cellular-Pathologie. Virchows Arch Path Anat 1855; 8: 3-39.
- 99 Virchow R. Specifiker und Specifisches. Virchows Arch Path Anat 1854; 6: *3–33*.
- 100 Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: August Hirschwald, 1858, S. 379.
- *Ibid., S. 393.*
- 102 Ibid., S. 394.
- 103 Ibid., S. 403f.
- Ibid., S. 430f.
- 105 Virchow R. Die krankhaften Geschwülste, Band 2. Berlin: August Hirschwald, 1864-65, S. 266.
- 106 Thiersch C. Der Epithelialkrebs namentlich der Haut. Leipzig: Wilhelm Engelmann, 1865.
- 107 Bignold LP, Coghlan BLD, Jersmann HPA. David Paul von Hansemann: Contributions to Oncology. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser, 2007.
- 108 Dubreuilh W. De la melanose circonscrite precancereuse. Ann Derm Syph, 1912; sér. 5, 3: 129-51.
- 109 Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. J Cutan Dis 1912; 30: 241-55.
- 110 Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 90: 1670-4.
- 111 Clark WH Jr. Malignant melanoma in situ. Hum Pathol 1990; 21: 1197-8.
- 112 Reed RJ, Clark WH Jr., Mihm MC. Premalignant melanocytic dysplasias. In: Ackerman AB (ed.) Pathology of malignant melanoma. New York: Masson, 1981, 159-83.
- 112 Papanicolaou GN. A survey of the actualities and potentialities of exfoliative cytology in cancer diagnosis. Ann Intern Med 1949; 31: 661-74.



nosis of cervical dysplasia. J Obstet Gynecol 1971; 38: 811-6.

115 Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol 1982; 35: 1-13.

116 Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferency AS, Herrington CS, Kim KR, Loening T, Schneider A, Sherman ME, Wilbur DC, Wright T. Squamous cell tumors of the uterine cervix and its precursors. In: Kurman RJ, Carcangiou ML, Herrington S, Young RH (eds.). WHO classification of tumours of femal reproductive organs. Lyon: IARCPress, 2014, pp. S172-82.

117 Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HP, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, Reutter J. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. Obstet Gynecol 2016; 127: 264-8.

118 Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. Semin Cutan Med Surg 1999; 18: 3-14.

119 Smits T, Olthuis D, Blokx WAM, Kleinpenning MM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ, Gerritsen M-J P. Aneuploidy and proliferation in keratinocytic intraepidermal neoplasias. Exp Dermatol 2007; 16: 81-6.

120 Frankel KA. Intraepithelial melanocytic neoplasia. A classification by pattern analysis of proliferations of atypical melanocytes. Am J Dermatopathol 1987; 9: 80-1.

121 Rywlin AM. Malignant melanoma in situ, precancerous melanosis, or atypical intraepidermal melanocytic proliferation. Am J Dermatopathol 1984; 6 (Suppl): 97-9.

122 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. Melanoma staging: Evidence-based changes in the Ameri-

> can Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017 67: 472-92.

cology between underdiagnosis and over-

Nelson P, Ransohoff DF, Welch HG, 2017. Eur J Cancer 83: 247-57. Hwang S, Nerry DA, Kinzler KW, Black WC, Bissell M, Parnes H, Srivastava S. Addressing overdiagnosis and overtreatment thinking Spitz tumors, atypical variants, in cancer: a prescription for change. Lancet Oncol 2014; 15: e234-42.

and overtreatment of cancer. Lancet Oncol 2014; 15: e306-7.

126 Elder D. Introduction. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr. (eds.) Lever's Histopathology of the Skin. Eighth edition. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997, S. 1.

Spontaneous regression of metastases from melanoma: review of the literature. Melanoma Res 2009; 19: 275-82.

Spontaneous regression of metastatic melanoma - clinical evidence of the abscopal Press, 2017, p. 13. effect. Eur J Surg Oncol 2014; 40: 34-41.

129 Paul E. Wachstumsdynamik maligner Melanome. Fortschr Med 1989; 107: mours. Geneva: WHO Press, 2018. 97-102.

malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 1985; 12: 115-6.

131 Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, Dummer R, North J, Pincus L, Ruben B, Rickaby W, D'Arrigo C, Robson A, Bastian BC. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. N Engl J Med 2015; 373: 1926-36.

132 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melano- 141 Ibid., p. 70. cytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifica- 142 Popper K. The Poverty of Historicism. tions observed in early melanoma, atypi- London, New York: Routledge Classics, cal nevi, and common nevi. J Am Acad 2002, pp. 25f. Dermatol 2000; 43: 467-76.

114 Villa Santa U. Diagnosis and prog- 123 Weyers W. Forward to the past – on- 133 Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, Larkin J, treatment. Am J Dermatopathol 2016; 38: Long GV, Lorigan P, McArthur GA, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Garbe C. Survival of patients with advanced melano-124 Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, ma: the impact of novel therapies – update

> 134 Barnhill RL. The Spitzoid lesion: re->Spitzoid< melanoma and risk assessment. Mod Pathol 2006; 19: S21-33.

125 Foucar E. Addressing overdiagnosis 135 Willemze R, Paulli M, Kadin ME. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopaietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Geneva: WHO Press, 2017, pp. 392-6.

136 Harris NL, Arber DA, Campo E, Hasserjian RP, Jaffe ES, Orazi A, Pileri SA, Stein 127 Kalialis LV, Drzewiecki KT, Klyver H. H, Swerdlow SH, Thiele J, Vardiman JW. Introduction to the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds.) WHO classification of tu-128 Bramhall RJ, Mahady K, Peach AH. mours of haematopaietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Geneva: WHO

> 137 Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classifation of skin tu-

138 Bastian BC. The molecular patholo-130 Ackerman AB. No one should die of gy of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol 2014; 9: 239-71.

> 139 Weyers W. The Emperor's new clothes: a critique of the current WHO classification of malignant melanoma. Am J Dermatopathol 2020; 42: 989-1102.

> 140 Mayr E. The growth of biological thought, S. 252.







Alle Ausgaben von pink & blue finden Sie auf der

# Homepage des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

unter »Publikationen/pink&blue«. Beiträge, die mit dem Hauptthema des vorliegenden Heftes, der Spezifität von Krankheitsprozessen, in Zusammenhang stehen, sind u.a.

- Psoriasis pustulosa (pink & blue 1997; 2: 11–12)
- *Die klinische Untersuchung (pink & blue 1998; 4: 12–15)*
- Wann ist ein Mann ein Mann? (pink & blue 2002; 15: 16–20)
- Das breite Spektrum des Lupus erythematosus tumidus (pink & blue 2003; 16: 19-24)
- Schein oder Sein (pink & blue 2007; 16: 16–24)
- Was heißt »bösartig«? (pink & blue 2008; 23: 16–24)
- Die Fetischisierung der Invasion (pink & blue 2009; 24: 32–37
- Ein Tumor in neuen Gewändern: Die WHO-Klassifikation des malignen Melanoms (pink & blue 2020; 33: 34–55)

Weitere verwandte Beiträge finden Sie unter »Publikationen/Artikel«, u.a.

- Weyers W. The fallacy of the concept of invasion critique in historical perspective with implications for diagnosis of early malignant neoplasms. Am J Dermatopathol 2012; 34: 91–102
- Weyers W. The specific diagnosis pretension or illusion? A critical review
  of the goals, accomplishments, disappointments, and challenges of the
  International Society of Dermatopathology at 40 years of age. Am J Dermatopathol 2020; 42: 811–826
- Weyers W. The Emperor's new clothes: a critique of the current WHO classification of malignant melanoma. Am J Dermatopathol 2020; 42: 989-1102

sowie in Form von Vortragstexten mit dazugehörigen Bildern unter »Publikationen/Vorträge«, u. a.

- Weyers W. The International Society of Dermatopathology at 40
   Years of Age Goals, Accomplishments, Disappointments, Challenges. 40th Symposium of the International Society of Dermatopathology, Lisbon; September 19th-21st, 2019
- Weyers W. The Specific Diagnosis Pretension or Illusion? National Specialist Dermatopathology EQA Meeting, Liverpool; May 28th, 2021



