

Taschenatlas Dermatologie

Grundlagen • Diagnostik • Klinik

Martin Röcken
Martin Schaller
Elke Sattler
Walter Burgdorf



Thieme

Taschenatlas Dermatologie

Grundlagen • Diagnostik • Klinik

Martin Röcken
Martin Schaller
Elke Sattler
Walter Burgdorf

190 Farbtafeln

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2010 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
Telefon: +49/(0)711/8931-0
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Grafik: Prof. Jürgen Wirth,
Dreieich
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Primustype Hurler GmbH, Notzingen
gesetzt in InDesign
Druck: Offizin Andersen Nexö Leipzig,
Zwenkau

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Anschriften

Prof. Dr. med. Martin Röcken
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Martin Schaller
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen

Dr. med. Elke Sattler
Universitätsklinikum München
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie
Frauenlobstraße 9–11
80337 München

Walter Burgdorf, M.D.
Traubinger Straße 45A
82327 Tutzing

Prof. Jürgen Wirth
Visuelle Gestaltung
Rückertsweg 13
63303 Dreieich

Vorwort

Kein Organ ist der Umwelt so unmittelbar ausgesetzt wie die Haut. Als äußerste Grenzfläche des Menschen ist sie die wichtigste Außenbarriere zur Umwelt. Sie bietet Schutz gegen ein weites Spektrum von Noxen: UV-Strahlung, Temperatur- und mechanische Belastungen, pathogene Mikroorganismen, groß- wie kleinemolekulare Substanzen, einschließlich der Allergene. Die Haut spielt zudem eine entscheidende Rolle in der Erhaltung vegetativer Körperfunktionen, wie der Kontrolle von Wasser- und Wärmehaushalt. Störungen von Funktionen der Haut können, entsprechend dem breiten Aufgabenspektrum dieses Organs, eine Vielzahl von Krankheiten auslösen, die letztlich über die Haut hinausgehen und auch innere Organe betreffen. Bei keinem anderen Organ des menschlichen Körpers können so vielfältige, auch lebensbedrohliche Krankheiten auftreten, wie an der Haut. Kompliziert werden Erkrankungen der Haut insbesondere aber auch durch die Bedeutung der Haut für die Körpersprache und die zwischenmenschlichen Beziehungen. So können prinzipiell auch Krankheiten, die weder zu einer bleibenden Zerstörung führen, noch tödlich verlaufen, zu einem existenziellen Problem für die Betroffenen werden.

Durch die ungewöhnlich hohe Prävalenz stellen Krankheiten der Haut eine große Belastung für die Gesundheitssysteme dar. Dies wird dadurch verschärft, dass die Inzidenz vieler Erkrankungen der Haut im Vergleich zu anderen Erkrankungen ständig zunimmt. Teils sind hierfür Umweltfaktoren, teils die demografische Entwicklung, teils aber auch letztlich nicht gesicherte Faktoren verantwortlich.

Umweltfaktoren und die demografische Entwicklung beeinflussen auch die Inzidenz des Melanoms, die sich alle 10 Jahre verdoppelt; in 5–10 Jahren wird das Melanom in Ländern mit einer überwiegend hellhäutigen Bevölkerung der vierthäufigste metastasierende Tumor des Menschen sein, das Basalzellkarzinom ist hier mit einer Inzidenz >1:140 bereits das häufigste Karzinom. Die Hautkrebsproblematik wird auch durch die enge Korrelation mit krankheitsbedingten oder einigen iatrogenen Formen der Immunsuppression verschärft. Zunehmend muss der dermatologisch orientierte Arzt sich daher mit Systemtherapien auseinandersetzen: Er muss einerseits über Wirkungen und Nebenwirkungen neuester Medikamente Bescheid wissen und andererseits zunehmend selbst Systemtherapien einsetzen. Auch für Volkskrankheiten moderner Gesellschaften, wie das atopische Ekzem, viele Formen der Al-

lergien, viele Arzneimittelnebenwirkungen und einige Autoimmunkrankheiten, gelten diese Grundsätze. Noch vor 10 Jahren konnte man nicht annehmen, dass auch die schweren Infektionskrankheiten der Haut wieder zunehmen. Heute findet sich wieder ein steter Anstieg von Geschlechtskrankheiten, wie auch von ungewöhnlich verlaufenden viralen und bakteriellen Krankheiten, insbesondere bei Patienten mit verschiedenen Formen der Immunsuppression.

Da sich an der Haut, dem sichtbarsten Organ, auch zahlreiche Systemkrankheiten manifestieren – dies gilt unter anderem für viele metabolische, entzündliche und paraneoplastische Krankheiten – ist die Dermatologie interdisziplinär mit praktisch allen anderen Fächern der Medizin verbunden, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch.

Die Dermatologie ist daher durch 3 wichtige Charakteristika geprägt: Es wird erstens eine klare Beschreibung der kranken Haut verlangt, die zusammen mit einem tiefen Wissen meist eine schnelle Zuordnung der Krankheit erlaubt. Sie fordert zweitens eine vertiefte Kenntnis physiologischer und biologischer Zusammenhänge und hohes technisches Können bei der Planung und Durchführung von Therapien. Drittens sind Ehrlichkeit, Einfühlungsvermögen und Verstehen der Patienten nötig, um den Menschen mit ihrem Leiden die therapeutischen Möglichkeiten vertrauensvoll darzulegen und ihnen so den besten Therapieweg zu ermöglichen – meist ist er kurativ, muss aber bei einigen selteneren Krankheiten auch supportiv oder palliativ sein.

Diese klassische Bedeutung der Dermatologie in der Medizin wie auch die so erfolgreichen Fortschritte der letzten 20 Jahre in Verstehen, Diagnostik und Therapie haben uns dazu bewogen, das klassische Format des Thieme-Taschenatlas zu nutzen, um in der Text-Bild-Anordnung dem Leser einen klaren und medizinisch wertvollen Einblick in die Welt der Dermatologie zu geben. Das Buch in seinem Format kann und soll nicht das große Lehrbuch für den erfahrenen Facharzt ersetzen. Ziel ist es, Ärzten in der Weiterbildung zur Dermatologie wie auch Ärzten aller anderen Fachrichtungen einen deutlichen und ernsthaften Einblick in die Dermatologie zu gewährleisten. Studenten sollen in kurzer Zeit ein klares Verständnis für die Dermatologie erlangen und so Wissen, Verstehen und Freude an der Dermatologie und der Medizin vermittelt bekommen. Dem Facharzt hoffen wir bei Spezialfragen ein schnelles Nachschlagewerk mit

wertvollen Einblicken in die neuesten Entwicklungen zu bieten.

Jedes Buch ist das Werk vieler Köpfe und Hände. Wir möchten uns ganz herzlich bei all jenen bedanken, die uns auf vielfältige Weise unterstützt und geholfen haben. Einigen möchten wir besonders danken und sie hervorheben, insbesondere unserer Lektorin Frau S. Schimmer, die unsere Vierer-Autorenschaft souverän begleitete und die endgültige Harmonisierung von Wort, Bild und Sprache erreichte, den Fotografen, insbesondere Herrn O. Hallmaier und Frau M. Kelch, sowie Herrn Professor J. Wirth, der uns nach dem Taschenatlas Allergologie zum zweiten Mal auf wertvolle Weise geholfen hat, medizinische Inhalte in Bilder zu übersetzen, und dem Georg Thieme Verlag für sein Vertrauen und die kon-

sequente Unterstützung. Im Bereich der Ärzteschaft geht unser ganz besonderer Dank an Frau Dr. G. Metzler, die alle histologischen Abbildungen diagnostiziert und erstellt hat, und Herrn Professor Dr. H. Breuninger für die Gestaltung der Seiten zur operativen Dermatologie.

Wir hoffen sehr, dass jeder Leser Freude an diesem Buch finde, es Ärztinnen und Ärzten zur richtigen Diagnose und Therapie ver helfe und so letztlich den uns anvertrauten Patienten zu großem Nutzen gelangen wird.

Tübingen, München, Tutzing im Juni 2010

Martin Schaller

Martin Röcken

Walter Burgdorf

Elke Sattler

Inhalt

I Grundlagen

1	Einleitung				
1.1	Dermatologie und Haut	2			
A.	Dermatologie	2	A.	Mechanische Barrieren	20
B.	Häufigkeit der Erkrankungen der Haut	2	B.	Angeborene/unspezifische Immunität	20
C.	Die Funktionen der Haut	2	C.	Spezifische/adaptive Immunität	20
2	Embryologie und Anatomie		5.2	Organe des Immunsystems	22
2.1	Embryologie und Epidermis	4	A.	Organe des Immunsystems	22
A.	Embryologie	4	5.3	Zellen des Immunsystems – Übersicht	24
B.	Epidermis	4	A.	Entwicklung der Abwehrzellen	24
C.	Basalmembranzone	4	B.	Antigenpräsentierende Zellen (APC)	24
2.2	Adnexe	6	C.	Granulozyten und Mastzellen	24
A.	Adnexdrüsen	6	D.	Natürliche Killerzellen (NK)	24
B.	Temperaturkontrolle	6	5.4	T-Zelle	26
2.3	Dermis	8	A.	Reifung und Funktion der T-Zelle	26
A.	Dermis	8	B.	Interaktion von APC und T-Zelle	26
B.	Extrazelluläre Matrix-komponenten	8	5.5	T-Zell-Differenzierung: T_{H17}⁺ und T_{reg}-Lymphozyten	28
2.4	Haare, Nägel und Fettgewebe	10	A.	T _{H17} ⁺ - und regulatorische T-Lymphozyten (T _{reg})	28
A.	Haarentwicklung und -aufbau	10	B.	T _{H17} -Lymphozyten	28
B.	Haarzyklus	10	C.	T _{reg} -Lymphozyten	28
C.	Haartypen	10	5.6	B-Zelle	30
D.	Nagelentwicklung und -aufbau	12	A.	Entwicklung und Funktion der B-Zelle	30
E.	Aufbau des Fettgewebes	12	5.7	Wichtige Mediatoren des Immunsystems	32
3	Biochemie		A.	Zytokine	32
3.1	Keratin	14	B.	Chemokine	32
A.	Keratinisierung	14	C.	Oberflächenmoleküle	32
B.	Ziegelstein-und-Mörtel-Modell	14	5.8	Unverträglichkeitsreaktionen nach Coombs und Gell	34
C.	Keratinisierungsmuster	14	A.	Soforttypreaktion (Typ I)	34
3.2	Melanin	16	B.	Zytotoxische Reaktion (Typ II)	34
A.	Melanozyten	16	C.	Immunkomplexreaktion (Typ III)	34
B.	Melanogenese	16	D.	Spättypreaktion (Typ IV)	34
C.	Melanozytendefekte	16	5.9	Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell	36
D.	Hautfarbe und Hauttypen	16	A.	IgE-Produktion	36
E.	Pigmentveränderungen	16	B.	Effektormechanismen: Sofortphase	36
4	Physiologie		C.	Effektormechanismen: Spätphase, anhaltende Entzündung	36
4.1	Hautsensoren	18	5.10	Typ-II- und Typ-III-Reaktion nach Coombs und Gell	38
A.	Nervale Versorgung der Haut	18	A.	Typ-II-Reaktion	38
B.	Neuronale Grundlagen bei Pruritus	18	B.	Typ-III-Reaktion	38
C.	Autonome Nerven	18			
5	Immunologie				
5.1	Interaktion von angeborener/unspezifischer und spezifischer Immunität	20			

5.11 Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell	40
A. Typ-IV-Reaktion	40
B. CD4 ⁺ -vermittelte Immunreaktion	40
C. CD8 ⁺ -vermittelte Immunreaktionen	40

6 Genetik	
6.1 Genetik	44
A. Genodermatosen	44
B. Vererbungsmodi und klinische Beispiele	44
C. Anwendungen der Genetik	44

II Diagnostik dermatologischer Erkrankungen

7 Labor	
7.1 Allergologische In-vitro-Diagnostik	48
A. Definition und Indikation	48
B. Testverfahren	48
C. CAST	48
D. ECP und Tryptase	48
7.2 Histologie	50
A. Biopsietechnik	50
B. Färbetechniken	50
C. Histologische Veränderungen	52
D. Entzündungsmuster	52
E. Mikroskopierhinweise	52
7.3 Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie	54
A. Untersuchungstypen	54
B. Technische Hinweise	54
C. Anwendungsbeispiele	54
D. Weiterentwicklungen	54
E. Elektronenmikroskopie	54
7.4 Mykologie und Bakteriologie	56
A. Mykologische Diagnostik	56
B. Bakteriologische Diagnostik	56

8 Allergologische In-vivo-Diagnostik	
8.1 Allergietests allgemein	58
A. Voraussetzungen für Allergietests	58
B. Einflussfaktoren	58
8.2 Physikalische Testung	60
A. Wahl der Testmethoden	60
B. Physikalische Urtikaria	60
8.3 Hauttestungen I	62
A. Hauttestungen	62
B. Tuberkulintest	62
8.4 Hauttestungen II	64
A. Epikutantestung	64
B. Testsubstanzen	64
C. Sondersituationen und Testmodifikationen	64
9 Bildgebende Verfahren	
9.1 Dermatoskopie	66
A. Dermatoskopie, Auflichtmikroskopie	66
B. Digitale Dermatoskopie	68
9.2 Sonografie	70
A. Sonografie	70
B. Weitere bildgebende Verfahren	70

III Therapie dermatologischer Erkrankungen

10 Medikamentöse Therapie	
10.1 Therapiegrundlagen	74
A. Haut-Wirkstoff-Interaktion	74
B. Vehikel/Grundlagen	74
C. Fertigpräparat oder Magistralrezeptur	74
D. Richtiges Rezeptieren	74
10.2 Glukokortikoide	76
A. Struktur und Wirkungsstärke	76
B. Wirkmechanismus und erwünschte Wirkungen	76
C. Indikationen und unerwünschte Wirkungen	78

10.3 Calcineurininhibitoren, Azathioprin und Mycophenolatmofetil	80
A. Calcineurininhibitoren	80
B. Azathioprin (AZT) und Mycophenolatmofetil (MMF)	80
10.4 Biologicals	82
A. Definition und Indikation	82
B. Anti-TNF-Therapie	82
C. Anti-IL-12/IL-23p40-Therapie	82
10.5 Zytokine, TLR-Agonisten	84
A. Medikamentöse Immunstimulation	84
B. Interleukin 2	84
C. Interleukin 12	84

D.	Interferon	84	10.15 Keratolytika, Antiproliferativa	114	
E.	TLR-Agonisten	84	A.	Keratolytika	114
F.	CTLA-4-Antagonisten	84	B.	Antiproliferativa	114
10.6	Thalidomid, Chloroquin, Fumarate	86	10.16 Topische Therapieansätze und Hautschutz	116	
A.	Thalidomid	86	A.	Antihidrotika	116
B.	Chloroquin	86	B.	Medikamente bei Pigmentstörungen	116
C.	Fumarsäureester	86	C.	Hautreinigungs- und Hautschutzmittel	116
10.7	Nichtsteroidale Antiphlogistika, Analgetika, Dapson	88	11 Physikalische Therapie		
A.	Nichtsteroidale Antiphlogistika ..	88	11.1 Phototherapie	118	
B.	Novaminsulfat	88	A.	UV-Strahlung	118
C.	Dapson	88	B.	Grundlagen der Phototherapie	118
10.8	Zytostatika bei Tumoren und Autoimmunkrankheiten	90	C.	UVB-Phototherapie	118
A.	Indirekte Hemmung der DNA-Interaktion	90	D.	UVA- und UVA ₁ -Phototherapien ..	120
B.	Direkte DNA-Interaktion	92	E.	PUVA und Photochemotherapien ..	120
C.	Molekular gerichtete Therapien ..	92	11.2 PDT, Röntgentherapie und Kryotherapie	122	
10.9	Antinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien	94	A.	Photodynamische Therapie	122
A.	Mensch-Erreger-Interaktion	94	B.	Ionisierende Strahlen	122
B.	Angriffsorte der Antibiotika	94	C.	Kryotherapie	122
C.	Wirkweise und Resistenzen	94	11.3 Laser	124	
D.	Substanzklassen der Antibiotika ..	94	A.	Grundlagen der Lasertherapie	124
E.	Topische Antibiotikagabe	100	B.	Unspezifische Koagulation	124
F.	Desinfizienzien	100	C.	Semiselektive Laser	124
10.10	Antimykotika	102	D.	Selektive Photothermolyse	124
A.	Hemmstoffe der Ergosterolsynthese ..	102	E.	Vaporisation und Ablation	124
B.	Sauerstoff-Radikal-Bildner	102	F.	Hochenergetische Blitzlampe	124
C.	Hemmstoffe der Zellwand-/DNA-Synthese	102	12 Operative Dermatologie		
D.	Porenbildner/Polyen-Antimykotika	102	12.1 Allgemeine Aspekte und Techniken	126	
10.11	Antinfektiosa, Virustatika	104	12.2 Ästhetische und plastisch-rekonstruktive Chirurgie	130	
A.	Wirkweise der Virustatika	104	A.	Botulinumtoxin	130
B.	Virustatika bei HIV/AIDS	106	B.	Filler	130
10.12	Antiparasitika	108	C.	Peeling	130
A.	Akarizide/Insektizide	108	D.	Skin-Resurfacing mittels Laser	130
B.	Repellenzien	108	E.	Dermabrasion	132
C.	Anthelmintika	108	F.	Lippenaugmentation (Aufpolsterung)	132
10.13	Retinoide	110	G.	Lifting/Straffungsoperationen	132
10.14	Antihistaminika und Antipruriginosa	112	H.	Thermalifting	132
A.	Antihistaminika	112	I.	Liposuktion	132
B.	Antipruriginosa	112	J.	Veneneingriffe	132
			K.	Plastisch-rekonstruktive Eingriffe ..	132
			L.	Klassische Schönheitsoperationen	132

IV Dermatologische Krankheitsbilder

13 Dermatologische Untersuchung		D. Klinik	154
13.1 Anamnese, Leitsymptome	136	E. Verlauf	156
A. Anamnese	136	F. Therapie	156
B. Symptome	136	14.6 Seborrhoisches Ekzem, reaktive Arthritis (Morbus Reiter)	158
C. Untersuchungsbefunde	136	A. Seborrhoisches Ekzem	158
13.2 Effloreszenzenlehre	138	B. Reaktive Arthritis (Morbus Reiter)	158
A. Primäreffloreszenzen	138	14.7 Pityriasis lichenoides, Pityriasis rosea, Pityriasis rubra pilaris	160
B. Sekundäreffloreszenzen	138	A. Pityriasis lichenoides	160
C. Beschreibung, Anordnung und Verteilung	138	B. Pityriasis rosea	160
13.3 Erythrodermie	140	C. Pityriasis rubra pilaris	160
A. Definition	140	14.8 Lichen ruber planus	162
B. Pathophysiologie	140	A. Pathogenese	162
C. Pathogenese und Differenzialdiagnose	140	B. Klinik	162
D. Klinik	140	C. Histopathologie	162
E. Diagnostik	140	D. Differenzialdiagnose	162
F. Behandlung	140	E. Therapie	162
14 Entzündliche Erkrankungen der Epidermis		F. Sonderformen	162
14.1 Dermatitis, Ekzem	142	14.9 Graft versus Host Disease	164
A. Epidemiologie	142	A. Pathogenese	164
B. Klinik	142	B. Klinik	164
C. Histopathologie	142	C. Histopathologie	164
D. Differenzialdiagnose	142	D. Therapie	164
E. Therapie	142	14.10 Pruritus und Prurigo	166
14.2 Allergische Kontaktdermatitis	144	A. Pruritus	166
A. Definition	144	B. Umschriebener Pruritus	166
B. Epidemiologie	144	C. Prurigo	166
C. Pathogenese	144	D. Therapie	166
D. Klinik	144	14.11 Pemphigus	168
E. Diagnostik und Therapie	144	A. Definition	168
14.3 Toxische Dermatitis und weitere Ekzeme	146	B. Pathogenese	168
A. Definition	146	C. Klinik	168
B. Epidemiologie	146	D. Histopathologie und Immunfluoreszenz	168
C. Pathogenese	146	E. Verlauf	168
D. Klinik	146	F. Therapie	168
E. Therapie	146	15 Entzündliche Erkrankungen der Junktionszone	
F. Weitere Ekzemformen	146	15.1 Pemphigoiderkrankungen und Morbus Duhring	170
14.4 Atopisches Ekzem, Rhinitis allergica, Asthma	148	A. Pathogenese	170
A. Atopisches Ekzem	148	B. Klinik	170
B. Rhinoconjunctivitis allergica	150	C. Histopathologie	172
C. Asthma bronchiale	152	D. Verlauf	172
14.5 Psoriasis	154	E. Therapie	172
A. Definition und Psoriasisstypen	154	F. Dermatitis herpetiformis	172
B. Histopathologie	154		
C. Pathogenese	154		

21.3 Maligne Adnextumoren und Morbus Paget	214	23 Hämatopoetische Tumoren	
A. Maligne Adnextumoren	214	23.1 Lymphome	240
B. Morbus Paget	214	A. Definition und Klassifikation	240
C. Extramammärer Paget	214	B. Pathogenese	240
21.4 Basalzellkarzinom	216	C. Parapsoriasis	240
A. Basalzellkarzinom	216	D. Mycosis fungoides	240
B. Nävoïdes Basalzellkarzinom-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom)	218	E. Sézary-Syndrom	240
21.5 Spinozelluläres Karzinom und Metastasen	220	F. Weitere lymphoproliferative Erkrankungen	242
A. Carcinomata in situ	220	G. Kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) ..	242
B. Spinozelluläres Karzinom	222	H. Pseudolymphome	242
C. Varianten des spinozellulären Karzinoms	224	23.2 Mastozytosen	244
22 Tumoren der Dermis		A. Einleitung	244
22.1 Gutartige Tumoren des Fett- und Bindegewebes	226	B. Mastozytom	244
A. Benigne Fettgewebetumoren	226	C. Urticaria pigmentosa	244
B. Benigne Bindegewebetumoren	226	D. Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)	244
22.2 Benigne Weichteiltumoren	228	E. Systemische Mastozytose	244
A. Leiomyome	228	23.3 Histiozytosen, Leukämien	246
B. Rhabdomyome	228	A. Langerhans-Zell-Erkrankungen ...	246
C. Osteome	228	B. Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie (SHML)	246
D. Chondrome	228	C. Juveniles Xanthogranulom	248
22.3 Weichteilsarkome	230	D. Andere Makrophagen-erkrankungen	248
A. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	230	E. Leukämien	248
B. Weitere kutane Sarkome	230	24 Tumoren des pigmentbildenden Systems	
22.4 Gefäßmalformationen	232	24.1 Vitiligo und Albinismus	250
A. Kapilläre Malformationen	232	A. Vitiligo (Weißfleckenkrankheit) ..	250
B. Venöse Malformationen	232	B. Albinismus	250
C. Fehlbildungen der Lymphgefäße ..	232	C. Piebaldismus	250
D. Arteriovenöse Malformationen ...	232	24.2 Melanotische Flecken und melanozytäre Nävi	252
E. Therapie	232	A. Melanotische Flecken	252
F. Akroangiodermatitis	232	B. Melanozytäre Nävi	252
G. Glomustumoren	232	24.3 Maligne Melanome	256
22.5 Hämangiome und andere benigne Gefäßtumoren	234	A. Definition	256
A. Infantile Hämangiome	234	B. Epidemiologie	256
B. Granuloma pyogenicum	234	C. Pathogenese	256
C. Eruptive Angiome	234	D. Klinik	256
22.6 Maligne und andere Gefäßtumoren	236	E. Histopathologie	258
A. Kaposi-Sarkom	236	F. Differenzialdiagnose	258
B. Angiosarkom	236	G. Erst- und Nachsorgediagnostik ...	258
C. Weitere vaskuläre Tumoren	236	H. Verlauf	260
22.7 Neurale Tumoren	238	I. Therapie	260
A. Gutartige neurale Tumoren	238	25 Erkrankungen des Gefäßsystems	
B. Merkel-Zell-Karzinom	238	25.1 Vaskulitiden, Purpura	262
		A. Definition	262
		B. Klassifikation und Pathogenese ...	262
		C. Vaskulitis der großen Gefäße ...	262

D.	Vaskulitis mittelgroßer Gefäße . . .	262	27.2 Diabetes mellitus	284	
E.	Vaskulitis kleiner Gefäße	262	A.	Pathogenese	284
F.	Leukozytoklastische Vaskulitis . . .	262	B.	Hautinfektionen bei Diabetes . . .	284
G.	Therapie	264	C.	Diabetesassoziierte Erkrankungen	284
H.	Septische Vaskulitis	264	D.	Diabetesbedingte Erkrankungen .	284
I.	Thrombangiitis obliterans	264	E.	Therapienebenwirkungen	284
J.	Purpura	264	27.3 Endokrinologische Erkrankungen .	286	
K.	Chronische Pigmentpurpura	264	A.	Hypophyse	286
L.	Antiphospholipidsyndrom	266	B.	Schilddrüse	286
M.	Livedovaskulitis	266	C.	Nebenschilddrüse	286
N.	Pyoderma gangraenosum	266	D.	Nebennieren	286
O.	Morbus Degos	266	E.	Pankreas	286
P.	Morbus Behçet	266	F.	Polyendokrine Erkrankungen . . .	286
25.2 Venen	268	27.4 Gammopathien und	Kryoglobulinämie	288	
A.	Anatomie und Physiologie	268	A.	Eiweißelektrophorese	288
B.	Chronisch venöse Insuffizienz	268	B.	Klinische Erkrankungen	288
(CVI)	268	C.	Gammopathieassoziierte	288	
C.	Thrombophlebitis, Varikophlebitis	270	Erkrankungen	288	
und tiefe Beinvenenthrombose . .	270	27.5 Leber- und Nierenerkrankungen. .	290		
26 Erkrankungen der Adnexe		A.	Wirkung von Lebererkrankungen	290	
26.1 Akne	272	auf die Haut	290		
A.	Epidemiologie und Pathogenese . .	272	B.	Spezifische Lebererkrankungen und	290
B.	Klinik	272	deren Hautmanifestationen.	290	
C.	Therapie	272	C.	Hauterkrankungen bei Nieren-	290
26.2 Rosazea	274	insuffizienz/Dialyse	290		
A.	Epidemiologie und Pathogenese . .	274	D.	Hauterkrankungen mit Nieren-	290
B.	Klinik	274	beteiligung	290	
C.	Therapie	274	27.6 Erkrankungen des Gastro-		
26.3 Erkrankungen der Schweißdrüsen	276	intestinaltrakts	292		
A.	Essenzielle Hyperhidrosis	276	A.	Assoziation gastrointestinaler und	292
B.	Sekundäre Hyperhidrosis	276	kutaner Erkrankungen	292	
C.	Hypohidrosis und Anhidrosis	276	B.	Kutane Zeichen gastrointestinaler	292
D.	Chrom- und Bromhidrosis	276	Malignome	292	
E.	Entzündliche Erkrankungen	276	C.	Entzündliche Darmerkrankungen .	292
26.4 Haare	278	27.7 Metabolische Erkrankungen	294		
A.	Alopezien	278	A.	Störungen der Lipoproteine	294
B.	Haarschaftanomalien	278	B.	Gicht	294
C.	Hypo- und Hypertrichosen	278	C.	Hämochromatose	294
D.	Hirsutismus	278	D.	Calcinosis cutis	294
26.5 Nägel	280	E.	Morbus Fabry	294	
A.	Veränderungen der Nagelplatte . .	280	27.8 Neurologische Erkrankungen	296	
B.	Veränderungen der Nagelfarbe . . .	280	A.	Neuropathisch bedingte Haut-	296
C.	Genetische Nagelanomalien	280	erkrankungen	296	
D.	Tumoren der Nagelregion	280	B.	Neurokutane Erkrankungen	296
27 Systemerkrankungen		27.9 Paraneoplastische Erkrankungen .	298		
27.1 Amyloidose und Hyalinose	282	A.	Paraneoplastische Zeichen	298	
A.	Pathogenese	282	B.	Obligate Paraneoplasien	298
B.	Systemische Amyloidose	282	C.	Fakultative Paraneoplasien	298
C.	Kutane Amyloidose	282			
D.	Hyalinose	282			

28	Hauterkrankungen in bestimmten Lebensphasen	E.	Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6) ..	322
		F.	Humanes Herpesvirus 8 (HHV 8) ..	322
28.1	Kindliche Haut	32.3	Andere Viren	324
A.	Besonderheiten kindlicher Haut ..	A.	Pockenviren	324
B.	Dermatosen im Kindesalter	B.	Picornaviren	324
28.2	Schwangerschaft	C.	Klassische virale Infektionskrankheiten des Kindesalters	326
A.	Hautphysiologie in der Schwangerschaft	D.	Andere virale Exantheme	326
B.	Schwangerschaftsdermatosen	33	Bakterielle Erkrankungen	
C.	Infektionen in der Schwangerschaft	33.1	Staphylokokken, Streptokokken ..	328
28.3	Altershaut	A.	Impetigo contagiosa	328
A.	Hautalterung	B.	Follikulitis, Furunkel, Karbunkel ..	328
B.	Kennzeichen der Altershaut	C.	Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)	328
C.	Spezifische Probleme im Alter	D.	Erysipel	328
29	Medikamentennebenwirkungen	E.	Sonderformen des Erysipels	330
29.1	Arzneireaktionen	F.	Andere Erkrankungen	330
A.	Schwere Hautreaktionen (SHR) ...	G.	Toxische Schocksyndrome	330
B.	Klassische Reaktionen	H.	Scharlach	330
C.	Sonderformen	33.2	Korynebakterien und andere grampositive Bakterien	332
30	Genetische Erkrankungen	A.	Korynebakterien	332
30.1	Neurokutane Genodermatosen ...	B.	Andere grampositive Bakterien ...	332
A.	Neurofibromatose (NF)	33.3	Gramnegative Bakterien und Bissverletzungen	334
B.	Tuberöse Sklerose	A.	Gramnegative Follikulitis	334
C.	Ataxia telangiectatica	B.	Whirlpool-Dermatitis	334
30.2	Lichtempfindliche Genodermatosen	C.	Gramnegativer Fußinfekt	334
A.	Porphyrien	D.	Katzenkratzkrankheit	334
B.	Xeroderma pigmentosum (XP)	E.	Yersiniose	334
30.3	Tumorassoziierte Genodermatosen	F.	Clostridieninfektionen	334
A.	Tumorassoziierte Syndrome	G.	Bissverletzungen	334
31	Psyche und Haut	33.4	Borreliose und andere Spirochätosen	336
31.1	Psychische Erkrankungen	A.	Lyme-Borreliose	336
A.	Primäre psychische Störungen und psychiatrische Erkrankungen	B.	Andere Spirochätosen	336
B.	„Psychosomatische“ Dermatosen ..	33.5	Mykobakteriosen	338
C.	Sekundäre psychiatrische Erkrankungen	A.	Hauttuberkulose bei Anergie	338
32	Viruserkrankungen	B.	Hauttuberkulose bei Normergie ..	338
32.1	Humane Papillomviren	C.	Lepa	338
A.	Klinische Manifestationen	D.	Atypische Mykobakterien	340
B.	Therapie	34	Pilzkrankungen	
32.2	Humane Herpesviren (HHV)	34.1	Dermatophyten	342
A.	Herpes-simplex-Virus	A.	Tinea capitis	342
B.	Varizella-Zoster-Virus (VZV)	B.	Tinea barbae	342
C.	Epstein-Barr-Virus (EBV)	C.	Tinea pedis und manus	342
D.	Zytomegalievirus (CMV)	D.	Tinea corporis/faciei	344
		E.	Tinea inguinalis	344
		F.	Tinea unguium	344
		G.	Sonderformen	344

34.2 Erkrankungen durch Hefen	346	B.	Ulcus molle	368
A.	Malassezia	C.	Granuloma inguinale	368
B.	Candida			
34.3 Subkutane und systemische Mykosen	350	37 HIV-Erkrankungen und AIDS		
A.	Subkutane Mykosen	37.1 HIV/AIDS	370	
B.	Systemmykosen	A.	Epidemiologie	370
		B.	Ätiopathogenese	370
35 Parasiten		C.	Klinische Klassifikation	370
35.1 Protozoen	352	D.	Virale HIV-/AIDS-Infektionen	370
A.	Leishmaniose	E.	HIV-/AIDS-Mykosen	372
B.	Trichomoniasis	F.	Bakterielle HIV-/AIDS-Infektionen	372
C.	Amöbiasis	G.	Maligne Hauttumoren bei HIV/AIDS	372
35.2 Würmer	354	H.	Dermatosen	374
A.	Kutane Larva migrans	I.	Diagnostik	374
B.	Zerkariendermatitis	J.	Therapie	374
C.	Subkutane Dirofilariose			
D.	Onchozerkose	38 Erkrankungen durch die Umwelt		
E.	Schistosomiasis	38.1 Ernährung	376	
35.3 Arthropoden	356	A.	Energiebedarf	376
A.	Pedikulose	B.	Mangelernährung	376
B.	Cimikosis	C.	Essstörungen	376
C.	Pulikose	D.	Zink	376
D.	Tungiasis	E.	Eisen	378
E.	Myiasis	F.	Kupfer	378
F.	Schmetterlingsraupen	G.	Vitaminmangelkrankungen	378
G.	Skabies	38.2 Photodermatosen	380	
H.	Demodikose	A.	Übersicht	380
I.	Akzidentelle parasitäre Milben	B.	Akute toxische Effekte	380
J.	Zecken	C.	Chronischer Lichtschaden	380
		D.	Pathologische Reaktionen	380
36 Sexuell übertragbare Erkrankungen		E.	Phototoxische und photoallergische Reaktionen	380
36.1 Gonorrhö und Chlamydien	360	F.	Idiopathische Erkrankungen	382
A.	Gonorrhö	G.	Photoaggravierte Erkrankungen	382
B.	Chlamydieninfektion	38.3 Hitze, Kälte und andere Noxen	384	
C.	Nichtgonorrhöische Nicht-chlamydienurethritis (NGNCU)	A.	Hitze	384
		B.	Kälte	384
36.2 Lues	362	C.	Andere Noxen	384
A.	Frühsyphilis	39 Berufskrankheiten		
B.	Spätsyphilis	39.1 Berufskrankheiten	386	
C.	Lues connata	A.	Häufigkeit/ökonomische Relevanz	386
D.	Syphilis bei HIV	B.	Definition	386
E.	Diagnostik	C.	Hautarztverfahren	386
F.	Therapie	D.	Berufskrankheitsanzeige	386
36.3 Andere venerische Erkrankungen	368			
A.	Lymphogranuloma venereum			

V Anhang

Abkürzungen	390
Bildnachweis	393
Sachregister	394

I Grundlagen

A. Dermatologie

Die medizinische Fachrichtung Dermatologie beschäftigt sich mit der Funktion der Haut, Erkrankungen der Haut und ihrer Behandlung.

■ Zahlen

Die Anzahl von Dermatologen in einzelnen Ländern oder Kontinenten ist stark unterschiedlich:

- Deutschland 1 : 16 000
- USA 1 : 30 000
- UK 1 : 300 000
- Afrika 1 : viele Millionen

Das Einsatzgebiet von Dermatologen ist variabel und beinhaltet die medizinische Versorgung der Haut, Beratertätigkeit, Ausbildung in der Gesundheitsfürsorge sowie die Behandlung vieler Patienten.

■ Anforderungen

Zwischen 15–25% aller kinder- und hausärztlichen Patienten weisen eine Erkrankung der Haut auf, die häufig auch der Vorstellungsgrund ist. Nicht immer kann daher die Versorgung durch ausgebildete Dermatologen erbracht werden. Die Diagnose und Therapie häufiger Erkrankungen der Haut bei Patienten aus Entwicklungsländern wird oft durch nicht-ärztliche Mitarbeiter des Gesundheitssystems gewährleistet. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass viele Systemerkrankungen sich entweder primär oder ganz überwiegend als Erkrankungen der Haut manifestieren.

■ Kosten

Dermatologische Behandlungen können sehr teuer sein. In manchen Gesundheitsbudgets sind Externa für 20–25% der Kosten verantwortlich. Zahlreiche neue kostenintensive Medikamente zur Behandlung von atopischem Ekzem, Psoriasis, Autoimmunerkrankheiten, Infektionen und malignen Tumoren haben kürzlich eine Zulassung erlangt. In Zeiten von Budgetkürzungen und Kostensteigerungen im Gesundheitswesen ist deren Finanzierung unklar.

B. Häufigkeit der Erkrankungen der Haut

Die gesundheitspolitische Relevanz spiegelt folgende epidemiologische Faktoren wider:

- Jeder Jugendliche entwickelt eine Ausprägungsform der Akne.
- Die Inzidenz der häufigsten entzündlichen Erkrankung, des atopischen Ekzems, hat stark zugenommen. Heute sind je nach Land

5–20% der Bevölkerung betroffen. Zugleich stieg auch die Inzidenz von Asthma allergica und Rhinoconjunctivitis allergica.

- Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Menschen.
- Die Inzidenz des malignen Melanoms, des Tumors mit dem höchsten Metastasierungsrisiko, verdoppelt sich alle 10 Jahre. Aktuell liegt in Westeuropa das Erkrankungsrisiko bei 1 : 50.

C. Die Funktionen der Haut

Die Haut grenzt das Individuum von seiner Umgebung ab. Mit einer Oberfläche von 1,5–2,0 m² ist es eines der größten Organe. In der Haut finden sich als Adnexstrukturen die Haare, Nägel, die Talg- und Schweißdrüsen sowie Gefäße, Nerven, Immunzellen und Melanozyten.

■ Schutzwirkung

Die Haut sorgt für eine mechanische Begrenzung, sie funktioniert als Barriere für den Austausch von Flüssigkeiten und Gasen und sie schützt vor Mikroorganismen sowie thermischen und ultravioletten Strahlen.

■ Immunantwort

Als Ursprung der angeborenen Immunität vermitteln hauteigene dendritische Zellen, die Langerhans-Zellen, die Prozessierung der Antigene und die Immunaktivierung bei Gefahrensituationen. Gedächtnis-T-Zellen innerhalb der Haut haben die Möglichkeit einer schnellen spezifischen Immunantwort gegenüber bekannten Erregern.

■ Empfindung

Zahlreiche Nerven mit verschiedensten Rezeptoren vermitteln das Empfindungsvermögen, das – angepasst an die Körperregion – unterschiedlich spezialisiert ist.

■ Temperaturkontrolle

Modulation von Hautdurchblutung und Schweißabgabe sind essenziell für die Regulation der Temperatur.

■ Erkennung

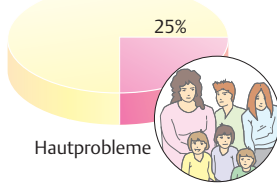
Antipathie und Sympathie werden über die Haut vermittelt. Die Umsätze der Kosmetikindustrie zeigen die gesellschaftliche Bedeutung der Haut.

Dermatologie und Haut



A. Dermatologie

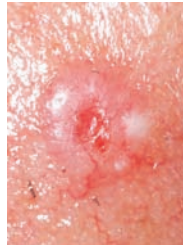
Vorstellungsgrund
beim Hausarzt



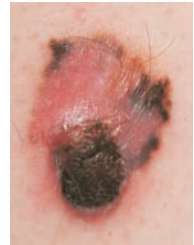
Akne
fast alle
Jugendlichen betroffen



Ekzeme
5–20% Prävalenz

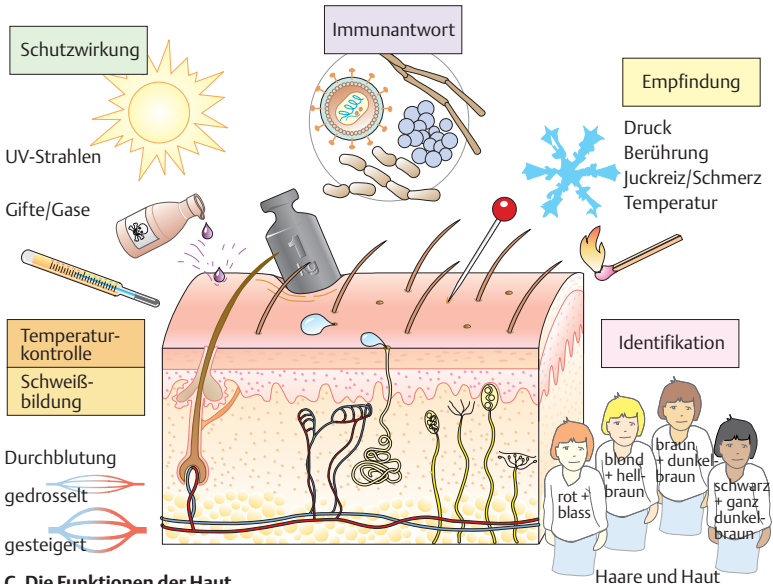


Basalzellkarzinom
häufigster Tumor
des Menschen



Melanom
Erkrankungsrisiko 1:50,
weltweit steigende
Inzidenz

B. Häufigkeit der Erkrankungen der Haut



C. Die Funktionen der Haut

2.1 Embryologie und Epidermis

A. Embryologie

Die Haut besteht aus der Epidermis mit den unterschiedlich differenzierten Keratinozytenschichten und der darunterliegenden Dermis. Sie entwickelt sich aus dem Ekto- und Mesoderm. Aus einer ektodermalen Einzelschicht bildet sich nach 8 Wochen das Periderm, der Ursprung der Epidermis und der Hautanhangsgebilde. Melanozyten und Nerven wandern aus der Neuralleiste ein. Die Dermis mit dem embryonalen Bindegewebe (Mesenchym) entsteht v.a. aus dem Mesoderm. Die Interaktion mesodermaler Strukturen mit Einstülpungen der Epidermis führt zur Ausbildung der Adnexe.

B. Epidermis

Keratinozyten. Die Epidermis stellt die äußere Schicht der Haut dar und besteht aus unterschiedlich differenzierten Keratinozyten:

- Stratum basale – verankert die Epidermis an die Basalmembran und enthält kuboidale Stammzellen der Basalschicht, die durch Teilung für die Erneuerung der Epidermis sorgen.
- Stratum spinosum – Stachelzellschicht mit desmosomalen Zellverbindungen (Desmoglein I und III), die lichtmikroskopisch wie kleine Stacheln erscheinen.
- Stratum granulosum – Körnerzellschicht charakterisiert durch Keratohyalin granula.
- Stratum lucidum – Glanzschicht, ein amorphes Band zwischen dem Stratum granulosum und corneum, das nur palmoplantar erkennbar ist.
- Stratum corneum – Hornschicht, mit der terminalen Differenzierung „kernloser“ Keratinozyten.

Andere epidermale Zellen. In der normalen Epidermis sind 3 weitere Zelltypen nachweisbar:

- Melanozyten mit der Fähigkeit zur Synthese des UV-protektiven Melanins (Kap. 3.2).
- Langerhans-Zellen als antigenprozessierende Hautzellen (Kap. 5.3).
- Merkel-Zellen als neuroendokrine Zellen neuralen Ursprungs mit Mechanorezeptorfunktion. Zytologische Marker sind Zytokeratin 20, Neuropeptide und neuroendokrine Granula.

Zellverbindungen. In der Epidermis gibt es unterschiedliche Zellverbindungen, die den mechanischen Zusammenhalt ermöglichen, mit jeweils wichtiger pathophysiologischer Bedeutung:

- Desmosomen – verbinden Keratinozyten untereinander. Klinisch am wichtigsten sind die Desmogleine (Kap. 14.11).

Klinisches Korrelat Beim Pemphigus kommt es zur Akantholyse, da die interzellulären Verbindungen durch gegen Desmogleine gerichtete Antikörper behindert werden. Die durch Staphylokokken verursachten Blasen werden durch desmogleinschädigende bakterielle Toxine verursacht.

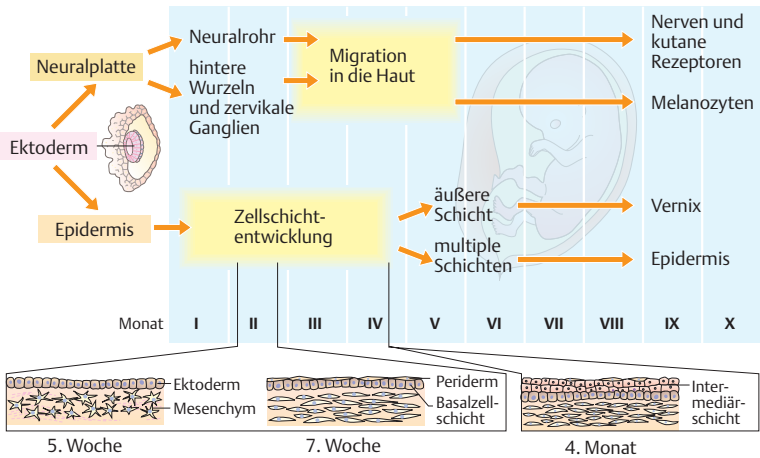
- Haftverbindungen („adherent junctions“) – Verbindung von Keratinfilamenten der Zytoskelette unterschiedlicher Zellen über Kadherine und Katenine. Wichtige Funktion für die Signalübermittlung und Adhärenz.
- Zell-Zell-Kanäle („gap junctions“) – hexagonale, die Plasmamembranen benachbarter Zellen verbindende Poren. Ein defekter Transport von Ionen oder ungeladenen Molekülen kann zu Taubheit und Hauterkrankungen führen.

C. Basalmembranzone

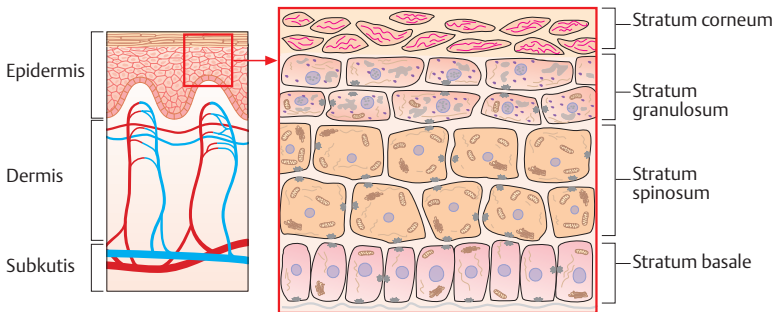
Interaktion unterschiedlicher Proteine zur Verankerung von Epidermis und Dermis. Wichtige Bestandteile sind die Hemidesmosomen und die Basalmembran, die sich aus Lamina lucida und Lamina densa zusammensetzt. Die Basalmembranzone (BMZ) verankert die Epidermis an der Dermis und hat eine Barrierefunktion. Sie erlaubt den Austausch von Molekülen.

Klinisches Korrelat Mutationen der BMZ-Proteine können zur Epidermolysis bullosa mit Ausbildung von Blasen führen (Kap. 16.1). Durch Antikörper gegen Proteine der BMZ können unterschiedliche bullöse Autoimmunerkrankungen, wie das bullöse Pemphigoid, ausgelöst werden (Kap. 15.1). Entzündungen an der dermoepidermalen Junctionszone finden sich bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen, wie Lupus erythematoses (Kap. 17.5) oder Lichen ruber planus (Kap. 14.8).

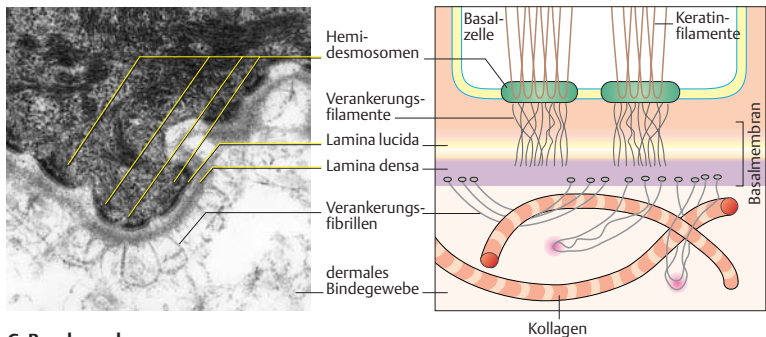
Embryologie und Epidermis



A. Embryologie



B. Epidermis



C. Basalmembranzone

A. Adnexdrüsen

Die Hautanhangsgebilde bilden Haare, Nägel und Drüsen. Schweißdrüsen verkörpern den Prototyp einer Adnexdrüse. Sie bestehen aus epithelialen Zellsträngen, die in der Dermis liegen, aber mit der epidermalen Oberfläche verbunden sind. Die Drüsen werden in 4 Typen unterteilt: ekkrine und apokrine Drüsen, apoekkrine Schweißdrüsen und Talgdrüsen.

Ekkrine Drüsen. Mehrere Millionen ekkriner Drüsen sind bis auf den äußeren Gehörgang, Lippen, Klitoris und Labia minora über die Körperoberfläche verteilt. Die höchste Konzentration findet sich palmoplantar. Ekkrine Drüsen bestehen aus einem geknäuelten, sekretorischen Anteil und einem langen, dünnen Ausführungsgang, der direkt in die Epidermis mündet. Ekkriner Schweiß ist eine klare, geruchlose Elektrolytlösung. Ausscheidung und Elektrolytgehalt werden bedarfsgemäß gesteuert. Einige Medikamente werden mit dem Schweiß ausgeschieden.

Apokrine Drüsen. Apokrine Schweißdrüsen kommen axillär, anogenital, periumbilikal und an den Brustwarzen vor. Ihr sekretorisches Knäuel liegt dermal, der kurze Ausführungsgang mündet in den oberen Abschnitt des Haarfollikels. Apokrine Schweißdrüsen sezernieren androgenabhängig kontinuierlich kleine Mengen einer ölig-viskosen Flüssigkeit, die im Rahmen der kutanen Chemokommunikation von Bedeutung ist. Die Milchdrüsen der Brust sind eng mit den apokrinen Drüsen verwandt.

Apoekkrine Schweißdrüsen. Sie wurden nur in der Axilla von Erwachsenen beschrieben und zeigen sowohl ekkrine als auch apokrine Charakteristika. Das sekretorische Knäuel hat teils apokrine, teils ekkrine Anteile. Der Ausführungsgang mündet direkt an der Hautoberfläche, ohne Assoziation zum Haarfollikel.

Talgdrüsen. Eng assoziiert mit dem Haarfollikel schützt ihr öliges Sekret Haut und Haare und hat thermoregulatorische Funktion. Exzessive androgene Stimulation der Talgdrüsen führt zur Seborrhö und scheint eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Akne zu haben (Kap. 26.1).

B. Temperaturkontrolle

Ruhestadium. Ekkrine Schweißdrüsen sind eng in die Temperaturregulation mit eingebunden. Im Ruhestadium beträgt der tägliche Wasserverlust durch Verdunstung (Evaporation) über die Haut etwa 900 ml. Dieser Wasserverlust sorgt für 20% des Kühleffekts der Haut, kann aber auch auf mehrere Liter täglich steigen.

Kerntemperatur. Zur Aufrechterhaltung einer Körperkerntemperatur von 37°C kann die Hautdurchblutung verändert werden. Wärmeverlust ist durch Wärmestrahlung und Wärmeübertragung (Konvektion) möglich. Der digitale Blutfluss zu den Akren bei Wechsel zwischen kalter und heißer Umgebungstemperatur kann durch spezielle Kurzschlüsse der Blutzirkulation um den Faktor 500 reguliert werden. Diese kontraktiven Glomuszellen werden als *Sucquet-Hoyer-Anastomosen* bezeichnet.

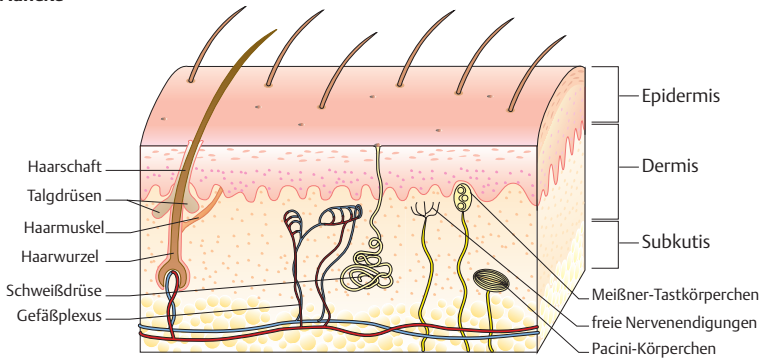
Klinisches Korrelat Glomustumoren (Kap. 22.4) sind schmerzhafte Knoten aus regulatorischen kontraktiven Glomuszellen.

Schwitzen. Bei Erhöhung der Umgebungstemperatur spielt Schwitzen zur Temperaturregulation die größte Rolle. Schwitzen ist ein aktiver Prozess, der hauptsächlich durch cholinerge Fasern vermittelt wird. Mit steigender Umgebungstemperatur und stärkerer körperlicher Aktivität sind Schweißvolumina von 1–4 l/h möglich.

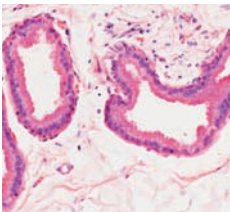
Im ekkrinen Schweiß wird die Elektrolytkonzentration stark reguliert.

Klinisches Korrelat In warmen Klimazonen erfolgt die Anpassung an die Umgebungstemperatur durch ein erhöhtes Grundschwitzen bei niedrigerer Elektrolytausschüttung im Schweiß und mit erhöhtem Durstgefühl. In kalten Klimazonen ist eine solche Anpassung nicht möglich, sodass auf Kleidung und Heizung zurückgegriffen werden muss. Tiere mit Fell oder Vögel können sich durch Aufstellung der Haare oder Federn besser gegenüber Kälte schützen. Die Gänsehaut der Menschen ist als evolutionsbedingtes Residuum nicht in der Lage, einen Kälteschutz aufzubauen.

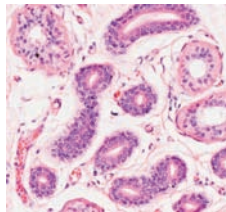
Adnexe



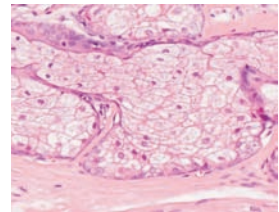
Hautschichten mit Drüsen und Sinneszellen



Apokrine Schweißdrüsen

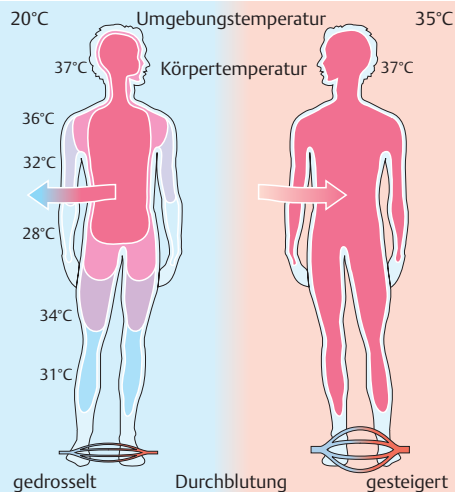


Ekrine Schweißdrüsen



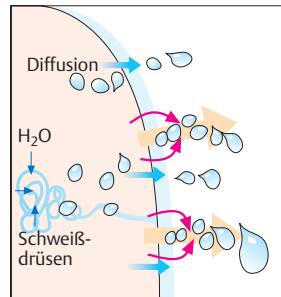
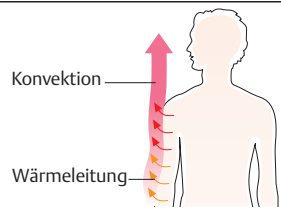
Talgdrüsen

A. Adnexdrüsen



Körpertemperaturregulation

B. Temperaturkontrolle



Wärmeentzug durch Verdunstung

2.3 Dermis

A. Dermis

Die Dermis nimmt strukturell den größeren Anteil der Haut ein. Sie wird auch als Lederhaut bezeichnet, da sie den gegerbten Anteil bei der Lederherstellung darstellt. Die Dermis ist mesodermalen Ursprungs. Die wichtigsten strukturbildenden Zellen sind die Fibroblasten, welche die kollagenen und elastischen Fasern synthetisieren. Die Hautkompartimente der Dermis sind die

- oberflächliche oder *papilläre* Dermis,
- tiefe oder *retikuläre* Dermis.

B. Extrazelluläre Matrixkomponenten

Kollagen. Es ist ein ubiquitär vorkommendes Strukturprotein mit einem Anteil von 70% am Trockengewicht der Dermis. Hauptbestandteil ist eine Dreifach-Helix-Proteinstruktur, die reich an Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin ist. Diese wird von den Fibroblasten produziert und als Prokollagen sezerniert. Nach extrazellulärer Abspaltung terminaler Amino- und Carboxyreste erfolgt durch Quervernetzung die Ausbildung der Kollagenfasern. Ihre Untereinheiten sind Fibrillenbündel, die sich aus Mikrofibrillen zusammensetzen. Diese bestehen aus einem Bündel von aneinandergereihten Tropokollagenmolekülen. Wichtige Kollagentypen sind:

- Typ I – Hauptstrukturprotein
- Typ III – Blutgefäße, Haut
- Typ VII – Verankerungsfibrillen
- Typ XVII – Hemidesmosomen

Klinisches Korrelat

- Verschiedene Kollagenmutationen führen zum Ehlers-Danlos-Syndrom (Kap. 19.1). Eine Typ-III-Kollagenmutation ist Ursache des vaskulären Typs des Ehlers-Danlos-Syndroms mit Verletzbarkeit der Blutgefäße.
- Mutationen des Typ-VII-Kollagens führen zur dystrophen Epidermolysis bullosa (Kap. 16.1).
- Typ-XVII-Kollagen ist das Zielmolekül der Antikörper beim bullösen Pemphigoid und bei Herpes gestationis. Mutiert führt es zur junctionalen Form der Epidermolysis bullosa.
- Vitamin C ist wichtig für die Kollagenquervernetzung.

Elastische Fasern. Die elastischen Fasern der Haut machen nur etwa 2–3% des Trockengewichts aus, sind aber die dominante Faserstruktur in der Aorta und im Lig. nuchae. Sie sind wesentlich für die Elastizität und Festigkeit der Haut und werden auch von glatten Muskelzellen synthetisiert.

Elastische Fasern bestehen aus:

- **Elastin:** Eine amorphe Masse, die mittels Lysyloxidase aus Tropoelastinmonomeren aufgebaut wird. Zwischen den einzelnen Tropoelastinmonomeren sorgen Desmosine und Isodesmosine für stabile Brücken.
- **Mikrofibrillen:** Verschiedene 10–12 nm große Fasern, die den Elastinkern umhüllen. Am besten bekannt sind Fibrillin 1 und 2.
- **Mikrofibrillinassoziierte Glykoproteine (MAGP),** die in die Tropoelastinvernetzung involviert sind.

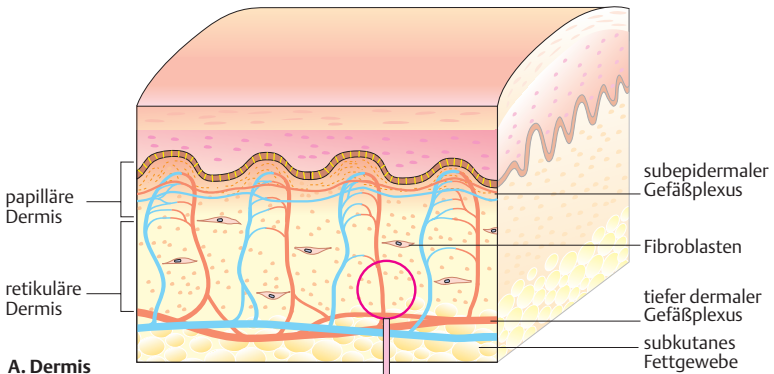
Die papilläre Dermis zeigt ein feines Netzwerk von Mikrofibrillen (Oxytalanfibrillen) mit kleinen Mengen von Elastin (Elaunin). Komplette elastische Fasern finden sich in der retikulären Dermis.

Klinisches Korrelat

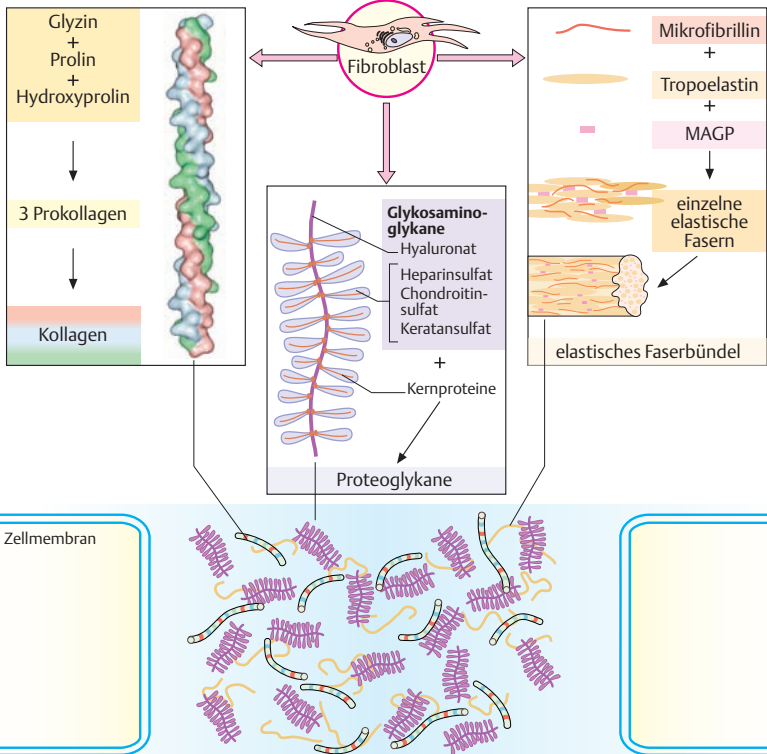
- Veränderungen des Elastins führen zur Cutis laxa (Kap. 19.1).
- Störungen im Kupfermetabolismus (Menkes-Syndrom, Kap. 38.1) sind mit Defekten der elastischen Fasern assoziiert.
- Dem Marfan-Syndrom (Aortendilatation, Arachnodaktylie, Subluxation der Linsen) liegt ein Defekt der Fibrillen zugrunde.
- UV-bedingt führt die Degeneration der elastischen Fasern zur Hautalterung.

Extrafibrilläre Matrix. Der Hauptbestandteil sind Proteoglykane, bestehend aus Kernproteinen und Glykosaminoglykanen (GAGs). Diese waren aufgrund ihrer schleimigen, zähen Konsistenz früher unter dem Namen Mukopolysaccharide bekannt. Zu den wichtigsten GAGs in der Haut gehören die *Hyaluronsäuren*, *Heparin-* und *Chondroitinsulfat*. Sie lagern sich den linearen Kernproteinen an. Proteoglykane haben eine Bedeutung bei der Signaltransduktion, sind also keinesfalls inert, wie der alte Name Grundsubstanz suggeriert.

Dermis



A. Dermis



Fasern und extrazelluläre Matrix

B. Extrazelluläre Matrixkomponenten

A. Haarentwicklung und -aufbau

Präkanzerosen und Karzinome treten häufig auf Glatzen und nur sehr selten am behaarten Kopf auf, was die Bedeutung der Haare als Schutz vor Sonnenstrahlen belegt. Schutzfunktion vor mechanischen Reizen haben die Wimpern, Augenbrauen und die Haare im Naseneingang.

In der 10. Entwicklungswoche entstehen erste Haarfollikel aus einem Epithelwulst sowie distal davon die Haarpapille aus dem Mesoderm und aus Fibroblasten. Aus weiteren Epithelwülsten differenzieren sich Talgdrüsen und die Wulstregion. Die Haarpapille bestimmt die Bulbusausdehnung und somit die Haardicke. In der Papille finden sich eine Gefäßschlinge und Nervenfasern. Der Haarbulbus umfasst die dermale Papille und Haarmatrixzellen, die sich zu den Zellen des Haarschafts und der inneren Wurzelscheide differenzieren. Die follikuläre Melanogenese der Melanozyten innerhalb der Matrix bestimmt die Haarpigmentierung. Die äußere Wurzelscheide umgibt den Haarfollikel nach außen. Oberhalb des Infundibulums setzt sie sich in die Epidermis fort und verdickt sich auf Ansatzhöhe des M. arrector pili zur *Wulstregion*, dem Sitz der epithelialen *Stammzellen*.

Der Haarschaft besteht aus Haarmark (Medulla), Haarrinde (Kortex) und Kutikula. Die Haarrinde besteht aus verhornten Haarmatrixzellen und bildet die Haarhauptmasse. Die äußerste Schicht des Haarschafts ist die Kutikula, die nach außen die innere Wurzelscheide bildet.

B. Haarzyklus

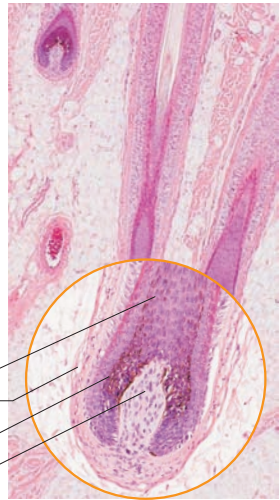
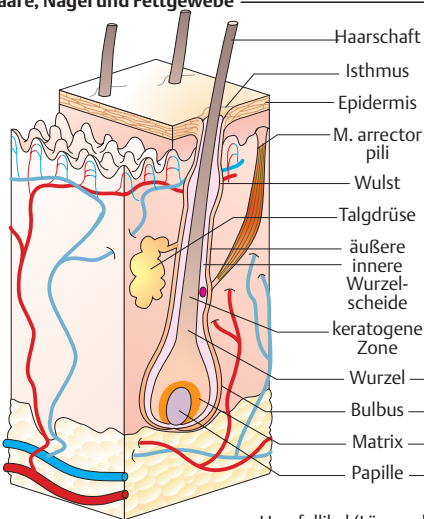
Das Haarwachstum verläuft in immer wiederkehrenden Zyklen. Die 3–6-jährige Zeit des stabilen Haarwachstums mit maximaler Haarfollikelgröße und hoher mitotischer Aktivität der Haarmatrix nennt man *Anagenphase*. Danach geht der Haarfollikel in eine höchstens 2-wöchige Umbauphase über, das *Katagen*, mit apoptotisch bedingter morphologischer Regression auf etwa 1 Drittel seiner Länge. Die Haarpapille löst sich nahezu auf. Am unteren Pol des Haarschafts entsteht der pigmentlose, verhornte Kolben. Nach der 2–4 Monate dauernden *Telogenphase* wird das keratinisierte Kolbenhaar durch das nächste Anagenhaar ersetzt.

Normalerweise sind mehr als 80 % der Haare in der Anagen- und weniger als 20 % in der Telogenphase.

C. Haartypen

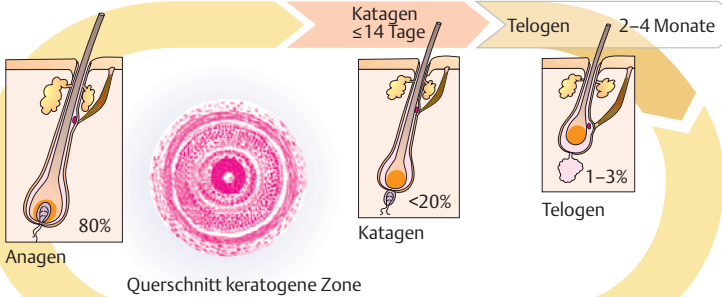
Lanugohaare sind die Haare des Feten; sie kommen nur noch bei unreifen Neugeborenen vor. Sie sind lang, marklos, dünn, weich und meist nicht pigmentiert. *Vellushaare* sind als normale Körperhaare weniger lang als 2 cm, dünn, marklos und meist farblos. *Terminalhaare* sind lang, dick, pigmentiert mit Haarmark. Sie finden sich von Geburt an am Kapillitium sowie als Wimpern und Augenbrauen. *Sexualhaare* sind spezielle Terminalhaare, die sich in der Pubertät unter Androgeneinfluss an bestimmten Körperarealen aus Vellushaaren bilden.

Haare, Nägel und Fettgewebe

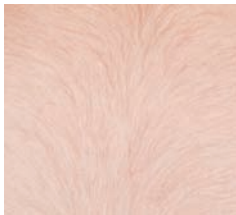


A. Haaraufbau

Haarfollikel (Längsschnitt) Anagenhaar



B. Haarzyklus



Vellushaar
C. Haartypen



Terminalhaar



Sexualhaar

2.4 Haare, Nägel und Fettgewebe

D. Nagelentwicklung und -aufbau

Die Nageleinheit entwickelt sich zwischen der 9. und 20. Embryonalwoche aus einer taschenförmigen Einstülpung der Epidermis und besteht aus Nagelmatrix, Nagelplatte, darunterliegendem Nagelbett und periungualer Haut, dem Paronychium. Der Nagel stabilisiert und schützt die Finger- und Zehenspitzen und hat eine wichtige Tast- und Greiffunktion sowie kosmetische Bedeutung.

Die Wachstumszone des Nagels, die *Nagelmatrix*, reicht 3–6 mm unter den proximalen Nagelfalz. Der proximale Teil der Nagelmatrix bildet das oberflächliche Drittel der Nagelplatte, der distale Anteil die unteren 2 Drittel. Entsprechend können eine härtere obere Schicht aus flacheren, dichter geschichteten Hornzelllagen (Korneozyten) und eine dickere, elastischere untere Schicht der *Nagelplatte* aus mehr kubisch geformten Korneozyten unterschieden werden.

Am proximalen Ende schließen das *Nagelhäutchen* (Kutikula, Eponychium) und an den Seiten die *Nagelwälle* die Nagelplatte dicht ab. Am distalen Ende entspricht das 0,5–1 mm breite, blassgelbe *Onychodermalband* dem Rand des adhärennten Nagelbetts. Unmittelbar distal davon schließt sich unter dem freien, durch die darunter befindliche Luft weiß erscheinenden Nagelrand das *Hyponychium* an, ein schmaler Hautstreifen ohne Dermatoglyphen und Adnexe. An der Nagelplatte hebt sich die *Lunula* als halbmondförmige, weißliche Zone ab, die dem distalen Matrixanteil entspricht.

Größe und Dicke des Nagels schwanken individuell. Die meisten Nägel sind stärker in der Quer- als in der Längsachse konvex gebogen. Die Morphologie der knöchernen Endphalanx hat wesentlichen Einfluss auf die Nagelform. Ein Fingernagel benötigt 4–6 Monate, ein Zehennagel 12–18 Monate bis zur kompletten Erneuerung. Nägel wachsen schneller am Tag als in der Nacht, im Sommer als im Winter, in Kindheit und Jugend als im Alter und bei Männern als bei Frauen. Auch Dermatosen können eine Beschleunigung (*Psoriasis vulgaris*) oder Verlangsamung (Ekzeme) des Nagelwachstums bewirken. Im Alter stellt sich bei vielen Menschen eine Längsriffelung der Nagelplatte ein, nicht selten auch eine schindelartige Oberflächenbeschaffenheit.

Durch die transparente Nagelplatte und die Kutikula sind die Kapillaren sichtbar. Mit der Kapillarmikroskopie lassen sich an Kutikula und proximalem Nagelfalz diagnostisch verwertbare Gefäßveränderungen wie bei Dermatomyositis und systemischer Sklerodermie

erfassen. Auch Anämie, Methämoglobinämie, Pigmentstörungen, Pigmentnävi, maligne Melanome und Glomustumoren sind oft durch die Nagelplatte hindurch erkennbar. Etwa 10–20% sichtbares Licht, 5–10% UVA und 1–3% UVB gelangen durch eine normale Nagelplatte zum Nagelbett.

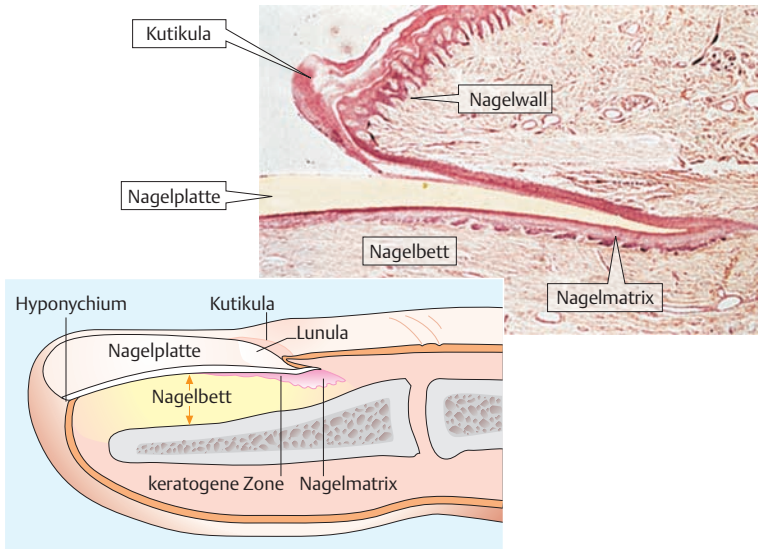
E. Aufbau des Fettgewebes

Die Subkutis oder das Hypoderm liegt zwischen Dermis und Faszie oder Sehnen und Ligamenten. Sie enthält fast den gesamten Fettanteil der Haut. Die Dicke der subkutanen Fettschicht ist regional unterschiedlich und wird von Alter, Geschlecht, genetischer Prägung, endokrinen und metabolischen Faktoren beeinflusst.

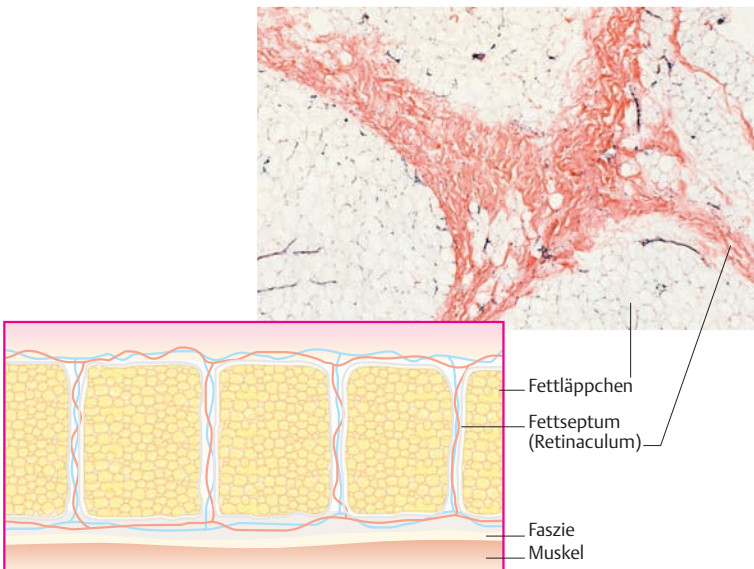
Die Subkutis ist aus Bindegewebesepten aufgebaut, in denen Lymph- und Blutgefäße sowie Nerven verlaufen. Zwischen den Septen befindet sich läppchenartig angeordnet das Fettgewebe. Die kleinste funktionelle Einheit des Fettgewebes ist der Mikrolobulus, der von einer Arteriole versorgt wird. Die *Adipozyten* sind metabolisch aktiv und fungieren als mechanische Stütze. Diverse Noxen (toxische Substanzen, Stoffwechselprodukte, Enzyme, Mikroben) erreichen über den endarteriellen Gefäßschenkel direkt das empfindliche Fettgewebe, sodass Entzündungen in diesem Kompartiment vorkommen können. Der überwiegende Fettanteil ist weißes Fettgewebe. Es fungiert als Energiespeicher, dient aber auch der Isolation und dem mechanischen Schutz.

Das braune Fettgewebe hat beim Neugeborenen einen Anteil von 5%. Beim Erwachsenen wird es nur noch rudimentär gefunden. Es dient der direkten Erzeugung von Wärme aus dem gespeicherten Fett und ist am Rücken, an den Wangen und entlang der großen Blutgefäße lokalisiert. Die Zelle des braunen Fettgewebes weist viele kleinere Lipidtropfen auf und ist reich an Mitochondrien, daher die braune Farbe. Für Säuglinge, die für Unterkühlungen empfindlicher sind und nicht wie Erwachsene mit Zittern der Skelettmuskulatur reagieren können, ist die Wärmeerzeugung im braunen Fett lebenswichtig. Im erwachsenen Körper finden sich kleine Reste von braunem Fett in den Wangen, um die großen Arterien, im Mediastinum, an den Nieren und unter den Achseln.

Haare, Nägel und Fettgewebe



D. Nagelentwicklung und -aufbau



E. Aufbau des Fettgewebes

3.1 Keratin

A. Keratinisierung

Die Oberhaut (Epidermis) ist eine sich ständig selbst erneuernde Struktur. Die Differenzierung der kuboidalen Keratinozyten der Basalschicht bis zu den Schuppen des ganz oberflächlich gelegenen Stratum corneum ist ein komplexer Vorgang. Im Haarfollikel findet sich in der Basalzellschicht ein Stammzellreservoir, das zur Hauterneuerung beiträgt. Die Umwandlung eines Keratinozyten aus der Basalschicht bis zur Verhornung im Stratum corneum dauert normalerweise 14 Tage. In weiteren 14 Tagen wird diese Hornschicht abgeschilfert. Das Stratum corneum ist die oberste Schicht der Epidermis und wesentlich für eine intakte epidermale Barriere.

Der Hauptbestandteil der Epidermis ist das Keratin: Keratin zählt zu den intermediären Filamenten, den 8–11 nm großen Strukturproteinen. 2 Zytokeratine – ein basisches und ein saures – formen ein Keratinfilament (Tonofilament), das Kennzeichen der epithelialen Zellen. Verschiedene Keratine werden in den unterschiedlichen Schichten der verhornenden Epidermis und der unverhornten Mukosa transkribiert und exprimiert:

- Keratin 5 und 14 in der Basalschicht von Epidermis und Mukosa,
- Keratin 1 und 10 im Stratum spinosum der Epidermis,
- Keratine 4 und 13 verstärkt im Stratum spinosum der Mukosa,
- Keratine 6a, 6b, 16–17 im Haar und in den Nägeln, Keratin 31–40, 81–86 im Haar.

Mutationen der Keratine 5 und 14 können beide zu einer Spaltbildung in der Basalzellschicht und zu Pigmentierungsstörungen führen (Epidermolysis bullosa simplex mit scheckiger Pigmentierung). Dies zeigt, dass Keratine nicht nur Strukturproteine sind, sondern auch eine Bedeutung für die Bildung und die Weitergabe von Melanosomen haben. Keratin 17 stimuliert das Haarwachstum durch Apoptosehemmung. Nagelkeratine sind bei der Pachyonychia congenita, einer genetischen Erkrankung mit Nagelwachstumsstörungen und Verhornungsstörungen der oralen Schleimhaut, verändert.

Weitere Bestandteile:

- Keratinosomen (Odland-Körperchen) geben epidermale Lipide in den Interzellularraum des Stratum corneum ab.
- Profilaggrin als Vorläufer des Filaggrins wird im Stratum spinosum von den Keratinozyten synthetisiert und verbindet sich mit Keratin zu den Keratohyalingranula. Filaggrin ist wesentlich an der Keratinbündelung beteiligt.

- Involucrin ist der Hauptbestandteil keratinozytärer Zellmembranen und wird durch eine Transglutaminase vernetzt.

B. Ziegelstein-und-Mörtel-Modell

Das Stratum corneum wird manchmal mit einer Ziegelsteinmauer verglichen. Die keratinisierten Zellen symbolisieren die Steine und die epidermalen Lipide und Adhäsionsmoleküle fungieren als Mörtel. Sie stabilisieren die Epidermis, dichten die Barriere ab und erlauben gleichzeitig die Passage von Substanzen durch die Epidermis in beide Richtungen. Im Gegensatz zur Ziegelsteinmauer unterliegen sowohl die Keratinozyten als auch der Interzellularraum einer geordneten Metamorphose.

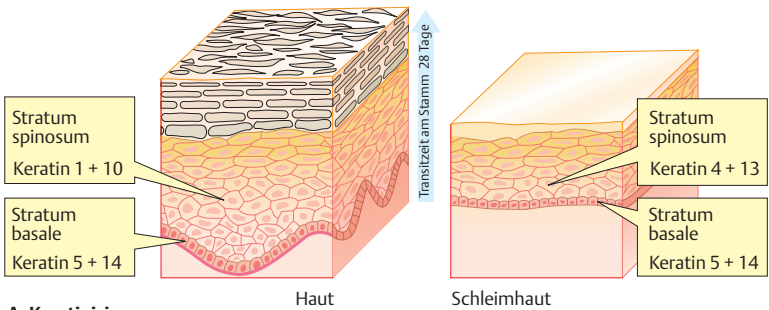
Klinisches Korrelat Verschiedene erbliche Verhornungsstörungen führen zu Ichthyosen. Einige beruhen auf strukturellen Mutationen in Keratingenen, andere auf Mutationen von Enzymen, die für den Lipidstoffwechsel entscheidend sind. Auch eine Störung der Transglutaminase mit dadurch fehlerhaft gebildeter Hornschicht stellt eine weitere Ursache dar.

C. Keratinisierungsmuster

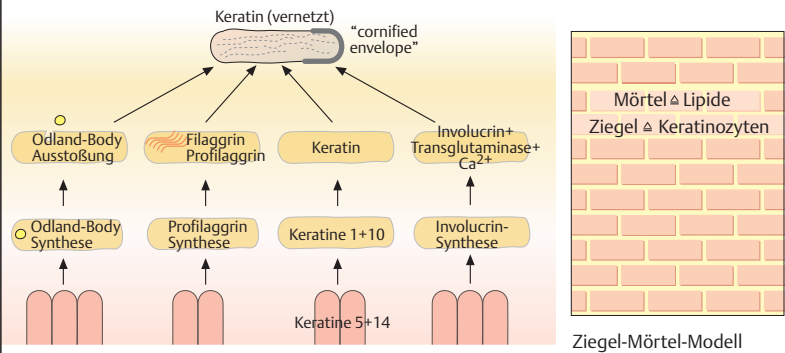
Die verschiedenen histologischen Formen der epidermalen Differenzierung umfassen:

- Orthokeratose – normale korbgeflechtartige Hornschicht, entsteht durch fixationsbedingten Lipidverlust.
- Hyperkeratose – Verdickung des Stratum corneum. Normalbefund an Handflächen und Fußsohlen. Pathologischer Befund nach mechanischer Belastung als Schwielen oder bei entzündlicher Hyperproliferation (Psoriasis).
- Parakeratose – Retention der Zellkerne bis ins Stratum corneum aufgrund erhöhtem epidermalem Umsatz.
- Dyskeratose – ungeordnete Einzelzellverhornung, die durch dichte pinkfarbene, oft atypische Zellen charakterisiert ist.
- Porokeratose – säulenförmige Parakeratose, die die kornoide Lamelle bildet (Kap. 20.1).

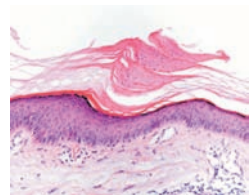
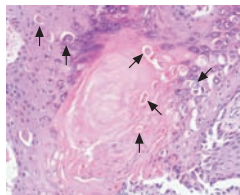
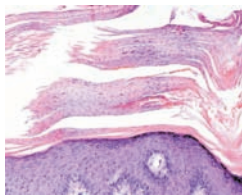
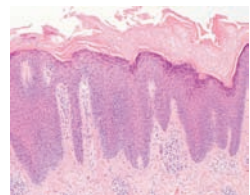
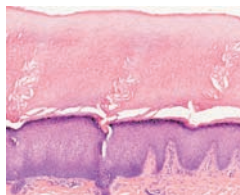
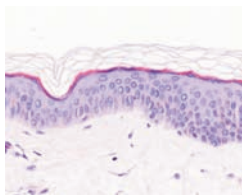
Keratin



A. Keratinisierung



B. Ziegelstein-und-Mörtel-Modell



C. Keratinisierungsmuster

3.2 Melanin

A. Melanozyten

Die Melanozyten entstammen der Neuralleiste und wandern während der Embryonalentwicklung in die Epidermis ein. Etwa 10% aller Zellen der Basalzellschicht sind Melanozyten. Sie können aufgrund ihrer hellen Zellmorphologie lichtmikroskopisch identifiziert werden.

Klinisches Korrelat Aus den Melanozyten können sich häufig gutartige melanozytäre Nävi (Muttermale) und selten das maligne Melanom entwickeln.

B. Melanogenese

In den Melanozyten wird Melanin, das wichtigste Pigment der Haut, produziert. Die Synthese beginnt mit Tyrosin, das über das Enzym Tyrosinase zu Dopa und Dopachinon gespalten wird. Über weitere Zwischenprodukte werden hauptsächlich 2 Formen von Melanin gebildet:

- Eumelanin (braun-schwarz) und
- Pheomelanin (rot-gelb).

Das Melanin wird im Golgi-Apparat in Melanosomen verpackt und dann über lange Zellarme, die Dendriten, an die Keratinozyten abgegeben. Ein Melanozyt kann etwa 30–40 Keratinozyten mit Melanin versorgen. Die Anordnung der Melanosomen in den Keratinozyten ist unterschiedlich. Bei Menschen weißer Hautfarbe sind kleine Gruppen von Melanosomen in den Keratinozyten von einer Membran umgeben (Melanosomenkomplexe). Bei Dunkelhäutigen sind die Melanosomen größer und liegen einzeln.

Klinisches Korrelat Melanin ist auch in anderen von der Neuralleiste abstammenden Strukturen, wie der Retina, der Cochlea oder der Substantia nigra, von entscheidender Bedeutung.

C. Melanozytendefekte

Diese liegen vor bei:

- Albinismus – Melaninsynthese- oder Melanintransferstörung bei normaler Melanozytenzahl durch Mangel an Tyrosinase oder anderen Enzymen; oft mit Sehstörungen assoziiert.
- Piebaldismus – angeborenes Fehlen von Melanozyten, aufgrund unzureichender Einwanderung Loss-of-Function-Mutation im

KIT-Rezeptor) führt zu weißen Strähnen im Haar (Poliosis) oder zu hypopigmentierten Makulä an der Haut. Gepaart mit Taubheit beim Waardenburg-Syndrom.

- Transferdefekte – eschenlaubartige, hypopigmentierte Makulä bei tuberöser Sklerose sind die Folge eines gestörten Melanosomentransfers.
- Vitiligo (Weißfleckenkrankheit) – Autoimmunerkrankung mit lokal begrenzter, umschriebener Zerstörung der Melanozyten.

D. Hautfarbe und Hauttypen

Die unterschiedlichen Hautfarben werden durch sehr feine Unterschiede in der Melanogenese hervorgerufen. Sie hängt von der biochemischen Struktur des Melanins und der Melanosomen ab, nicht von der Anzahl der Melanozyten.

Braune oder schwarze Haare enthalten Eumelanin, während die Färbung bei blondem und rotem Haar durch Pheomelanin bedingt ist. In rotem Haar kommen zusätzlich Trichrome vor.

Eumelanin bietet Schutz gegen UV-Strahlung (Kap. 38.2):

- zum einen als Fänger von freien Radikalen,
- zum anderen durch einen mechanischen „Sonnenschirmeffekt“.

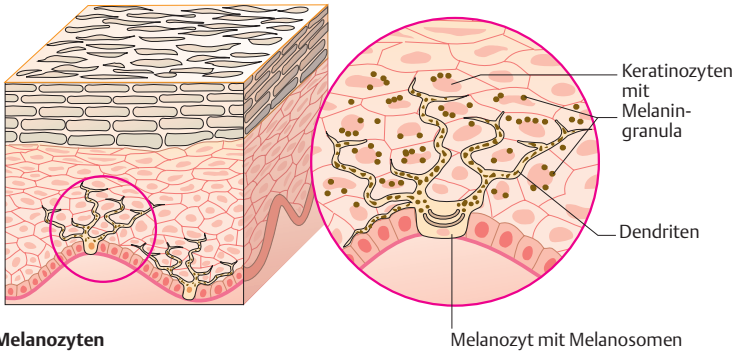
In der Haut sind alle Melanine enthalten, bei dunkelhäutigen Menschen überwiegt Eumelanin. Bei schwarzer Haut sind die Melanosomen größer, dichter pigmentiert und werden langsamer abgebaut. Rothaarige haben mehr Pheo- als Eumelanin. Nach Fitzpatrick werden 4 Hauttypen unterschieden, die das Risiko eines Sonnenbrands und die Hautfarbe bestimmen.

E. Pigmentveränderungen

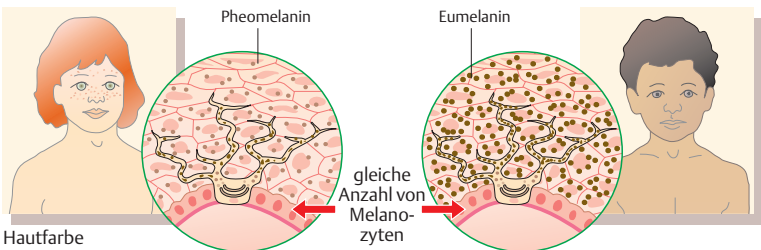
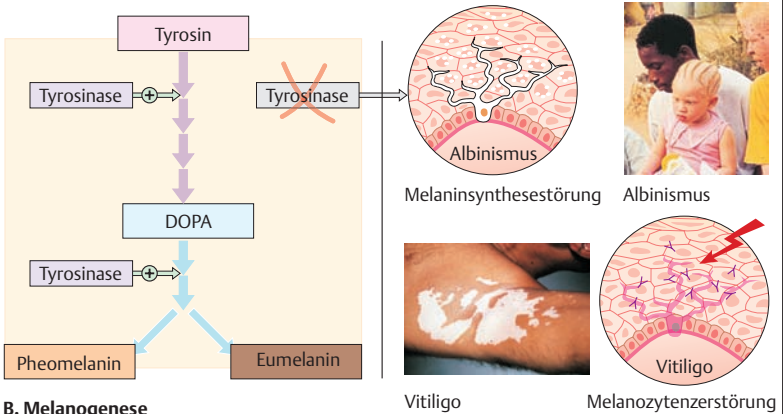
- Hyperpigmentierungen – Melaninanreicherung in der Epidermis oder Dermis in Melanosomen oder Melanophagen, aber auch bei Vermehrung der Melanozyten.
- Hypopigmentierung – Verlust von Melanozyten, Defekten der Melaninsynthese oder -ausschleusung.

Klinisches Korrelat Die Melanozyten werden in der Basalschicht leicht durch Entzündung geschädigt. Sie können Melanin in die Dermis abgeben, wo es von Makrophagen aufgenommen wird (postinflammatorische Hyperpigmentierung). Bei Menschen dunkler Hautfarbe ist das besonders gut zu sehen. Derselbe Vorgang kann zur Hypopigmentierung führen.

Melanin



A. Melanozyten



	I	II	III	IV
Sonnenbrand	immer	oft	selten	nie
Bräunung	nie	selten	oft	immer

Hauttypen

D. Hautfarbe und Hauttypen

A. Nervale Versorgung der Haut

Die Haut ist das größte Sinnesorgan des Menschen. Sie wird sowohl von sensorischen somatischen Nerven als auch von Fasern des autonomen Nervensystems versorgt. Die autonomen Nerven regulieren die Funktion von Gefäßen und Schweißdrüsen. Myelinisierte A-Fasern vermitteln Impulse der Mechanorezeptoren, der Meißner-Tastkörperchen und der Pacini-Körperchen.

Dermatome. Ein Dermatom entspricht dem Innervationsgebiet eines sensorischen Nervs. Der Verlauf von Dermatomen zeigt sich charakteristisch beim Zoster (Kap. 32.2). Die Verteilung autonomer Fasern verläuft ähnlich.

C-Fasern. Polymodale, unmyelinisierte sensorische Fasern, die Schmerz, Berührung, Hitze und Kälte und Bewegung wahrnehmen und melden können.

A-Fasern. Sie interagieren mit:

- **Freien Nervenendigungen** – sie bilden als Nozizeptoren ein dichtes Netzwerk um den Haarfollikel und reichen bis in die Epidermis. Die Berührung eines einzelnen Haares zeigt die Empfindlichkeit dieses Systems.
- **Meißner-Tastkörperchen** – oberflächlich gelegene Mechanorezeptoren, insbesondere an Fingern und Zehen.
- **Pacini-Körperchen** – tiefer gelegene Mechanorezeptoren, histologisch ähnlich einer aufgeschnittenen Zwiebel.
- **Haarscheiben** – Komplex von Merkel-Zellen und freien Nervenendigungen, hauptsächlich im Gesicht. Außer mit Spezialfärbungen (Keratin 20) in der menschlichen Haut kaum sichtbar.

B. Neuronale Grundlagen bei Pruritus

Pruritus (Juckreiz) ist ein sensorisches Phänomen, das nur an der Haut vorkommt. Pruritus ist eine meist schlecht lokalisierbare, unangenehme Empfindung, die unweigerlich den Drang zum Kratzen nach sich zieht.

Neuronale Grundlagen. Die Stimulation von Nozizeptoren wird durch zahlreiche Botenstoffe vermittelt. Histamin ist der am besten untersuchte Mediator und ist am Juckreiz nach Degranulation von Mastzellen beteiligt. Immunologisch wichtig scheint IL-31 aus T-Zellen relativ spezifisch Juckreiz zu vermitteln. Ferner sind Vanillinrezeptoren für die Juckreizübermittlung entscheidend. Auch das Brennen des aus der Chilischote isolierten Capsaicins wird darüber vermittelt. Durch Capsaicinüberstimulation kann die Juckreizübertragung erschöpft werden.

Pruritus ist eine eigene Empfindung mit einem spezifischem Aktivierungsmuster, nicht wie früher angenommen ein niedriger Schmerzreiz. Die Impulse laufen über langsame C-Fasern ins Hinterhorn des Spinalkanals und dann über 2 zusätzliche Neurone über den Thalamus in den sensorischen Kortex.

Begleitfaktoren. Juckreiz ist durch Begleitfaktoren modifizierbar. Schmerz oder Kälte können Juckreiz unterdrücken, während Opiate zur Exazerbation führen können.

Merke Pruritus entsteht nur bei Bestehen der Epidermis und löst keine spinalen Reflexe aus. Eine Verbrennung mit Zerstörung der Haut ist schmerzhaft, aber nie juckend.

Wird Berührung oder Druck auf entzündeter oder geschädigter Haut als Juckreiz wahrgenommen, nennt man dies *Alloknesie*. Juckreiz kann ein führendes Symptom vieler Erkrankungen der Haut sein, so der Urtikaria und des Ekzems. Juckreiz findet sich aber auf normaler Haut (Pruritus sine materia) im Rahmen systemischer Erkrankungen oder idiopathisch. Ursächlich können sein:

- Lebererkrankungen, v.a. primär biliäre Zirrhose,
- Niereninsuffizienz,
- Diabetes mellitus,
- Malignome, v.a. Morbus Hodgkin und Polycythaemia vera.

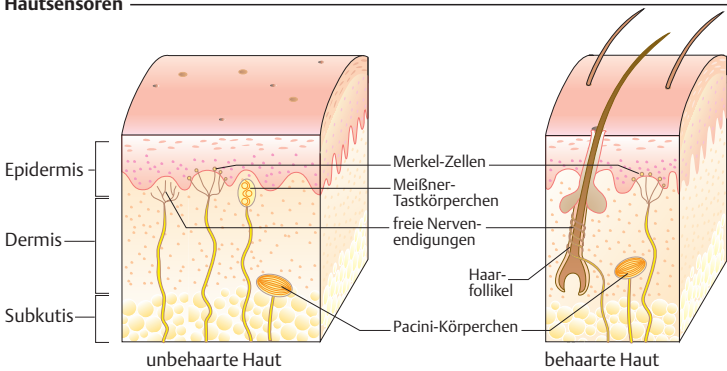
C. Autonome Nerven

Autonome Hautnerven übertragen eine Vielzahl von Reizen:

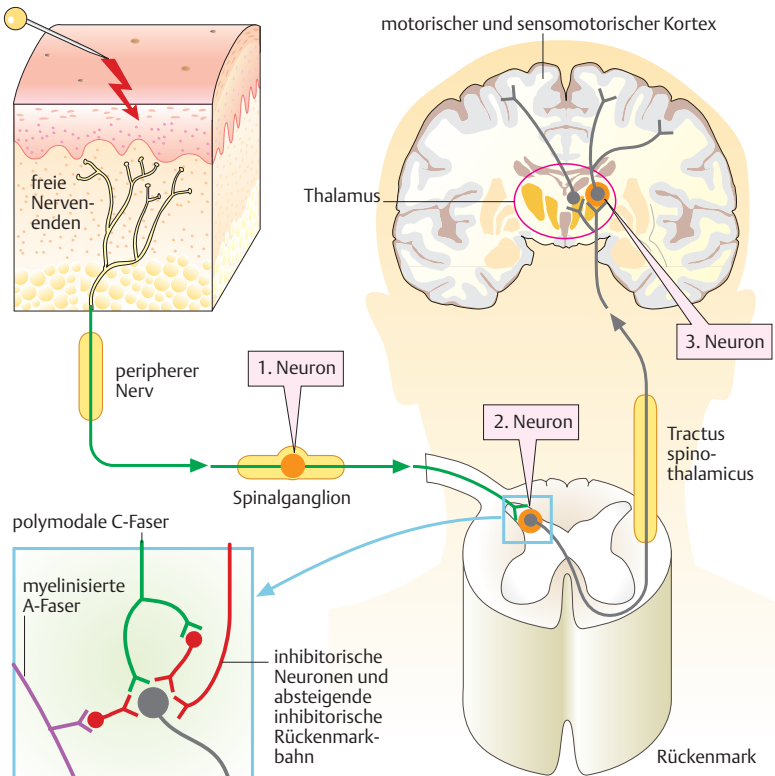
- cholinerge Fasern innervieren arteriovenöse Anastomosen und Schweißdrüsen,
- adrenerge Fasern innervieren Gefäße und die Mm. arrectores pilorum.

Merke Patienten mit atopischem Ekzem zeigen überschießende Sympathikusreaktionen mit Gesichtsblassheit und weißem Dermographismus (Kap. 14.4).

Hautsensoren



A. Nervale Versorgung der Haut



B. Neuronale Grundlagen bei Pruritus

5.1 Interaktion von angeborener/unspezifischer und spezifischer Immunität

A. Mechanische Barrieren

Das Immunsystem dient dazu, möglichst sicher und effizient für den Körper potenziell gefährliche Stoffe wie Infektionserreger und Toxine abzuwehren. Primär verhindern mechanische und biologische Barrieren das Eindringen relevanter Schadstoffmengen in den Körper. In nicht schädlichen Konzentrationen scheinen Fremdstoffen im Körper Toleranzphänomene zu induzieren. Erst wenn schädliche Mengen an Pathogenen oder Toxinen diese Barrieren überwinden und Körperzellen direkt „angreifen“, wird das Immunsystem des Körpers aktiviert.

B. Angeborene/unspezifische Immunität

Einige Immunzellen können über verschiedene Mechanismen Krankheitserreger oder Zellen phagozytieren und zerstören. Dafür benötigen sie eine enge Koordination mit somatischen Zellen. Es scheint, dass Zellerstörung Alarmsignale freisetzt, die Immunantworten einleiten und später auch Effektorfunktionen der Abwehr verstärken. Zu dieser angeborenen/unspezifischen oder (engl.) „innate“ Immunantwort tragen alle Körperzellen bei, die durch ein schädigendes Ereignis „angegriffen“ werden. In der Haut sind es die Keratinozyten, in der Mukosa die Epithelzellen, in der Leber Hepatozyten. Auch Fibroblasten oder Gliazellen sind dazu fähig. Auf die Stresssignale reagieren Zellen u.a. mit der Freisetzung einer Gruppe von Alarmzytokinen wie IL-1 und IL-18, dem Inflammasom und Botenstoffen/Chemokinen (Kap. 5.7), mit denen sie phagozytierende und antigenpräsentierende Zellen (APC; Kap. 5.3) anlocken und aktivieren. Hierüber wird die spezifische Immunantwort eingeleitet.

C. Spezifische/adaptive Immunität

Einmal aktiviert wandern die mit Fremdanthigen beladenen APC in die regionären Lymphknoten und ziehen dort über Chemokine naive CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten (Kap. 5.4, 5.5) an, denen die Antigene oder Haptene präsentiert werden. Jene naiven T-Lymphozyten, deren T-Zellrezeptor die Antigenstrukturen erkennt, werden aktiviert und differenzieren zu T-Zell-Blasten.

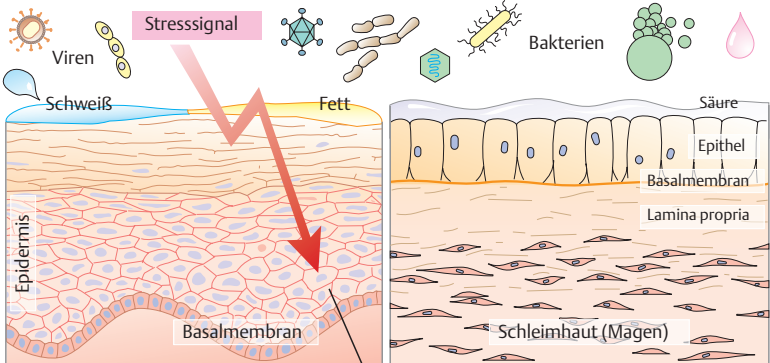
Erste wichtige Aufgabe der aktivierten T-Zelle ist die Proliferation und klonale Vermehrung, um eine Immunantwort aufzubauen, die spezifisch gegen den Krankheitserreger oder die Noxe gerichtet ist. Deshalb können sich

derart aktivierte T-Zellen mithilfe des Zytokins Interleukin 2 (IL-2) innerhalb weniger Tage um den Faktor 10 000 vermehren (Kap. 5.4). Aktivierte T-Lymphozyten interagieren im Lymphknoten eng mit den B-Lymphozyten und liefern ihnen Signale für die Immunglobulinproduktion (Kap. 5.6).

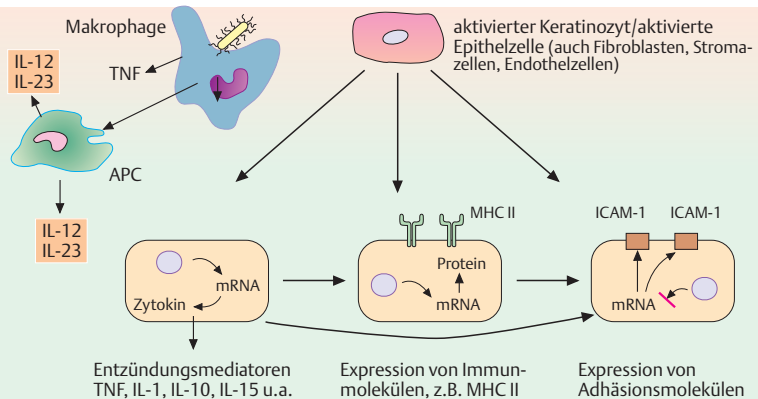
Nach Verlassen der Lymphknoten gelangen sie über den Blutweg zum Ort der ursprünglichen Gewebeschädigung. Im Rahmen der unspezifischen Immunantwort wurde dort eine Entzündung initiiert, die zur Bildung von sog. Adhäsionsmolekülen geführt hat. Letztere erlauben es den aktivierten T-Lymphozyten, an der Gefäßwand zu haften, das Gefäßbett zu verlassen und in das entzündete Gewebe einzuwandern. Dort werden sie, wahrscheinlich durch antigenbeladene Makrophagen/Monozyten, erneut stimuliert und produzieren nun eine Reihe proinflammatorischer Mediatoren.

Eine zentrale Rolle kommt dabei dem Interferon- γ (IFN- γ) zu: IFN- γ induziert in Makrophagen wichtige Entzündungsmediatoren, die in einer positiven Rückkopplung auch ein Vielfaches von Sauerstoffradikalen, Tumornekrose-Faktor (TNF) und all jener Faktoren bilden, mit denen sie bereits die Immunantwort eingeleitet haben. Im Unterschied zur Initiierungsphase ist jetzt – außer der Menge – auch das Spektrum der Zytokine wesentlich größer (Kap. 5.7). Die anfangs unspezifischen Abwehrmaßnahmen werden somit durch das Einwandern der für diese Noxe spezifischen Immunzellen so wirksam verstärkt, dass im Rahmen einer Entzündung eine effektive „Aufräumarbeit“ zustande kommt. Diese ist entweder durch Lymphozyten und Makrophagen oder durch Neutrophile dominiert.

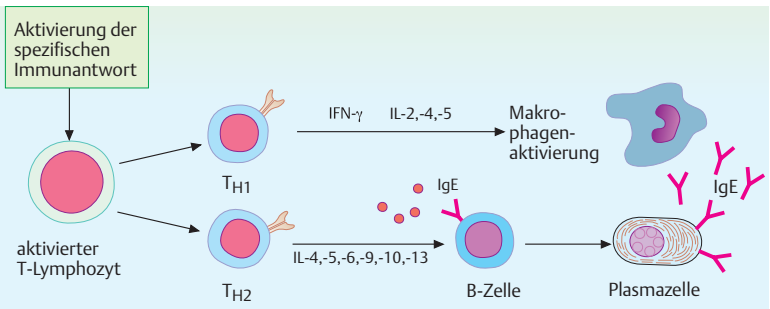
Interaktion von angeborener/unspezifischer und spezifischer Immunität



A. Mechanische Barrieren



B. Angeborene/unspezifische Immunität



C. Spezifische/adaptive Immunität

5.2 Organe des Immunsystems

Im Gegensatz zu den meisten anderen Organen bilden die spezialisierten Immunzellen keinen soliden Zellverband, sondern sind in der Regel mobil. Dies führt aber nicht zu unkoordiniertem Wandern: Immunzellen bewegen sich in spezifischen Funktionsräumen wie Knochenmark (primäres Lymphorgan), Lymphknoten und Milz (sekundäre Lymphorgane), Blut- und Lymphbahnen oder in soliden Organen, wie Haut, zentrales Nervensystem oder Leber. Dabei bewegen sich die Zellen meist innerhalb eines Regelkreises, wie dem der Haut über die Lymphknoten ins Blut und zurück.

A. Organe des Immunsystems

Knochenmark. Ursprung aller spezialisierten Immunzellen ist das Knochenmark und während der Embryonalphase die Leber. Hier reifen aus multipotenten Vorläuferzellen die verschiedenen Zellen des hämatopoetischen Systems heran, die ab einem bestimmten Reifegrad in das Blut und die anderen Gewebe auswandern. Eine Reihe von Zellen, wie die B-Lymphozyten und die Zellen der Monozyten-/Makrophagenreihe, verlassen sehr jung das Knochenmark und übernehmen als noch nicht stimulierte, naive Immunzellen bereits ihre Funktionen in der Peripherie. Andere Zellen dagegen, insbesondere die T-Lymphozyten, verlassen das Knochenmark in einem noch sehr unreifen Zustand und differenzieren sich erst im Thymus zu reifen T-Lymphozyten.

Thymus. Der Thymus im vorderen Mediastinum besteht aus lockerem Parenchym. Im Kortex befinden sich dichte Ansammlungen von Lymphozyten. Der Thymus erreicht seine maximale Größe mit 40 g um das 10. Lebensjahr, danach bildet er sich langsam zurück. Er ist das zentrale Organ, in dem sich die T-Lymphozyten zu immunkompetenten Zellen entwickeln. Nach Reifung und Proliferation exprimieren sie in einem sukzessiven Prozess erst die α -, dann die β -Kette unterschiedlicher T-Zell-Rezeptoren (TCR) und anschließend das CD4⁺- und CD8⁺-Molekül. Danach erfolgt im Thymus eine „positive Selektion“, die nur solche T-Lymphozyten fördert, die auch wirklich dem Körper nützen können.

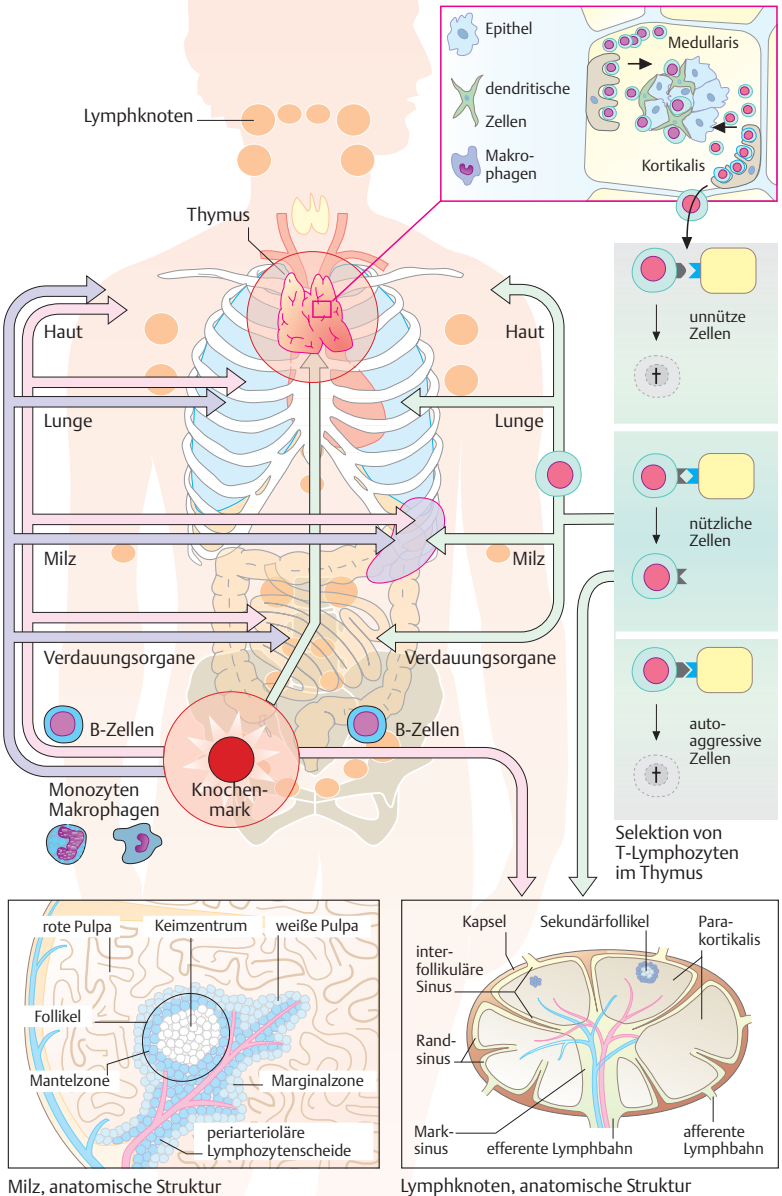
Über eine „negative Selektion“ werden etwa 90 % der T-Lymphozyten eliminiert, die eine zu hohe Affinität für körpereigene Gewebe besitzen und diese angreifen könnten. Über den Neglekt (Fehlen an positiven Signalen) sterben all jene T-Lymphozyten ab, deren TCR-Strukturen durch die APC des Individuums nicht stimuliert werden können und somit biologisch nicht nützlich wären. Somit gelangen aus der Vielzahl der „Vorläufer“-T-Lymphozyten nur

jene ausgereift in die Peripherie, die letztlich auch nützlich sein können, etwa 10⁹ T-Lymphozyten mit unterschiedlichen TCR-Strukturen.

Milz und Lymphknoten. Diese Lymphorgane sind das Reservoir für B- und T-Lymphozyten sowie die Monozyten-/Makrophagenreihe einschließlich der dendritischen Zellen (DC, professionelle APC; Kap. 5.3). Sie bilden die wichtigsten Relaisstationen für Initiierung und Koordination von Immunantworten sowie die Unterhaltung des immunologischen Gedächtnisses. In unterschiedlichen Funktionseinheiten stimulieren aktivierte APC die Differenzierung und Proliferation der T-Lymphozyten. Bei der Interaktion zwischen APC und T-Zellen werden die Migrationseigenschaften der T-Lymphozyten so verändert, dass sie über das Blut in ihr peripheres Zielorgan wandern können. Gleichzeitig finden in den Lymphorganen die T-B-Zellinteraktionen statt, die in B-Lymphozyten die Produktion der Immunglobuline (Ig) und den Isotypenswitch vom IgM zum IgG, IgA, IgD oder IgE einleiten (Kap. 5.6).

MALT, GALT, BALT, SALT. Diese Begriffe stehen für Mucosa, Gut, Bronchus oder Skin associated lymphoid Tissue und beschreiben Regelkreise, in denen sich Lymphozyten zwischen solidem Organsystem und sekundärem Lymphorgan bewegen. Die Lymphozyten sind dabei einem der Regelkreise zwar präferenziell zugeordnet, können aber je nach Antigenexposition auch die Regelkreise verlassen.

Organe des Immunsystems



Milz, anatomische Struktur

Lymphknoten, anatomische Struktur

A. Organe des Immunsystems

A. Entwicklung der Abwehrzellen

Die Zellen des spezifischen Immunsystems entstammen dem hämatopoetischen System. Sie umfassen die neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, die Mastzellen, die T- und B-Lymphozyten, die natürlichen Killerzellen (NK) sowie die große Gruppe der myelomonozytären Reihe und ihre verschiedenen Entwicklungsstufen. Die Immunzellen interagieren untereinander und steuern insbesondere auch das Verhalten von Bindegewebezellen und somatischen Zellen der anderen Organsysteme.

Über Oberflächenmoleküle (wie Adhäsionsmoleküle, lösliche Mediatoren und deren Rezeptoren, Kap. 5.7) tauschen sie Informationen aus, mit denen sie zahlreiche Funktionen wie Zellzyklus, Aktivierung und Wanderung beeinflussen. Über Zytokine und Chemokine können Immunzellen die somatischen Zellen dazu veranlassen, eine Entzündungsreaktion zu verstärken. Die T- und B-Lymphozyten bilden die spezifische Abwehr (Kap. 5.4–5.6).

B. Antigenpräsentierende Zellen (APC)

Um eine spezifische Immunantwort initiieren zu können, müssen die APC ein potenzielles Antigen (meist Glykoproteine, seltener Lipide) erkennen, phagozytieren und gleichzeitig ein Signal erhalten, das dieses Antigen als „Gefahr“ darstellt. „Erkennungssequenzen“ dieser verdauten (prozessierten) Antigene werden durch den Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex („major histocompatibility complex“, *MHC*; das humane Leukozytenantigen, *HLA*) an der Oberfläche der APC den T-Zellen „präsentiert“.

APC sind meist spezialisierte Leukozyten der Monozyten-/Makrophagenreihe, die die wichtigste Brücke zur spezifischen Abwehr etablieren. Dendritische Zellen (DC) sind „professionelle“ APC, eine sehr wichtige Differenzierungsstufe der Makrophagen, mit besonders ausgeprägter Fähigkeit, T-Zellen zu stimulieren. Sie erkennen Fremdan Antigene in peripheren Organen und wandern antigenbeladen in die T-Zell-Zonen der Lymphknoten, um dort naive T-Zellen (Kap. 5.4) zu stimulieren.

In der Haut übernehmen Langerhans-Zellen (LC) in der Epidermis und „dermal dendritic cells“ in der Dermis die Antigenpräsentation. Schwächere APC sind Makrophagen und B-Lymphozyten.

C. Granulozyten und Mastzellen

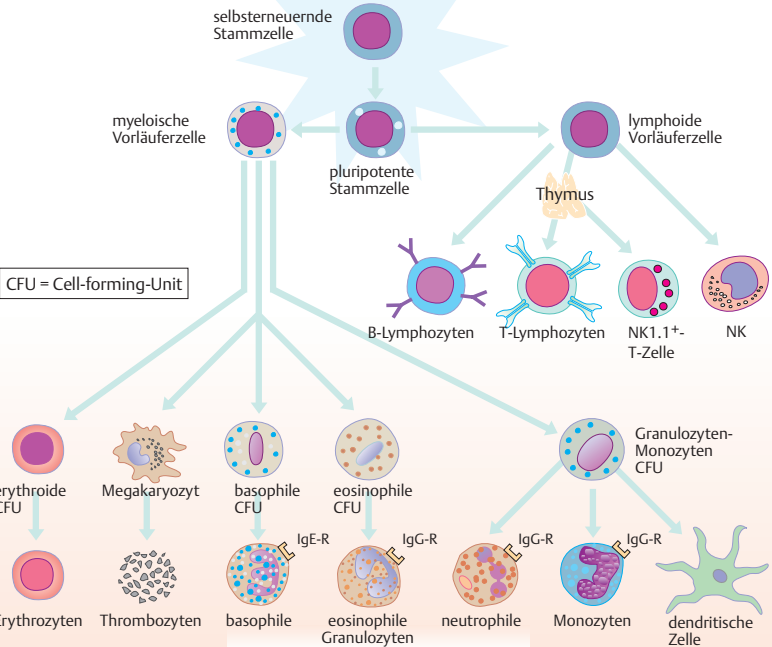
Granulozyten. Sie werden primär als reine Effektoren von Immunantworten angesehen, da sie pathogene Keime und nekrotische Zellen wirksam phagozytieren. So sind sie wesentlicher Bestandteil der initialen Entzündungsreaktion. Über Zytokine und Chemokine greifen sie zudem steuernd in die Immunantwort ein: Neutrophile Granulozyten leisten bei bakteriellen, mykotischen Infekten und mechanischen Reizen die wesentliche „Aufräumarbeit“, basophile und eosinophile Granulozyten spielen bei extrazellulär-parasitären Infekten und Allergien eine Rolle.

Mastzellen. Sind eine Gruppe unterschiedlich differenzierter, oft gewebeständiger Immunzellen, die stark mit Entzündungsmediatoren angereichert sind. Hierzu zählen Enzyme, Zytokine, Chemokine, Proteoglykane, Prostaglandine und Leukotriene. Da sie diese in großen Mengen speichern/neu bilden und schnell freisetzen können, sind sie in der Einleitungs- wie in der Ausführungsphase (Effektorphase) von Immunantworten, so auch bei Allergien vom Soforttyp, von Bedeutung.

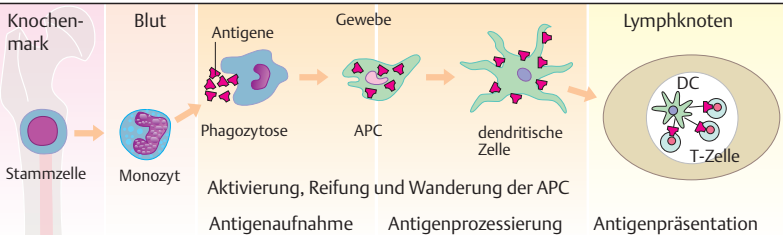
D. Natürliche Killerzellen (NK)

Natürliche Killerzellen sind eine Entwicklungsform der Lymphozyten, gehören jedoch im Gegensatz zu den T- und B-Lymphozyten zur unspezifischen zellulären Abwehr. Sie etablieren kaum „Memoryantworten“ und erkennen und lysieren primär Zellen, auf deren Oberfläche die Expression körpereigener HLA-A und HLA-B (MHC-I-Rezeptoren) deutlich unterdrückt ist. NK-Zellen scheinen insbesondere für die Eliminierung von virusinfizierten Zellen und Tumorzellen wichtig zu sein, da diese sonst durch die fehlende Ausprägung des MHC-Rezeptors der Überwachung und Elimination durch zytotoxische T-Zellen (Kap. 5.4) entkommen können.

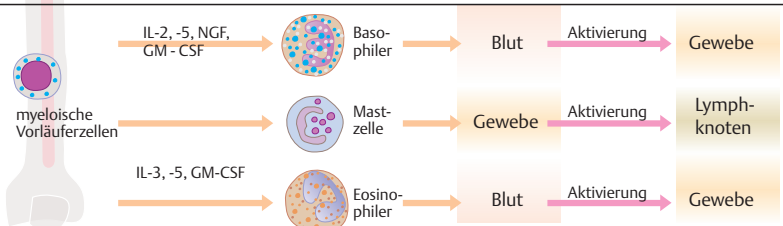
Zellen des Immunsystems – Übersicht



A. Entwicklung der Abwehrzellen



B. Antigenpräsentierende Zellen (APC)



C. Granulozyten und Mastzellen

A. Reifung und Funktion der T-Zelle

T-Zellen sind als Bindeglied zwischen spezifischer und unspezifischer Immunantwort durch den membranständigen T-Zell-Rezeptor (TCR) charakterisiert.

- CD4⁺- oder T-Helferzellen (T_H) können über Zytokine entzündliche Immunantworten (T_{H1}-, T_{H2}-, T_{H17}-Antwort) induzieren oder supprimieren.
- CD8⁺- oder zytotoxische T-Zellen (T_C) können (virusinfizierte) Zielzellen zerstören.

Der TCR besteht aus 2 immunglobulinähnlichen Glykoproteinketten, einer α - und einer β -Kette. Er bestimmt die Peptidspezifität, da jede T-Zelle nur einen TCR-Typ auf ihrer Oberfläche exprimiert. So können T-Lymphozyten immer nur durch Zellen/APC aktiviert werden, die auf ihrem MHC-Molekül jenes Peptid präsentieren, das der spezifische TCR erkennt.

Unter den membranständigen *Ko-Rezeptoren* bestimmen das CD4- und das CD8-Molekül, mit welcher Art von MHC die T-Lymphozyten interagieren. CD4⁺-Zellen (T_H) interagieren mit den MHC-Klasse-II-, den HLA-DR- und HLA-DQ-Molekülen, über die auch exogene Antigene den T-Zellen präsentiert werden (wie Allergene oder Haptene). Die zytotoxischen CD8⁺-Zellen (T_C) interagieren mit den MHC-Klasse-I- oder HLA-A- und HLA-B-Molekülen, über die vorwiegend endogene Antigene präsentiert werden, wie virale und Tumorpeptide. MHC-Klasse-I wird von fast allen Körperzellen, MHC-Klasse-II nur von APC exprimiert.

Die Selektion jener T-Zellen, die im Körper zirkulieren dürfen, sowie die Assoziation eines TCR mit dem CD4- oder dem CD8-Molekül findet im Thymus statt. Danach ist die TCR-Spezifität der T-Zellen für immer festgelegt. Insgesamt stehen dem erwachsenen Körper 10^{12} T-Lymphozyten mit etwa 10^9 verschiedenen TCR zur Verfügung, die als naive T-Zellen im Organismus zirkulieren, bis sie auf ihr spezifisches Antigen treffen und durch eine APC aktiviert werden. So könnten mit dem T-Zell-Repertoire 10^9 verschiedene Peptide erkannt werden.

B. Interaktion von APC und T-Zelle

Die Einleitung einer spezifischen Immunantwort bedarf der Stimulation naiver T-Lymphozyten durch aktivierte APC im Lymphknoten. Dabei „screenen“ die durch den Lymphknoten zirkulierenden T-Zellen das dargebotene Antigen. Nur jene mit dem passenden TCR erkennen die präsentierten Antigene und werden durch die APC stimuliert. Nur aktivierte APC können stimulieren und durch Chemokine naive T-Lymphozyten anlocken. Die T_H überneh-

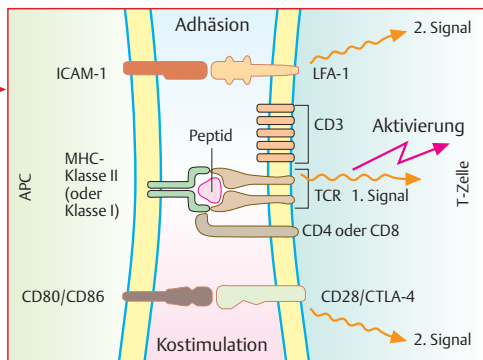
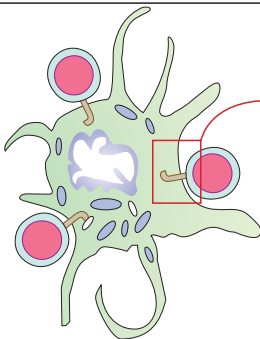
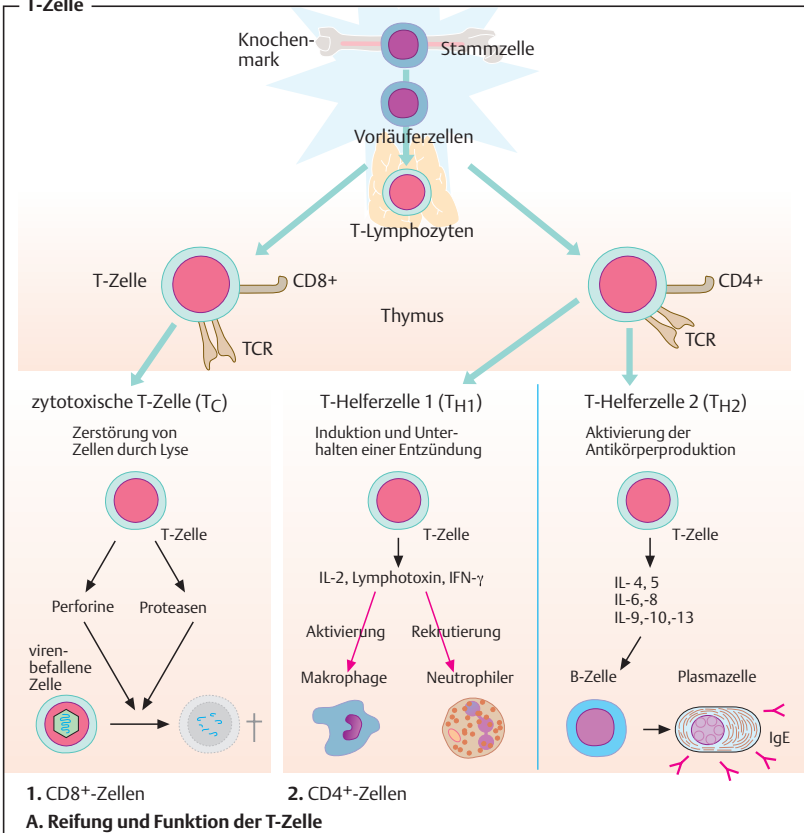
men dann die Aufgabe, im Lymphknoten in B-Lymphozyten die Immunglobulinproduktion einzuleiten und im Gewebe die unspezifischen Effektorzellen der Immunantwort, wie Makrophagen und Monozyten, zu aktivieren.

Neben dem trimolekularen „Erkennungs“-Komplex aus TCR, Peptid des Antigens und MHC-Molekül der APC werden für die Aktivierung von T-Lymphozyten zumindest noch Adhäsions- und ko-stimulatorische Moleküle benötigt. Adhäsionsmoleküle sind für die Zellaffinität bedeutsam, z. B. ICAM-1, LFA-1. Ko-stimulatorische Moleküle werden zusätzlich für die T-Zell-Aktivierung benötigt. Wichtige Vertreter sind CD28 und CTLA-4 auf der T-Zelle und ihre „Partner“ CD80 und CD86 auf der APC. Da diese Moleküle nur auf APC in ausreichender Quantität vorhanden sind, können auch nur APC naive T-Zellen wirksam stimulieren.

Eine weitere Signalgruppe sind die Zytokine. Für eine adäquate Aktivierung und die klonale Expansion der T-Zellen werden IL-2 und IL-15 benötigt. Außerdem bestimmen Zytokine die Differenzierung der T-Lymphozyten. So fördert IL-12 die Differenzierung naiver T_C in zytotoxische T_{C1} und naiver T_H in proinflammatorische T_{H1}; IL-6, TGF- β und IL-23 induzieren IL-17-produzierende T_H. IL-4 induziert in T_H den T_{H2}-Phänotyp, den Gegenspieler der T_{C1}. T_{H1} und T_{H17}. T_{H2} aktivieren Eosinophile und ziehen diese an. Sie sind für alle Formen der Soforttypallergie essenziell.

Merke CTLA-4 ist ein erstes Zielmolekül, dessen Hemmung bei Patienten mit metastasiertem Melanom Langzeitremissionen einleiten kann.

T-Zelle

**B. Interaktion von APC und T-Zelle**

A. T_{H17}^- und regulatorische T-Lymphozyten (T_{reg})

Neuere Erkenntnisse zeigen, dass naive T-Helfer-Lymphozyten nicht nur in die 2 klassischen Subpopulationen, T_{H1}^- und T_{H2}^- -Lymphozyten und deren Zwischenstufen, die T_{H0}^- , differenzieren können. Zu den beiden wichtigsten neu definierten T-Helferzellpopulationen zählen die T_{H17}^- und die T_{reg} . Hierbei handelt es sich um funktionell gut definierte Populationen, denen bei der Unterhaltung und Begrenzung von Entzündungen eine wichtige Rolle zukommt.

B. T_{H17} -Lymphozyten

T_{H17} -Lymphozyten sind eine funktionell den T_{H1} -Lymphozyten ähnliche Subpopulation, die sich durch eine Reihe von Besonderheiten als distinkt auszeichnet. Sie produzieren kein IFN- γ , dafür aber Interleukin 17A, jenes IL-17-Zytokin, das allgemein auch IL-17 genannt wird. Im Rahmen von Entzündungen entwickeln sich T_{H17}^- parallel zu den T_{H1} -Lymphozyten, werden aber durch ganz andere Zytokine induziert. IL-12 ist entscheidend für die Differenzierung naiver $CD4^+$ -T-Lymphozyten in einen T_{H1} -Phänotyp. Im Gegensatz dazu werden IL-6 und TGF- β für die Induktion von T_{H17} benötigt und das dem IL-12 verwandte IL-23 für dessen Expansion. Wichtig ist auch, dass IFN- γ die Differenzierung von T_{H17} unterdrückt. Bedeutung erlangen T_{H17} -Lymphozyten mit der Beobachtung, dass sowohl T_{H17} als auch IL-23 für die Entwicklung entzündlicher Autoimmunkrankheiten von ganz entscheidender Bedeutung sind. Beide Zytokine werden spezifisch im Rahmen von chronisch entzündlichen Autoimmunkrankheiten wie der Psoriasis und der multiplen Sklerose aktiviert und scheinen deren Manifestation zu sein. Ein besonders wichtiger Unterschied zu T_{H1} besteht darin, dass IFN- γ die Angiogenese unterdrückt, während IL-17 sie fördert. Nach neueren Erkenntnissen scheinen T_{H17} konsequenterweise auch für die Manifestation allergischer Delayed Type Hypersensitivity Reaction (DTHR), wie die Kontaktallergie, wichtig zu sein.

C. T_{reg} -Lymphozyten

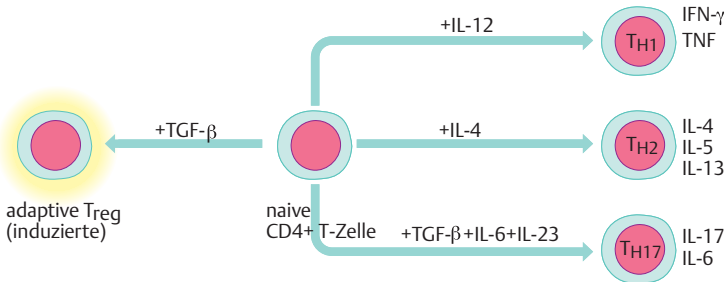
Die wichtigsten Gegenspieler zu T_{H1}^- , T_{H2}^- und T_{H17} -Lymphozyten sind die $CD4^+$ -regulatorischen T-Lymphozyten, T_{reg} genannt. T_{reg} sind aktivierte $CD4^+$ -T-Lymphozyten, die auf ihrer Oberfläche den IL-2-Rezeptor CD25 exprimieren und für deren Entwicklung die Expression des Transkriptionsfaktors FOXP3 essenziell ist. T_{reg} sind dadurch gekennzeichnet, dass sie die

Aktivierung aller T-Zellaktivitäten paralisieren, der T_{H1} , der T_{H2} und der T_{H17} . Zuerst in vitro beobachtet, wurde dies auch in vivo experimentell bestätigt. Schwierigkeiten im Verständnis bereiten insbesondere noch die Induktionsmechanismen und der Wirkmechanismus. In vitro sind T_{reg} als alles paralisierende T-Zellpopulation schwer zu expandieren. Dies steht im Widerspruch zu der In-vivo-Situation, da $CD25^+$ - T_{reg} regelmäßig in Spätphasen von Immunantworten auftreten. In vitro scheint der Wirkungsmechanismus streng „kontaktabhängig“ zu sein. In vivo dagegen sind wohl neben der kontaktabhängigen Suppression auch lösliche Mediatoren wie IL-10 und TGF- β zumindest in verschiedenen Situationen für die inhibitorische Wirkung verantwortlich. Unverstanden ist bisher, warum T_{reg} in vivo offensichtlich gut expandieren können, während die Propagation in vitro bis heute problematisch ist.

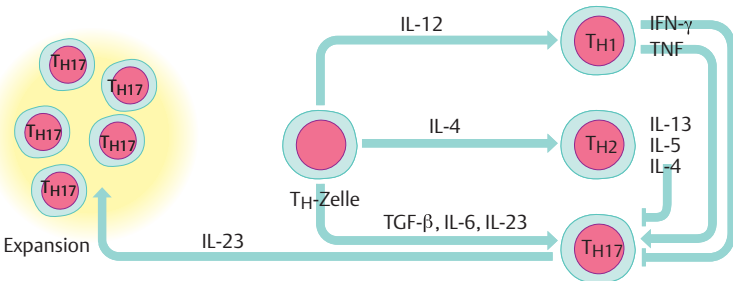
In der Allergologie sind T_{reg} insofern von Interesse, als sie bei Krankheiten, die als Modell des Asthma gelten, sämtliche asthmaassoziierten Phänomene unterdrücken können. Da aber einerseits die T_{reg} in vitro nicht richtig wachsen, in vivo aber bis heute kein Impfmodus zur Verfügung steht, der es erlauben würde, T_{reg} zu induzieren, ist zwar derzeit unbestritten, dass T_{reg} natürlicherweise überschießende, schädliche Immunantworten verhindern; der mögliche Einsatz von T_{reg} bleibt aber momentan Spekulation. Experimentelle Ansätze, über die sich gezielt T_{reg} in vivo induzieren lassen, stellen die Immunaktivierung entweder mit IL-10 vorbehandelten DC oder unreifen DC dar.

Sollten sich T_{reg} therapeutisch induzieren lassen, wären sie insbesondere von Bedeutung bei den verschiedenen Formen des Asthmas, der klassischen Typ-I-Allergie bis zur allergischen Alveolitis und bei besonders schweren Formen der Rhinokonjunktivitis, um den Etagenwechsel zu verhindern. Eventuell basiert die klassische Hyposensibilisierung auf der Induktion von T_{reg} .

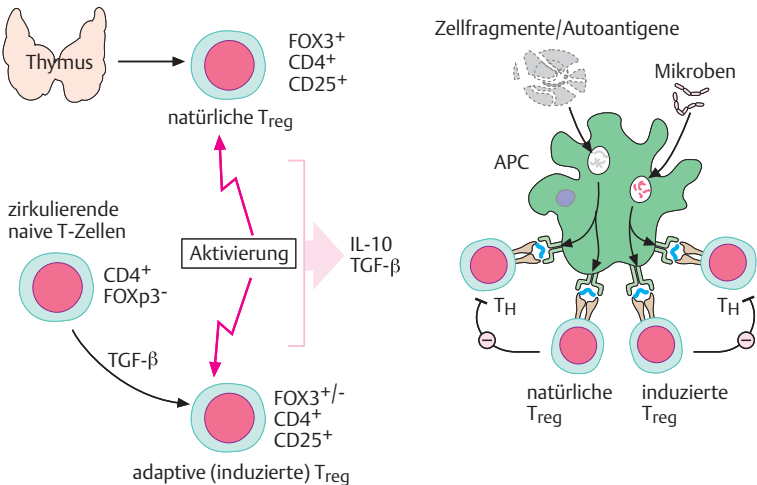
T-Zell-Differenzierung: T_{H17} - und T_{reg} -Lymphozyten



A. T_{H17} - und regulatorische T-Lymphozyten im Kontext von T-Helfer-Effektor Lymphozyten



B. T-Helfer-17-Lymphozyten



C. Regulatorische T-Lymphozyten

A. Entwicklung und Funktion der B-Zelle

Die B-Lymphozyten sind im Rahmen der spezifischen Immunantwort für die Produktion von Immunglobulinen (Ig), auch Antikörper genannt, verantwortlich. Immunglobuline beinhalten

- eine lange („heavy“, H) Kette und
- eine kurze („light“, L) Kette (1.).

Die *H-Kette* besteht aus einer variablen (V_H) Einheit und 3 oder 4 konstanten (C_H 1–4), etwa 100 Aminosäuren langen Anteilen, die *L-Kette* aus je einer variablen (V_L) und einer konstanten (C_L) Kette gleicher Länge. Die variablen Ketten der Ig binden an die Antigene und bestimmen so die Antigenspezifität. Das C-terminale Ende der konstanten Kette definiert den Isotyp und damit die Funktion der Ig. Beim Menschen unterscheidet man die Isotypen:

- IgD und IgM, die auf der Oberfläche naiver B-Lymphozyten exprimiert werden,
- IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 als mengenmäßig größter Ig-Anteil, wichtig in der Infektkontrolle,
- das allergologisch bedeutende IgE nur <0,01% der gesamten Ig-Menge,
- IgA als zweithäufigstes Serum-Ig, das in der Mukosa die größte Isotypenfraktion darstellt.

Im Gegensatz zum TCR, der Peptide nur dann erkennt, wenn sie ihm durch MHC-Moleküle präsentiert werden, erkennen Antikörper ihre Antigene direkt. Für jede der 10^6 – 10^8 Rezeptorsequenzen gibt es eine B-Zelle, die dieses Ig produziert. Im Gegensatz zu T-Zellen, die immer nur eine TCR-Struktur besitzen, können B-Lymphozyten ihren Isotyp, also die Ig-Klasse, wechseln (Klassenwechsel, Isotypenswitch). Zusätzlich ändern sie auch den Idiotyp, die Rezeptorstruktur, im Laufe einer Immunantwort, indem sie Ig mit höherer Affinität bilden – Affinitätsreifung. Dabei bleiben sie aber für das selbe Antigen spezifisch.

Beim Isotypenswitch werden bestimmte Gensequenzen in den sog. Switch-Regionen des B-Zellgenoms verändert. Obgleich dieser Regulationsvorgang noch nicht bis ins letzte Detail charakterisiert ist, weiß man, dass die Kodierung eines bestimmten Isotyps über T-Zell-Zytokine reguliert wird. Zytokine aktivieren über membranständige Rezeptoren, die Januskinasen (JAK), und STAT-Faktoren die Gene spezifischer Isotypen. So bedarf es für die Produktion des IgG₄ oder IgE der Bindung von IL-4 oder IL-13 an den Rezeptor. Dieser leitet das Signal über JAK1 und JAK3 an intrazelluläres STAT6 weiter, das dann im Zellkern den Isotypenswitch zum IgE initiiert (2.).

Aktivierung von B-Lymphozyten. Um sich in Ig-bildende Plasmazellen zu differenzieren, müssen B-Lymphozyten durch T_H stimuliert werden, i. d. R. in den Lymphfollikeln. Für diese Stimulation benötigen sie neben dem Antigen und dem TCR

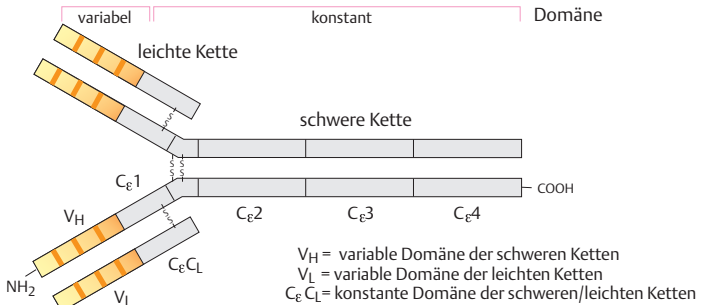
- das CD4-Molekül,
- die ko-stimulatorische CD40-CD40L-Interaktion,
- die T-Zell-Zytokine, die den Isotyp festlegen (3.).

Effektorfunktionen der Immunglobuline. Die Funktion der Immunglobuline wird durch ihre konstante Kette, den Fc-Part, bestimmt, der an die ideotypspezifischen Fc-Rezeptoren bindet. Ein wichtiges Beispiel ist das IgE, das mittels des Fcε

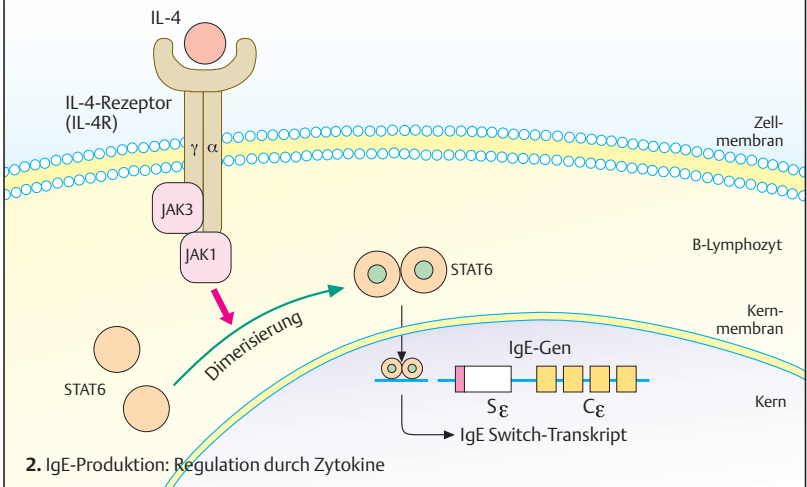
- entweder über den niedrigaffinen IgE-Rezeptor (FcεRII, CD23) an B-Lymphozyten, Makrophagen und eosinophile Granulozyten
- oder über den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) an Mastzellen und Basophile bindet. Vernetzt dann das spezifische Antigen 2 Antigenrezeptoren des IgE, empfangen die betroffenen Zellen Aktivierungssignale. In Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten kann dieses Signal zur Degranulation führen und so die Symptome der immunologischen „Sofortreaktion“ auslösen (Kap. 5.8).

Über ihre Fähigkeit, Peptidantigen auf MHC-Klasse-II-Molekülen zu präsentieren und Zytokine v. a. der „innate“ Immunantwort zu produzieren, greifen B-Lymphozyten als APC auch in die Regulation der T-Zell-Immunantwort ein. Vermutlich unterdrücken B-Lymphozyten zellvermittelte Immunantworten und fördern die Differenzierung von T_{H2} -Lymphozyten und regulatorischen T_H (T_{reg}).

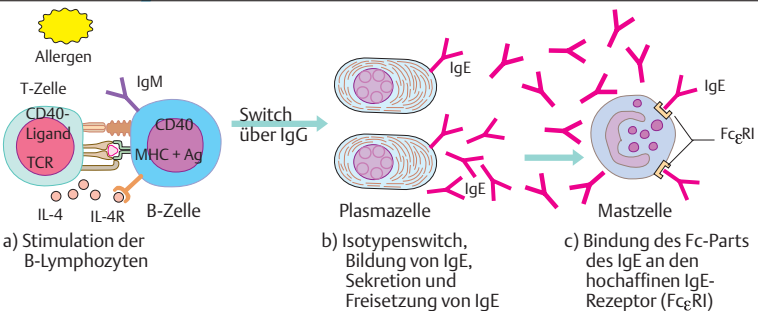
B-Zelle



1. Struktur des IgE-Antikörpers des Menschen



2. IgE-Produktion: Regulation durch Zytokine



3. Aktivierung von B-Lymphozyten und Antikörperbildung

A. Entwicklung und Funktion der B-Zellen

5.7 Wichtige Mediatoren des Immunsystems

Immunzellen interagieren einerseits über direkte Zell-Zell-Kontakte und zum anderen über lösliche Mediatoren. Sie umfassen ein großes Spektrum unterschiedlicher Molekülklassen und sind essenzielle Bestandteile des Signalsystems, das zur effektiven Immunantwort des Organismus führt. Mediatoren sind:

- Zytokine,
- Chemokine,
- lösliche Rezeptoren,
- lösliche Oberflächenmoleküle.

Außer diesen Glykoproteinen sind Hormone, Vitamine oder Prostaglandine weitere wichtige Beispiele. Allen Mediatoren ist gemeinsam, dass sie an spezifische, membrangebundene Rezeptoren der Zielzelle binden, um ihre Informationen zu übermitteln. Die meisten Rezeptoren liegen als Heterodimere vor. Nach Interaktion mit dem spezifischen Mediator bilden die beiden Rezeptorketten mit dem löslichen Molekül einen trimolekularen Komplex. Die so aktivierten Rezeptoren modulieren dann über eine zur DNA des Zellkerns führende Signalkaskade den Zellstoffwechsel. Faktoren wie Bindungszeit, Bindungsaffinität, Mediator- oder Rezeptordichte beeinflussen die Signale teils erheblich. Ihre Bedeutung wird am Beispiel der Interferone (IFN) deutlich. IFN- α und IFN- β binden an den gleichen Rezeptor, vermitteln jedoch so gegensätzliche Signale, dass IFN- α zur Immunstimulation und IFN- β zur Immunsuppression eingesetzt wird.

A. Zytokine

Die Zytokine stellen eine große Familie von löslichen Mediatoren dar, die Interleukine (IL), Wachstumsfaktoren und IFN einschließt. Zu den für die Klinik besonders wichtigen Zytokinen zählen die Entzündungsmediatoren, wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), IL-1 und IL-6, die bei allen Formen der Entzündung sehr schnell von Makrophagen freigesetzt werden. Eine Blockade von IL-1 oder TNF unterbindet zahlreiche Entzündungen. Eine zweite wichtige Gruppe bilden die T-Zell-Zytokine, die zwar auch von anderen Zellen gebildet werden können, über die aber T-Lymphozyten den Ablauf von Immunantworten regulieren. IL-2 ist der wichtigste T-Zell-Wachstumsfaktor. Die Funktionen der T-Zellen werden durch die jeweiligen Zytokinmuster bestimmt: So sind IL-2 und IFN- γ T_{H1}-Zytokine, die

- in Makrophagen die Bildung von TNF und Sauerstoffradikalen stimulieren,
- in CD8⁺-Zellen die Zytotoxizität und
- in B-Zellen den Isotypenswitch (Kap. 5.6) für komplementbindende Immunglobuline fördern.

T_{H1}-Zytokine und IL-17, das zentrale Zytokin der T_{H17}-Zellen, initiieren die „zellvermittelte“ oder Immunantwort vom verzögerten Typ (Kap.5.8). Gegenspieler sind die T_{H2}-Zytokine IL-4, IL-9 und IL-13. Sie

- unterdrücken die proentzündlichen Eigenschaften der Makrophagen,
- fördern in B-Zellen den Isotypenswitch der Immunglobuline zu IgE und IgG₄ und fördern die allergischen Typ-I-Reaktionen, einschließlich Muskeltonus und Hypersekretion der Atemwege (Kap. 5.4).

Weitere wichtige Zytokine sind IL-10, IL-12 und IL-23, die von APC gebildet werden. IL-10 kann Immunantworten hemmen, IL-12 und IL-23 können starke DTHR induzieren (Kap. 5.11).

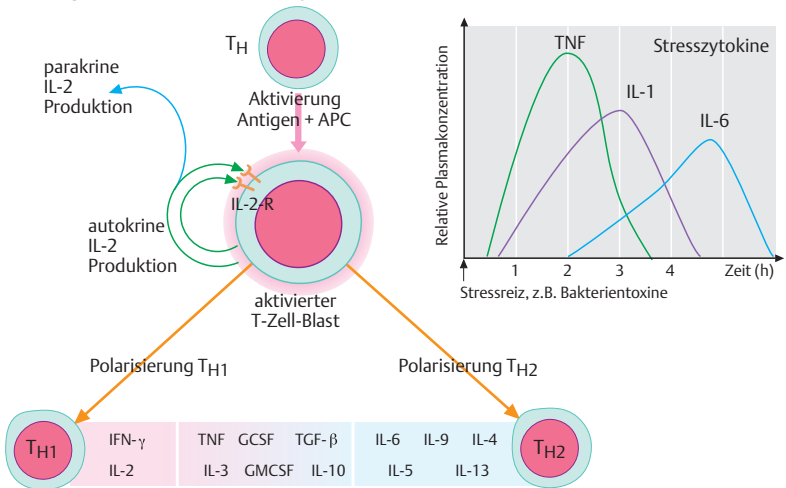
B. Chemokine

Chemokine steuern Migration und Homing der verschiedenen Immunzellen in enger Zusammenarbeit mit IL-1 und TNF, die auf Endothelien die Expression von Adhäsionsmolekülen induzieren. Letztere bewirken dadurch die Adhärenz von Immunzellen an Gefäßendothelien. Die Chemokine steuern anschließend deren Einwandern zum Ort der Entzündung. Die Chemokinzusammensetzung bestimmt die Art des Infiltrats. So bindet Eotaxin an den Chemokinrezeptor 3 (CCR3), über den es Eosinophile und T_{H2} anzieht.

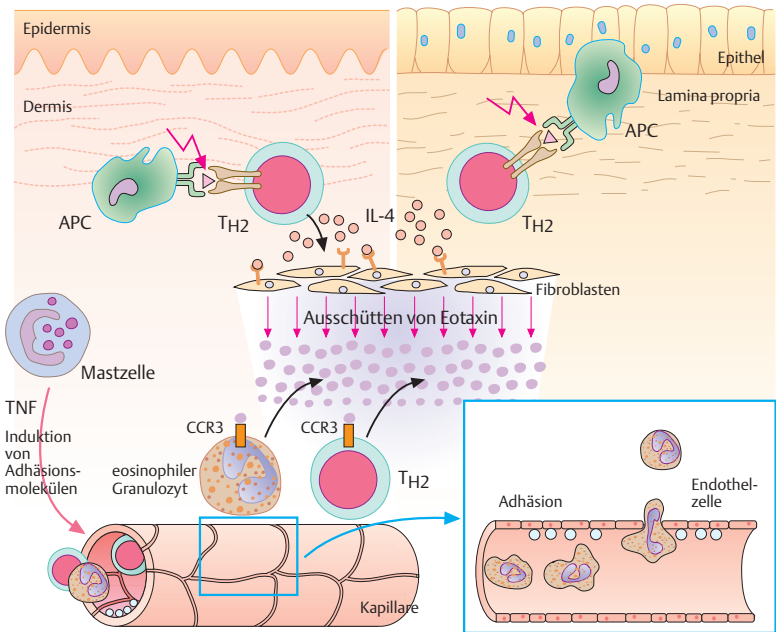
C. Oberflächenmoleküle

Neben klassischen Mediatoren übernehmen auch Rezeptoren und Oberflächenmoleküle die Funktion löslicher Mediatoren, wenn sie von der Zelloberfläche abgespalten werden. So steigt im Anschluss an schwere Entzündungen der lösliche TNF-Rezeptor im Serum und wirkt antientzündlich, indem er freies TNF bindet.

Wichtige Mediatoren des Immunsystems



A. Zytokine



B. Chemokine

5.8 Unverträglichkeitsreaktionen nach Coombs und Gell

Anfang der 1960er-Jahre stellten Coombs und Gell ein Konzept zum Verständnis allergischer Reaktionen vor: die Einteilung krankmachender Immunabläufe in Reaktionen

- vom Soforttyp (Typ I),
- vom zytotoxischen Typ (Typ II),
- vom immunkomplexbedingten Typ (Typ III),
- vom zellulär vermittelten Typ (Typ IV).

Diese ist weiterhin akzeptiert, auch wenn damals z. B. die für Sofortreaktionen verantwortlich gemachten „Reagine“ noch nicht als Immunglobulin E (IgE) charakterisiert und die Vernetzung und das Ablaufen verschiedener Reaktionstypen am Patienten erst teilweise erkannt waren.

A. Soforttypreaktion (Typ I)

Die Immunreaktion wird über IgE-Antikörper vermittelt. Diese richten sich meist gegen lösliche Proteinantigene (Allergene). Typische Allergenquellen sind Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben, Nahrungsmittel, Insektengift. Der Allergenkontakt führt zur Vernetzung von membranständigem IgE auf Mastzellen oder Basophilen und löst typische Effektormechanismen aus (Kap. 5.9):

- Freisetzung von Sofortmediatoren wie Histamin oder TNF,
- Bildung von Leukotrienen/Prostaglandinen,
- Synthese von proallergischen Zytokinen wie IL-4 oder IL-5.

Dies kann zu Schockfragmenten unter der Klinik einer allergischen Rhinitis, Asthma, Urtikaria bis hin zur Anaphylaxie führen.

B. Zytotoxische Reaktion (Typ II)

Hier reagieren IgG-Antikörper mit Antigenen, die auf der Zelloberfläche sitzen. Zielstrukturen können z. B. an die Erythrozytenoberfläche gebundene Medikamente (Penicillin), Zellkomponenten wie das Rhesus-D-Antigen (RhD) oder Basalmembranbestandteile sein. IgG-vermittelt treten zytotoxische Effekte durch Komplement und Phagozytosemechanismen auf (Kap. 5.10). Gegen Oberflächenrezeptoren gerichtete IgG-Antikörper können auch die Signalübertragung verfälschen. Klinische Beispiele sind medikamenten- oder RhD-vermittelte Hämolysen, Glomerulonephritis sowie eine durch Anti-Fcε-Rezeptorantikörper bedingte Urtikaria.

C. Immunkomplexreaktion (Typ III)

Die verursachenden IgG-Antikörper sind gegen lösliche Antigene gerichtet. Diese können

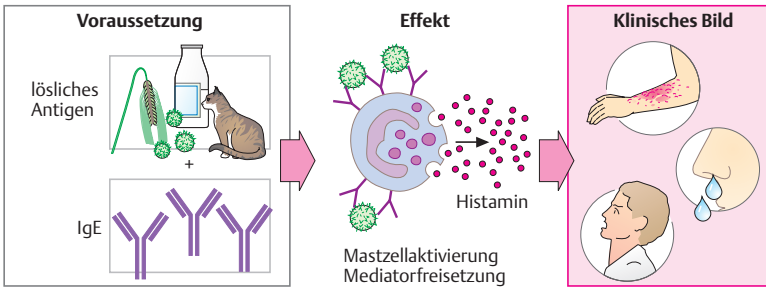
- in Form von injizierten Seren in den Körper gelangen,
- freigesetzte Komponenten von Krankheitserregern sein, z. B. bei bakterieller Endokarditis oder Virushepatitis,
- in Form von Schimmelpilz- oder Heustaubkomponenten wiederholt inhaliert werden.

Die entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe (Immunkomplexe) können lokal oder über die Zirkulation verteilt als Effektormechanismen eine Komplementbindung sowie Granulozyten- und Monozytenaktivierung mit Gefäß-/Gewebschädigung hervorrufen (Kap. 5.10). Diese Entzündung äußert sich z. B. als Serumkrankheit oder lokalisierte Arthus-Reaktion auf injizierte Präparate, als Vaskulitis an Haut, Gelenken, Nieren, so auch bei persistierender Virushepatitis oder als Alveolitis unter dem Bild der „Farmerlunge“.

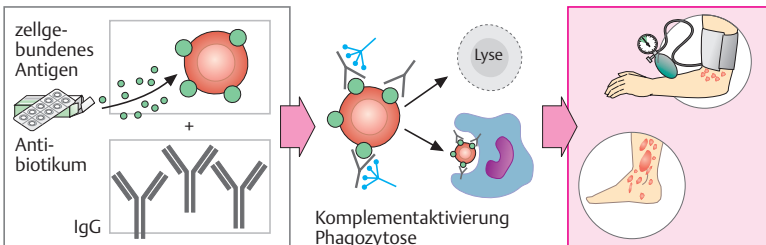
D. Spättypreaktion (Typ IV)

Antigenspezifische T-Lymphozyten vermitteln diese verzögert auftretenden Reaktionen. Auslöser sind einerseits Metallionen oder niedermolekulare Substanzen wie Duft- oder Konservierungsstoffe, die durch Verbindung mit körpereigenen Proteinen zu Vollantigenen werden. Andererseits können auch Proteinantigene von z. B. Mykobakterien, Bakterien, Trichophyten oder Hefen verzögerte Reaktionen hervorrufen. Der über antigenpräsentierende DC und Monozyten/Makrophagen vermittelte Allergenkontakt führt zur Stimulation von T-Lymphozyten. Freigesetzte Zytokine setzen die Entzündung mit entsprechendem Zellinfiltrat in Gang (Kap. 5.11). Typische Erscheinungsbilder sind kontaktallergische Ekzemreaktionen bei Haptenen sowie pseudolymphomartige, gruppiert stehende erythematöse Papeln, z. B. als Tuberkulinreaktion, wenn das Antigen primär in der Dermis präsentiert wird.

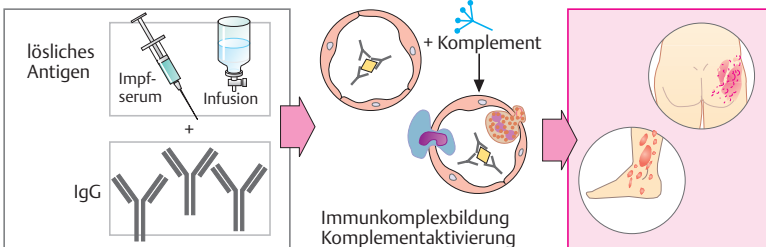
Unverträglichkeitsreaktionen nach Coombs und Gell



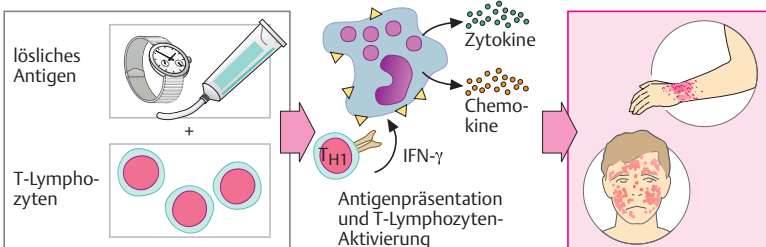
A. Soforttypreaktion (Typ I)



B. Zytotoxische Reaktion (Typ II)



C. Immunkomplexreaktion (Typ III)



D. Spättypreaktion (Typ IV)

5.9 Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell

A. IgE-Produktion

Reaktionen vom Soforttyp basieren auf der Produktion spezifischer IgE-Antikörper gegen an sich harmlose Antigene meist tierischen oder pflanzlichen Ursprungs. Begünstigt durch irritative Eigenschaften oder Enzymwirkung der potenziellen Allergene selbst oder ihrer Träger gelangen diese in kleinen Mengen durch Haut und Schleimhäute in den Organismus. Dort werden sie von APC phagozytiert und prozessiert. Über MHC-Klasse-II-Moleküle präsentieren die APC die Allergenfragmente naiver T_H -Lymphozyten. In einem IL-12-defizienten oder IL-4-reichen Umfeld differenzieren diese zu T_{H2} . Die aktivierten T_{H2} produzieren Zytokine, die in B-Lymphozyten bevorzugt die Signale für einen IgE-Isotypenswitch induzieren (Kap. 5.6). Die für den Isotypenswitch essenziellen T-Zell-Zytokine sind IL-4 und IL-13. Zusätzlich zu dem die B-Zell-Differenzierung steuernden Signal wird ein 2. Signal zur Aktivierung von B-Lymphozyten benötigt, z. B. über die Interaktion zwischen CD40-Ligand (CD40L) auf aktivierten T_{H2} -Lymphozyten und CD40 auf B-Lymphozyten. Diese 2 Signale sind für die Induktion der IgE-Synthese ausreichend.

Das von T_{H1} -Lymphozyten gebildete Interferon ($IFN-\gamma$) vermag dagegen die IgE-Produktion zu hemmen. Durch die Koppelung des IgE an membranständige IgE-Rezeptoren von basophilen Granulozyten und Mastzellen ist eine effektive Verstärkung der IgE-Produktion möglich: Werden diese Zellarten nämlich durch eine allergenvermittelte Vernetzung des oberflächengebundenen IgE aktiviert, so exprimieren sie ebenfalls CD40L und sezernieren IL-4.

Damit ist eine IgE-Typ-Sensibilisierung entstanden, die bei jedem weiteren Allergenkontakt die sofortige Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Histamin, Prostaglandine) aus den sensibilisierten Mastzellen und basophilen Granulozyten bewirkt und verschiedene Effektormechanismen vermittelt.

B. Effektormechanismen: Sofortphase

Die Allergenbindung an rezeptorfixiertes IgE auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten führt über Kreuzvernetzung zu 3 wesentlichen Aktivierungsphänomenen:

- der raschen Freisetzung präformierter Substanzen aus Vakuolen, v. a. Histamin,
- der Synthese von Lipidmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene,
- der Induktion einer Zytokinproduktion, u. a. von IL-4 und IL-5.

Histamin, Prostaglandine (speziell PGD_2) und Leukotriene (v. a. LTC_4) sind für die klassischen Symptome der Soforttypreaktion verantwortlich.

Haut. An der Haut äußert sich die einsetzende lokale Vasodilatation mit Flüssigkeitsaustritt als Quaddel oder Quincke-Ödem. Das Begleiterrhythm beruht auf der histaminstimulierten, durch Axonreflex vermittelten Vasodilatation.

Nase. An der Nase treten mediatorvermittelt nasale Obstruktion, Niesattacken und Rhinorrhö auf.

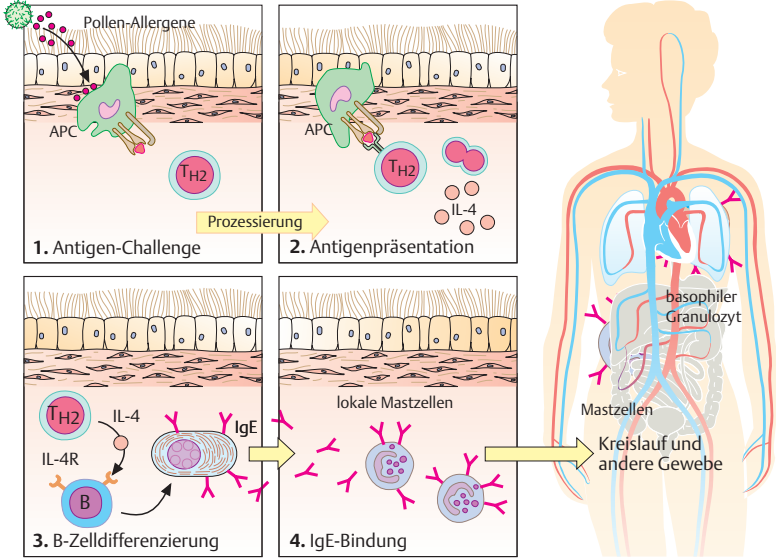
Bronchialsystem. An der Lunge verursachen sie eine Bronchokonstriktion, ein Wandödem der Atemwege und eine Steigerung der Schleimsekretion. Diese Phänomene charakterisieren einen akuten Asthmaanfall.

Systemisch. Typisches Zeichen der systemischen Mediatorwirkung ist der Blutdruckabfall. Als Maximalvariante einer systemischen Soforttypreaktion kann ein anaphylaktischer Schock auftreten.

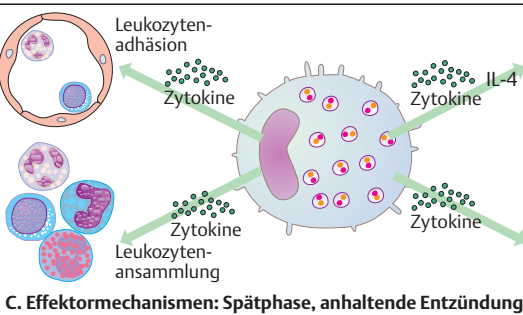
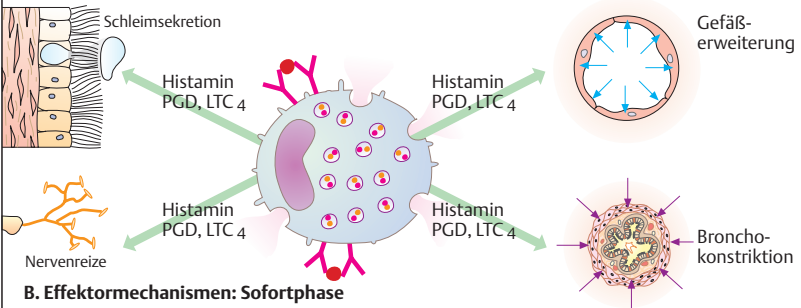
C. Effektormechanismen: Spätphase, anhaltende Entzündung

Die Aktivierung von Basophilen und Mastzellen führt zu einer unterschiedlich ausgeprägten Vernetzung von Sofortmechanismen und Komponenten einer protrahierten allergischen Entzündung. So werden unter Einfluss von Histamin, Leukotrienen, IL-4 und insbesondere auch TNF vaskuläre Adhäsionsmoleküle exprimiert (Kap. 5.7), die verschiedene Leukozyten und andere Zellen anlocken. Ein entzündliches Zellinfiltrat kann sich somit ausbilden. Eine weitere Aktivierung z. B. von eosinophilen Granulozyten führt zur Entzündungssteigerung. In dem IL-4-reichen Umfeld wird die IgE-Synthese erleichtert und aufrechterhalten (Spätreaktion).

Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell



A. IgE-Produktion



5.10 Typ-II- und Typ-III-Reaktion nach Coombs und Gell

Die Typ-II- und Typ-III-Reaktionen nach Coombs und Gell sind in der Klinik nicht so leicht nachzuvollziehen, da sie in vivo nur schwer getestet werden können. Beide Formen der Überempfindlichkeit sind antikörpervermittelt.

A. Typ-II-Reaktion

Die Typ-II-Reaktion beruht darauf, dass ein Antigen auf der Oberfläche von Zellen durch einen IgG-Antikörper gebunden wird. Dieser gebundene Antikörper kann dann – je nach seiner konstanten Fc-Kette – entweder die Komplementkaskade oder Killerzellen aktivieren, was zur Zellyse führt. Die zweite Form der Zytolyse wird meist als antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (Antibody dependent cell-mediated Cytotoxicity, ADCC) bezeichnet.

Klassische Manifestationen der Typ-II-Reaktion sind die lysebedingten Zytopenien – wie Formen der hämolytischen Anämie oder der Thrombozytopenie. Im Unterschied zu den 3 anderen Formen der Allergie ähnelt die Typ-II-Allergie den Autoimmunkrankheiten. Die Antikörper richten sich jedoch oftmals nicht gegen genuine „Autoantigene“, sondern gegen exogene Antigene, die auf der Oberfläche von z. B. hämatopoetischen Zellen abgelagert oder exprimiert werden. Hierzu gehören Medikamente, wie Metaboliten des Penizillins, bakterielle oder auch virale Antigene. Eine klinisch relevante Thrombozytopenie äußert sich häufig primär als Purpura an der Mundschleimhaut oder den distalen Extremitäten.

B. Typ-III-Reaktion

Die Typ-III-Reaktionen sind krankhafte Ablagerungen von Antigen-Antikörper-Komplexen entlang von Basalmembranen kleiner Gefäße. Besonders häufig und oft klinisch relevant sind derartige Ablagerungen im Bereich der Gelenke, Nierenglomerula und an der Haut. Je nach Zusammensetzung der Immunglobuline können über die Fc-Kette die Komplementkaskade aktiviert und Zellen an den Ort der Immunkomplexablagerung angezogen werden. Die Zusammensetzung des Infiltrats scheint auch durch die Lokalisation beeinflusst zu werden; so ist eine überwiegende Rekrutierung von entweder Lymphozyten, Makrophagen oder auch neutrophilen Granulozyten möglich, die dann in die Gefäßwand einwandern. Dadurch kommt es zur Entzündung der meist kleinen und kleinsten Gefäße, besonders im postkapillären Bereich. Man spricht von einer Immunkomplexvaskulitis. Bei sehr ausge-

prägten Infiltraten kann eine Typ-III-Reaktion morphologisch große Ähnlichkeiten mit den zellulären Typ-IV-Reaktionen aufweisen, obgleich der pathogenetische Hintergrund unterschiedlich ist.

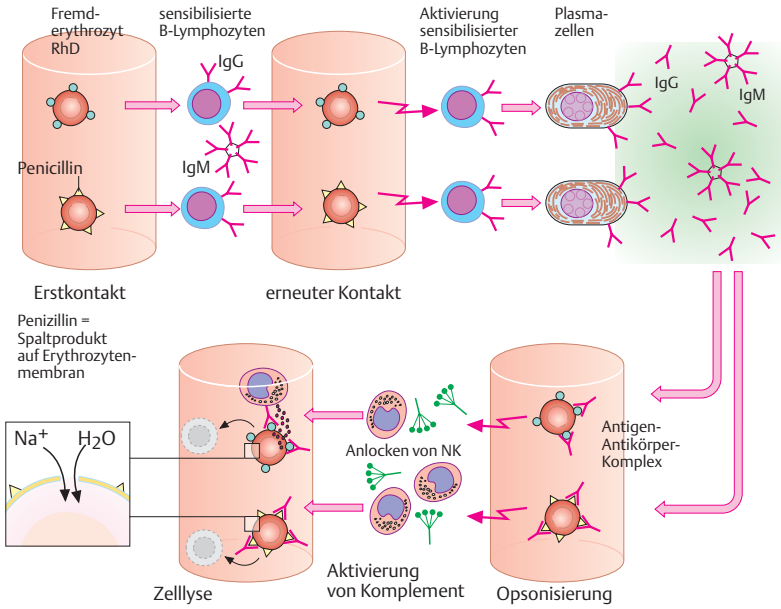
An der Haut äußert sich eine Immunkomplexvaskulitis in einer Purpura, begleitet von einer mehr oder minder stark ausgeprägten Entzündung, die in schweren Fällen bis hin zur Nekrose führen kann; die schwerste Ausprägung stellt das sog. Arthus-Phänomen oder die Schwartzmann-Sanarelli-Reaktion dar.

Bei Inhalation von sehr kleinen Proteinen, z. B. bestimmten Schimmelpilzsporen, kann es zu einer Sensibilisierung und Typ-III-Reaktion der Lunge, der exogen allergischen Alveolitis kommen. Da die Immunkomplexablagerungen überwiegend, aber nicht ausschließlich, auf bestimmte Endstromgebiete begrenzt sind, kann sich die Typ-III-Reaktion auch in Form einer Allgemeinerkrankung manifestieren, die klinisch wie auch pathophysiologisch dem Schub eines systemischen Lupus erythematosus ähnelt. Im Rahmen von

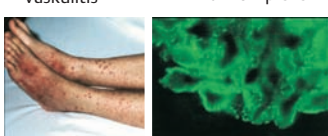
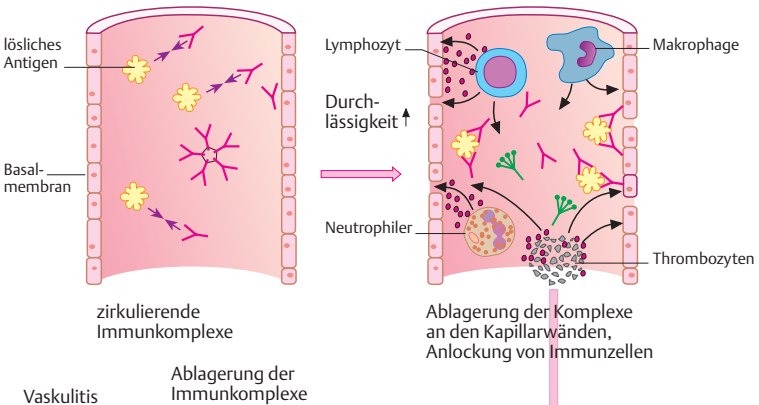
- meist bakteriellen Infekten,
- einer exogen allergischen Alveolitis (EAA),
- seltener einer systemischen Therapie mit Penizillinderivaten und einigen anderen Medikamenten,
- sehr selten auch im Rahmen einer Hyposensibilisierung

sind innerhalb von Stunden nach Allergenexposition Symptome wie allgemeines Unwohlsein mit Fieber unterschiedlicher Ausprägung, deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustands, Schmerzen und Schwellungen im Bereich der Gelenke möglich.

Typ II- und III-Reaktion nach Coombs und Gell



A. Typ-II-Reaktion



B. Typ-III-Reaktion

A. Typ-IV-Reaktion

Die Typ-IV-Reaktionen werden funktionell am besten als zellvermittelte oder Spättypreaktionen (DTHR) bezeichnet. Diese Bezeichnungen sind gerechtfertigt, da bei DTHR die Immunantwort nicht primär über die freigesetzten Immunglobuline gesteuert wird, wie bei den Typ-I–III-Reaktionen, sondern durch Immunzellen, die direkt mit dem Antigen – oder besser den antigenbeladenen Zellen – interagieren. Alle Formen der DTHR benötigen 1–3 Tage, um ihre optimale Stärke zu erreichen, und werden direkt durch T-Lymphozyten gesteuert: daher die Bezeichnung „verzögerte“ oder „T-Zell-vermittelte“ Immunantwort. Die T-Zellen führen zu 2 sehr unterschiedlichen Formen der DTHR:

- eine Form wird vorwiegend über CD4⁺-Zellen (T_H) vermittelt,
- die andere über CD8⁺-Zellen (T_C).

Klinische Formen der Typ-IV-Allergie. Die DTHR richtet sich immer gegen Antigene, die nicht frei im Blut oder Interstitium zirkulieren, sondern als Peptide oder als Haptene auf der Oberfläche von Zellen präsentiert werden. Klassische Beispiele einer DTHR sind die schützenden Reaktionen gegen Mykobakterien oder Trichophyten. DTHR können auch zu unerwünschten Reaktionen wie einer Kontaktallergie führen (1.) oder, wenn die gleiche Form der Immunreaktion gegen Antigene gerichtet ist, die Glykoproteinen von Körperzellen entsprechen, zu organspezifischen Autoimmunerkrankheiten (2.).

B. CD4⁺-vermittelte Immunreaktion

Die entscheidenden Zellen für das Zustandekommen einer DTHR sind CD4⁺-Memory-T-Zellen (Gedächtniszellen), vom INF- γ -produzierenden T_{H1}-Phänotyp oder vom IL-17-produzierenden T_{H17}-Phänotyp. Im Anschluss an die initiale Aktivierung durch APC und Antigen, nach Abflachen der akuten Immunantwort, bleibt immer eine mehr oder minder große Population an voraktivierten Memory-Zellen übrig. An der Zelloberfläche zeichnen sie sich dadurch aus, dass sie anstelle des (Common-Leukocyte-Antigens) CD45RA dessen Isoform CD45RO exprimieren. Im Körper eines erwachsenen Menschen finden sich Memory-Zellen mit etwa 25×10^6 unterschiedlichen Rezeptoren, d. h., dass der Mensch sich im Laufe des Erwachsenenwerdens mit etwa ebenso vielen unterschiedlichen Antigenen auseinandersetzt. Bei einer erneuten Antigenexposition charakterisieren Immunantworten,

für die Memory-T-Zellen zur Verfügung stehen, 2 Besonderheiten:

- Es kann auch ohne größeres „Gefahrensignal“ zu einer wirksamen Immunantwort kommen.
- Optimale Immunantworten sind schneller erreicht als bei der initialen Immunaktivierung – meist in 3 Tagen.

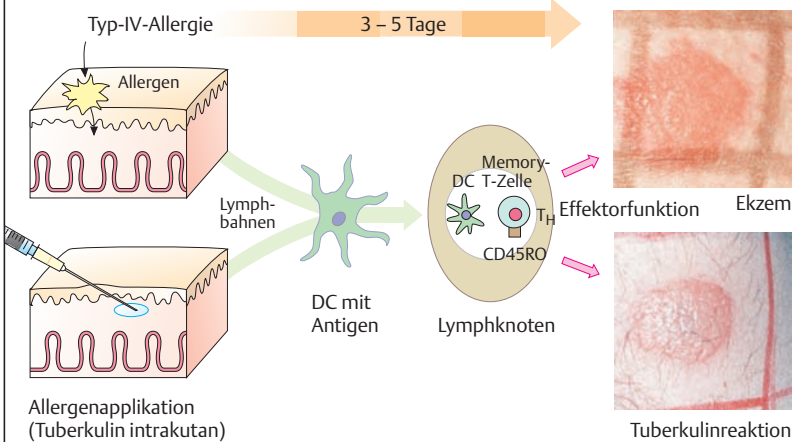
Diese aktivierten Memory-Zellen können die umgebenden Makrophagen so aktivieren, dass diese mittels zytotoxischer Substanzen die Entzündung und den Gewebeschaden hervorrufen. Wichtigste Mediatoren der Entzündung sind IL-1 und TNF. Hinzu kommen Stickstoffmonoxid und Sauerstoffradikale, die mit der Zerstörung des betroffenen Gewebes (Keratinocyten im Rahmen der Kontaktallergie) auch das Zielantigen beseitigen. Intrakutane und epikutane Provokationen einer Typ-IV-Allergie zeigen ihr Reaktionsmaximum zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Allergenapplikation. Bei Testungen ist es wichtig, die Allergene in einer möglichst reizfreien Grundlage zu applizieren, da ansonsten während der Testung eine Sensibilisierung gegen Inhaltsstoffe der Testsubstanzen provoziert werden kann – eine seltene, u. U. aber sehr folgenreiche Nebenwirkung von Testungen.

Die Typ-IV-Allergie gegen Haptene unterscheidet sich von der biologisch nützlichen Typ-IV-Immunantwort (z. B. gegen Trichophytenantigene) nicht durch den Mechanismus, sondern ausschließlich durch das Zielantigen. Typ-IV-Allergien der Haut richten sich häufig gegen Haptene, also Substanzen, die selbst zu klein sind, um als Allergen erkannt zu werden. Vermutlich werden sie durch direkte Bindung an HLA-Moleküle und deren strukturelle Modulation von diesen – den spezifischen T-Zellen – präsentiert. Auf der Haut wie an den Schleimhäuten kann es auch zu Typ-IV-Allergien gegen Proteine kommen.

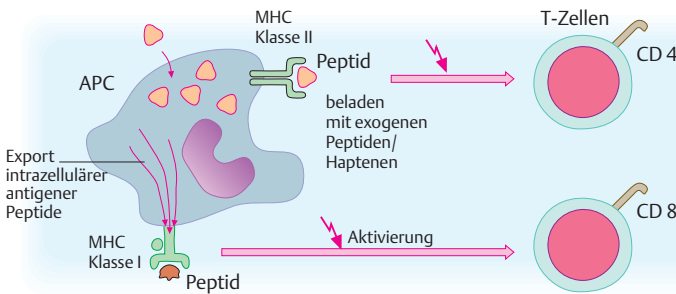
C. CD8⁺-vermittelte Immunreaktionen

T_H-Lymphozyten können ihre Zielantigene, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht direkt erkennen, sondern erkennen Zielpeptide, die ihnen von APC, meist wahrscheinlich Makrophagen, präsentiert werden. Im Gegensatz zu den MHC-Klasse-II-Molekülen, können MHC-Klasse-I-Moleküle jedoch von allen somatischen Zellen exprimiert werden. Somit können – zumindest theoretisch – alle somatischen Zellen durch zytotoxische T-Lymphozyten erkannt werden (T_C). Naive T_C ignorieren jedoch die Zellen (1.), die das relevante Antigen auf ihrer Oberfläche in den MHC-Molekülen präsentieren. Um ihre somatischen Zielzellen

Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell

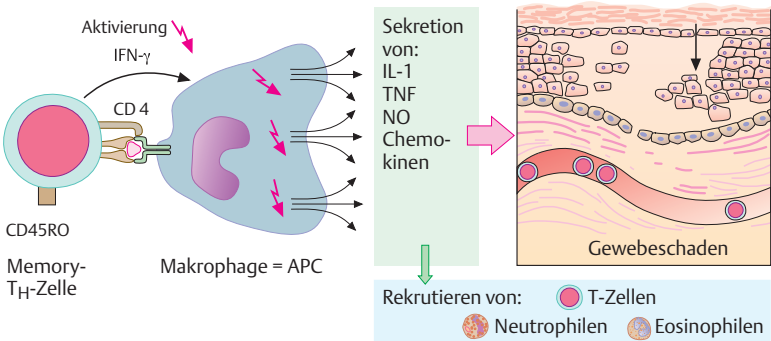


1. Effektorphase der Kontaktallergie und Tuberkulinreaktion



2. Antigenlokalisation bei zellvermittelten Immunreaktionen

A. Typ-IV-Reaktion



B. CD4⁺-vermittelte Immunreaktion

5.11 Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell

doch noch erkennen zu können, müssen CD8⁺-T-Zellen zuerst durch professionelle APC aktiviert werden (2.).

Besitzen die Peptide eine sehr hohe Affinität für den TCR der CD8⁺-Zellen, scheinen diese in vivo auch durch ruhende APC wirksam aktiviert zu werden. Die meisten Peptide besitzen jedoch nur eine relativ schwache Affinität und können daher ihre spezifischen CD8⁺-Zellen nicht aktivieren, selbst wenn sie an professionelle APC gebunden sind. Unter diesen Bedingungen benötigen die CD8⁺-Zellen zur Aktivierung die Hilfe der CD4⁺-T-Helfer-Lymphozyten. Die Stimulation der APC insbesondere über CD40-CD154-Interaktionen und IFN- γ verleiht ihnen dann die Fähigkeit, auch naive CD8⁺-Zellen, die „niedrigaffine“ Peptide erkennen, zu aktivieren.

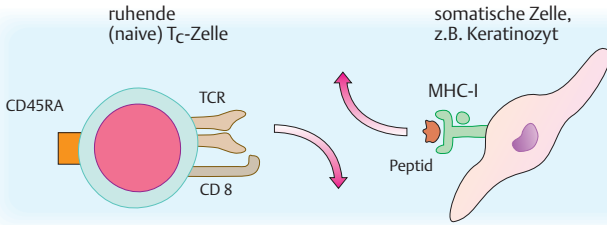
Diese CD8⁺-Zellen werden durch die Stimulation in zytotoxische Effektor-T-Zellen (Cytotoxic T-Lymphocytes, CTL), überführt, die dann auch Peptide auf somatischen Zellen in der Körperperipherie erkennen können, wie in der Haut, der Lunge, dem Gastrointestinaltrakt, der Leber oder einem anderen Organ. Voraussetzung dafür ist, dass die CTL nach ihrer Aktivierung zuerst den Lymphknoten verlassen und über den Blutweg zum Zielorgan gelangen. Dort können sie – nach Verlassen der Blutbahn – direkt mit ihren Zielzellen interagieren und sie dann i. d. R. lysieren. Für die Lyse stehen den CTL 2 unterschiedliche Mechanismen zur Verfügung:

- Ein Mechanismus beruht auf der Sekretion von porenformierenden Proteinen wie Perforin und Granulysin (3.a). Diese werden in präformierten Granula gespeichert und nach Aktivierung der CTL über den TCR in das interzelluläre Milieu freigesetzt. Ob und in welchem Umfang für die CTL-Aktivierung noch ko-stimulatorische Signale benötigt werden, ist unklar.
- Außerdem können CTL in ihren Zielzellen auch über bestimmte Signale den aktiven Zelltod (Apoptose) induzieren (3.b): Unter zahlreichen Bedingungen tragen Zellen auf ihrer Oberfläche Moleküle, z. B. FAS, Apo1 oder CD95, die über eine Enzymkaskade, die FAS-associated Death domain-like IL-1-converting Enzyme, in ihren Zielzellen ein aktives Todesprogramm einleiten. Wird der Rezeptor durch den FAS-Liganden (CD95L), der auf den aktivierten CTL exprimiert wird, gebunden, vollziehen die Zielzellen das Apoptoseprogramm, fragmentieren ihren Zellkern und schrumpfen in sich zusammen.

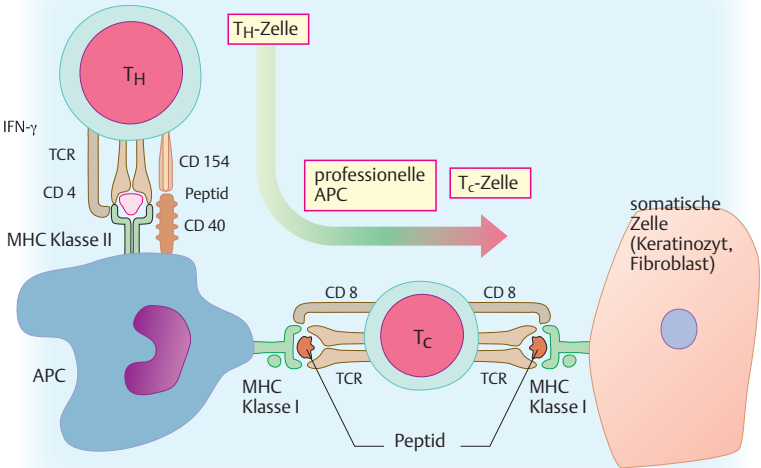
Bei fast allen Typ-IV-Reaktionen sind sowohl CD4⁺- als auch CD8⁺-Lymphozyten involviert. CD4⁺-Zellen werden praktisch immer für die

Einleitung der Immunantwort benötigt. Aber auch in der Effektorphase findet man beide Formen der DTHR nebeneinander; allerdings scheint unter den meisten Bedingungen, bei denen exogene Antigene zugeführt werden – wie dies bei allergischen Reaktionen i. d. R. der Fall ist – die durch T_{H1}/T_{H17} und Makrophagen eingeleitete Immunantwort zahlreicher zu sein. Bei Präsentation von endogenen Antigenen überwiegen dagegen die CTL-medierte Immunantworten. Obwohl Letzteres eher selten der Fall zu sein scheint, gibt es eine Reihe von Situationen, bei denen CTL auch allergische Reaktionen dominieren – so beim allergen- bzw. haptensinduzierten Lichen ruber planus der Haut.

Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell

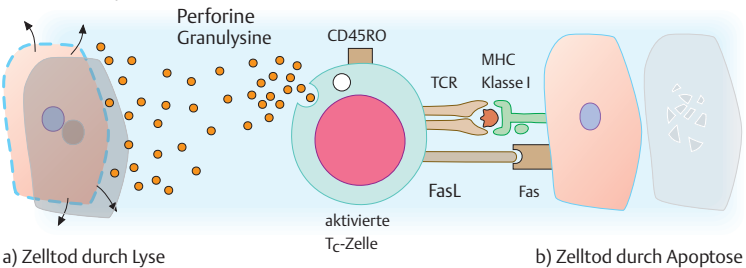


1. Ignorieren einer peptidbeladenen Zielzelle



2. Aktivierung

z.B. Keratinozyt



3. Lyse somatischer Zellen durch aktivierte T_C-Zellen

C. CD 8⁺-vermittelte Immunreaktionen

6.1 Genetik

A. Genodermatosen

Veränderungen und Krankheiten der Haut wurden seit jeher dazu benutzt, um Syndrome zu klassifizieren. Eine angeborene Erkrankung, die überwiegend die Haut betrifft, wird als Genodermatose bezeichnet. Die Haut erlaubt so die klinische Identifizierung vieler Erkrankungen. Gefährliche oder sogar lebensbedrohliche Erkrankungen können primär an der Haut erkannt werden und für den gezielten Einsatz einer molekulargenetischen Analyse sorgen. Beispielsweise könnten Patienten mit multiplem Talgdrüsentumoren an einem Muir-Torre-Syndrom mit einem erhöhten Risiko für maligne gastrointestinale Tumoren leiden. Für die meisten Genodermatosen sind die verursachenden Gene und auch die Proteine bekannt. Ihre Identifizierung hat zu einem tieferen Verständnis der zugrundeliegenden Erkrankungen und auch zu einigen überraschenden Befunden geführt.

Eine Erkrankung, mehrere Gene. Die tuberöse Sklerose (Kap. 30.2) und der Carney-Komplex (Kap. 30.3) werden jeweils durch 2 unterschiedliche Gene verursacht.

Ein Gen, verschiedene Erkrankungen. Mutationen des PTEN (Phosphatase und Tensin homolog) sind mit dem Cowden-Syndrom assoziiert (Kap. 30.3), können aber auch ursächlich für andere, seltenere Hamartomsyndrome sein.

Unerwartete Pathophysiologie. Die Identifizierung von Kalziumkanal-Defekten beim Morbus Darier (Kap. 20.1) und Morbus Hailey-Hailey (Kap. 20.1) war der erste Hinweis auf dessen wichtige Rolle für die Keratinisierung.

Wachsende Komplexität. Die Porphyrria cutanea tarda (Kap. 30.2) und das Xeroderma pigmentosum (Kap. 30.2) weisen deutlich mehr genetische Varianten auf, als die einfache Stammbaumanalyse erwarten lässt.

B. Vererbungsmodi und klinische Beispiele

Zahlreiche Genodermatosen zeigen sich über mehrere Generationen, da die Erkrankung nicht schwerwiegend genug ist, um die Reproduktion zu verhindern. Bei Genodermatosen kann die Untersuchung der Familienmitglieder hilfreich sein. Vererbungsmodi können sein:

1. Autosomal-dominanter Erbgang. Er betrifft Männer und Frauen. 50 % aller Nachkommen jeder Generation sind betroffen.

2. Autosomal-rezessiver Erbgang. Er findet sich oft bei verwandten Elternteilen. Frauen wie Männer nur einer Generation sind betroffen. Genträger sind klinisch gesund.

3. X-chromosomal-rezessiver Erbgang. Ganz überwiegend sind Männer betroffen. 50 % aller Söhne weiblicher Träger sind erkrankt. Weibliche Genträger sind klinisch gesund.

4. X-chromosomal-dominanter Erbgang. Betroffene Väter vererben die Krankheit auf all ihre Töchter, nie auf die Söhne. Ist die Mutter erkrankt, so sind 50 % der Kinder betroffen. Männliche Erbräger sind oft nicht lebensfähig.

C. Anwendungen der Genetik

1. Identifizierung von Syndromen. Die genauen genetischen Testverfahren haben die Diagnostik von Genodermatosen exakter, aber auch deutlich komplexer und teurer gestaltet. Die Definition und Beschreibung vieler neuer Syndrome wurde dadurch erst ermöglicht.

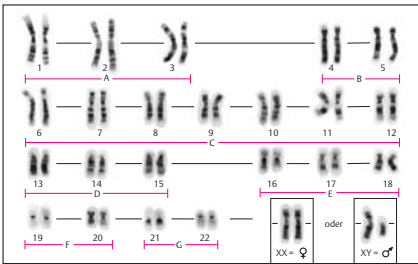
2. Erkrankungsrisiko. Verschiedene genetische Marker können gerade bei multifaktoriellen Erkrankungen, wie der Psoriasis, dazu verwendet werden, um das Erkrankungsrisiko zu bestimmen. Auch bestehen deutliche genetische Unterschiede zwischen der früh und der spät auftretenden Psoriasis.

3. Diagnostik. Die Genauigkeit der genetischen Diagnostik ist ebenso gewachsen wie die Zahl der zu diagnostizierenden Erkrankungen. Betroffene Patienten oder Eltern können in den allermeisten Fällen fundiert über die Vererbungsmodalitäten und das Risiko für spätere Schwangerschaften beraten werden. Darüber hinaus wird auch eine mehr generelle Beratung bezüglich der Familienplanung ermöglicht.

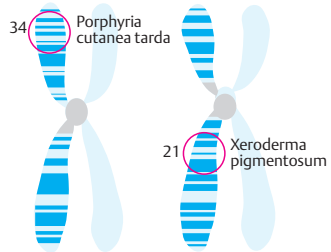
4. Amniozentese. Nachweis oder Ausschluss eines bestimmten Gendefekts in der Frühschwangerschaft.

5. Stammzelltherapie. Diese Vorläuferzellen können sich gewebespezifisch zu Herz-, Muskel-, Nerven- oder Hautzellen differenzieren. Ob sie sich zum Einsatz bei genetischen Defekten eignen, wird untersucht.

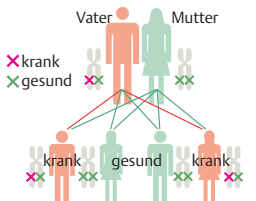
Genetik



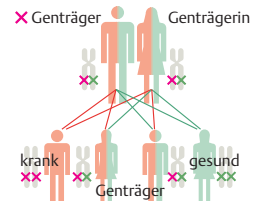
A. Genodermatosen



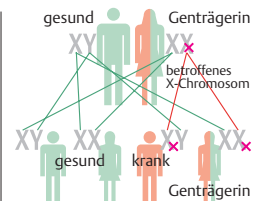
Genloci auf Chromosomen



1. Autosomal-dominant



2. Autosomal-rezessiv



3. X-chromosomal-rezessiv



Neurofibromatose

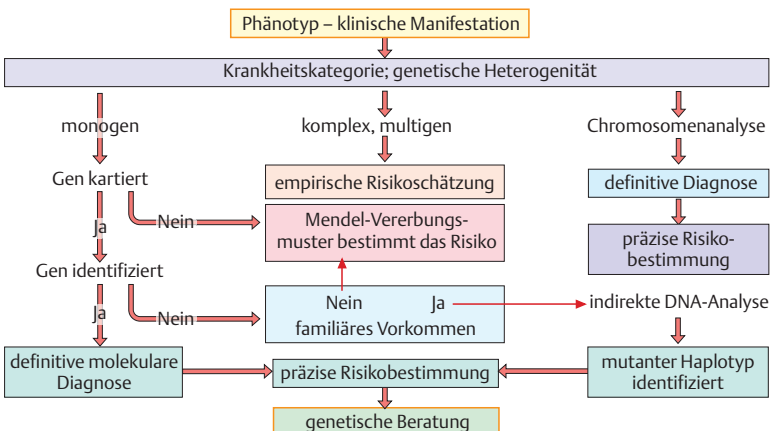


Xeroderma pigmentosum



X-chromosomal-rez. Ichthyose

B. Vererbungsmodi und klinische Beispiele



C. Anwendung der Genetik

II Diagnostik dermatologischer Erkrankungen

7.1 Allergologische In-vitro-Diagnostik

A. Definition und Indikation

Bei den In-vitro-Verfahren in der Allergiediagnostik werden in der Regel Serum, Blut, seltener andere Flüssigkeiten wie Nasensekret, auf die Konzentration oder das Vorhandensein von Zellen, Immunglobulinen, Botenstoffen oder deren Reaktionsprodukte hin untersucht. Das „eosinophile kationische Protein“ (ECP) kann eine Krankheitsaktivität widerspiegeln. Eine Atopie ist mit einem erhöhten IgE-Spiegel assoziiert, während spezifisches IgE gegen Pollenallergene zusammen mit In-vivo-Testverfahren helfen, die Indikation für die Durchführung einer Immuntherapie zu stellen. Nur selten ersetzen In-vitro- die In-vivo-Untersuchungen. Ausnahmen sind:

- Patienten mit Urticaria factitia,
- Patienten, bei denen eine In-vivo-Testung die Gefahr eines Lyell-Syndroms birgt,
- Patienten, die nicht auf Antihistaminika oder hohe Glukokortikoiddosen verzichten können.

Der Nachteil einer In-vitro-Allergiediagnostik ist, dass sie meist keine Aussage über die Ausprägung der allergischen Reaktion in vivo zulässt. Es besteht keine klare Korrelation zwischen Antikörpertiter und der Ausprägung einer allergischen Reaktion in vivo.

B. Testverfahren

IgE. Immunglobuline können teils semiquantitativ und einfach durchführbar mittels Streifentest und ImmunoDOT-Verfahren (Allergen als Punkt auf Nitrozellulose) bestimmt werden. Sinnvoller mittels einer technisch aufwendigeren, quantitativen Bestimmung, z.B. mit dem Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST; 1.) oder Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA; 2.).

Das Testprinzip beruht auf Antikörpern, die spezifisch gegen die zu bestimmende Substanz gerichtet sind. Sie werden an einen festen Träger gebunden, z. B. Zellulosestreifen oder Sammel-Allergen-Scheiben. Es folgt die Inkubation mit dem Patientenserum; anschließend wird gewaschen und der Komplex wird

- mittels eines Chromogens sichtbar oder
- mittels eines Chromogens oder einer radioaktiven Substanz messbar.

Gesamt-IgE. Die Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum erfolgt meist mittels ELISA und dient der Orientierung. Die normale Konzentration liegt zwischen 17–450 ng/ml (2,4 ng/ml = 1 IU/ml). Serumwerte über 100 IU/ml sprechen für eine Atopie. Selten werden Werte um 10 000 IU/ml erreicht. Das IgE ist weiter erhöht bei Pa-

rasitosen, einigen angeborenen Immundefekten oder Immunsuppression, wie Graft-versus-Host-Erkrankungen oder AIDS.

Multitests Zum Atopiescreening sind Multitests verbreitet, bei denen eine Mischung von Allergenen, gegen die sich häufig eine Typ-I-Allergie entwickelt, auf einen Träger gebunden ist. Meist handelt es sich um Sammel-Allergen-Scheiben, CAP-Systeme oder um Flüssig-Allergen-Mischungen.

Spezifisches IgE. Spezifisches IgE wird über RAST oder enzymmarkierte Systeme erfasst. Mittlerweile gibt es den RAST für mehr als 500 verschiedene Allergene. Pro Testung benötigt man etwa 50 µl Serum oder Sekret. Als Referenzwert dienen standardisierte Seren von Allergikern; sie erlauben es, die Stärkeklasse zu ermitteln und die Genauigkeit der Messung zu überprüfen. Die Höhe des IgE-Wertes wird meist in 4–6 Klassen unterteilt. Die Höhe des IgE korreliert jedoch nicht mit der Ausprägung einer allergischen Krankheit.

C. CAST

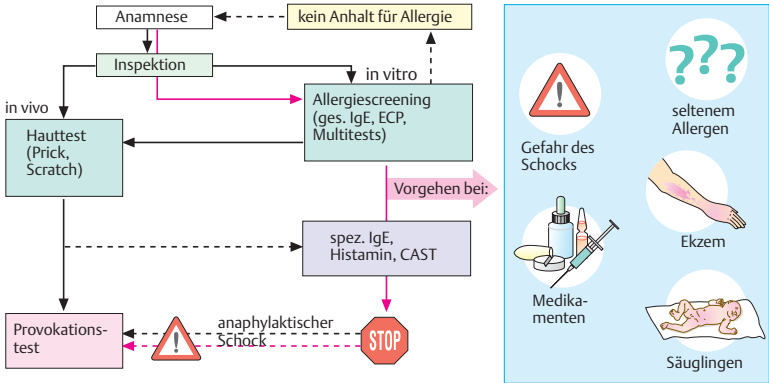
Mit dem „zellulären Allergen-Stimulations-Test“ (CAST) wird der Gehalt an Leukotrien D₄, C₄ und E₄ nach Allergenstimulation gemessen. Sie werden de novo synthetisiert und unterliegen deshalb weniger als andere Tests unspezifischen Reaktionen. Der CAST ist sensitiv und spezifisch für Typ-I-Reaktionen.

D. ECP und Tryptase

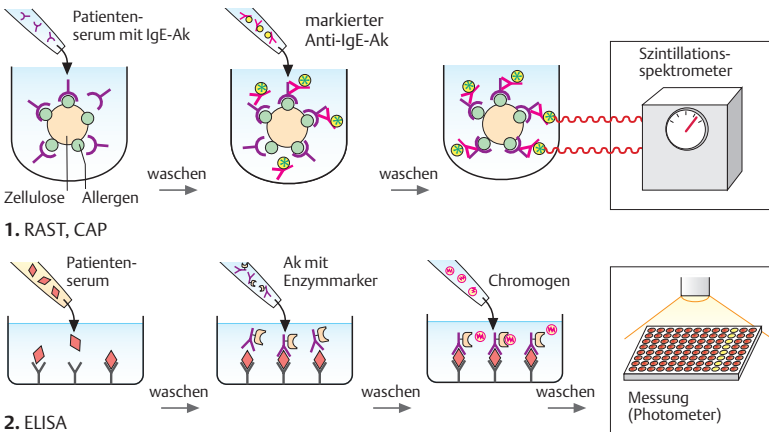
Ein gemessener Wert erfasst das eosinophile kationische Protein (ECP), das nach Koagulation des Blutes in vitro aus aktivierten Eosinophilen freigesetzt wurde.

Tryptase wird bei Mastzelldegranulation freigesetzt und informiert entweder über die Mastzellaktivität oder die Mastzellzahl bei Mastozytosen.

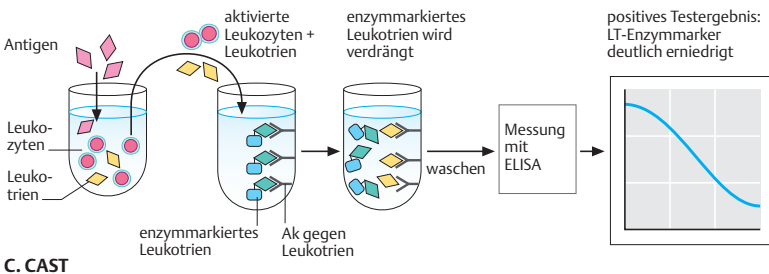
Allergologische In-vitro Diagnostik



A. Definition und Indikation



B. Testverfahren



C. CAST

7.2 Histologie

A. Biopsietechnik

In der Dermatologie ist die Korrelation klinischer und pathologischer Befunde entscheidend. Folgende Punkte sind wichtig für eine optimale histologische Beurteilung einer Hautbiopsie:

- Eine frische Läsion ohne Exkorationen oder Ulzerationen.
- Eine Probebiopsie, eine Exzisionsbiopsie oder ein Shave können optimal sein. Eine horizontale Abtragung (Shave) ist bei exophytisch wachsenden oder intraepidermalen, gutartigen Tumoren sinnvoll. Bei Verdacht auf ein Melanom erfolgt eine Exzisionsbiopsie.
- Eine Quetschung der Gewebeprobe ist zu vermeiden, da Quetschartefakte zu einem Verlust zellulärer Details führen. Bei spindeförmigen Exzisionen das Gewebe mit der Pinzette nur an den Rändern fassen. Bei der Verwendung von Stanzen kann das Gewebe wie mit einem Blasrohr ausgeblasen werden. Shave-Biopsien können direkt von der Klinge in die Fixierungslösung gebracht werden.
- Bei Tumorexzision erfolgt eine orientierende räumliche Markierung des Präparats zur Beurteilung der Ränder (Kap. 21.5). Das Diagramm immer sorgfältig nach einem etablierten Protokoll anfertigen. Keine unnötige Kreativität. Bei Unklarheiten Rücksprache mit dem technischen Personal oder dem Dermatopathologen.
- Periläsionale oder kontralaterale Haut zum Vergleich bei Beurteilung der Dermisdicke bei der Verdachtsdiagnose auf Morphea oder Bindegewebeinösus.
- Ausreichende klinische Informationen sind für den Dermatopathologen essenziell.

B. Färbetechniken

Routine. Standardmäßig werden Hautbiopsien mit Hämatoxylin und Eosin (HE) gefärbt. Dabei färben sich die Epidermis und die Adnexstrukturen blau und die Dermis pink.

1. Spezialfärbungen. Biochemische Färbungen erleichtern die Identifizierung:

- Giemsa-Färbung: Mastzellen
- PAS-Färbung: Basalmembran, Pilzelemente
- Masson-Fontana (Versilberung): Melanin
- Orcein: elastische Fasern
- Van-Gieson: Kollagen, Muskel
- Gram-Färbung: Bakterien
- Ziehl-Neelsen-Färbung: säurefeste Stäbchen
- Kongorot-Färbung: Amyloid

2. Immunfärbungen. Sie ermöglichen die genaue Identifizierung von oberflächlichen oder intrazellulären Molekülen, die bestimmte Zellen charakterisieren. Beispiele sind:

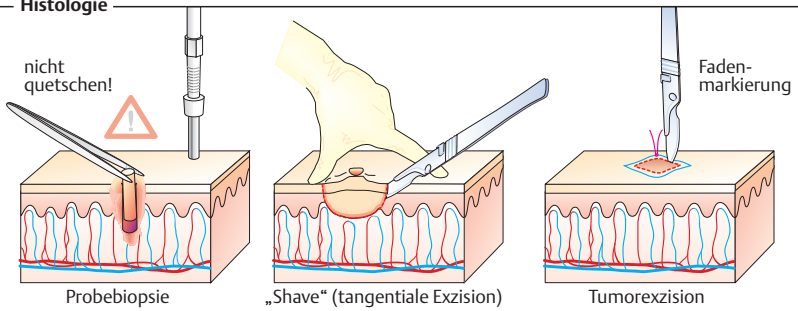
- Melan-A: Melanozyten
- S100: Melanozyten, Nerven, Langerhans-Zellen
- HMB45: Melanozyten
- sm Aktin: glatte Muskulatur, Perizyten
- CD1 a: Langerhans-Zellen
- CD3: T-Lymphozyten
- CD4: T-Helfer-Zellen
- CD8: zytotoxisch/Suppressor-T-Zellen
- CD20: B-Lymphozyten
- CD30: aktivierte T-Lymphozyten (Kap. 23.1)
- CD34: Endothelzellen, Dermatofibrosarcoma protuberans (Kap. 22.3)
- CD68: Makrophagen
- CD117: Mastzellen
- Ki-67: Proliferationsmarker
- Zytokeratin 20: Merkel-Zell-Karzinom

3. Immunfluoreszenzfärbungen. Wichtig in der Diagnostik blasenbildender Autoimmunerkrankungen (Kap. 14.11, 15.1).

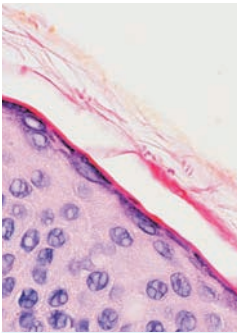
Merke Eine alte Pathologenweisheit sagt: „Spezialfärbungen zeigen, was man nicht erkannte – nur in einer anderen Farbe.“ Die allermeisten Diagnosen werden am HE-Schnitt gestellt – aber es gibt Situationen, in denen die Diagnose ohne Spezialfärbungen nicht gestellt werden kann.

Die klinische Verdachtsdiagnose stellt der Kliniker, über Spezialfärbungen sollte der Dermatopathologe entscheiden.

Histologie



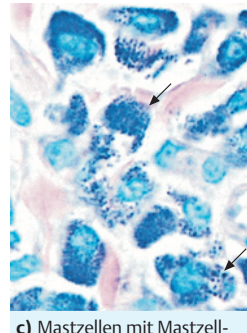
A. Biopsietechnik



a) Tinea
(HE-Färbung)

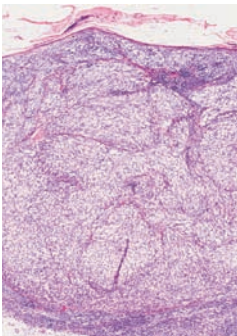


b) Tinea
(PAS-Färbung)

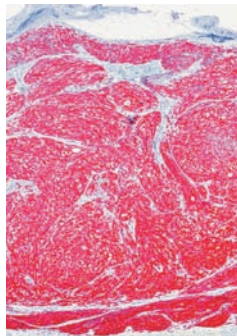


c) Mastzellen mit Mastzell-
granula (Pfeile;
Giemsa-Färbung)

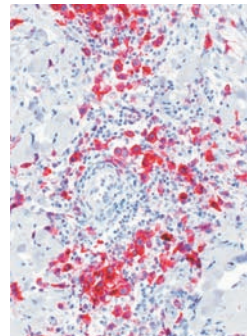
1. Spezialfärbungen



a) Malignes Melanom
(HE-Färbung)



b) Malignes Melanom
(Melan-A-Färbung)



c) Lymphomatoide Papulose
(CD30-Färbung)

2. Immunfärbungen

B. Färbetechniken

C. Histologische Veränderungen

Verschiedene pathologische Muster sind terminologisch exakt definiert. Die genaue Kenntnis dieser Terminologie vereinfacht das Verständnis der Dermatologie.

Reaktionsmuster:

- Hyperplasie: Verdickung der Epidermis aufgrund von Zellvermehrung.
- Akanthose: Verdickung des Stratum spinosum der Epidermis.
- Hyperkeratose: Verdickung des Stratum corneum.
- Epidermale Atrophie: Verdünnung der gesamten Epidermis bis auf 2–4 Zelllagen.
- Hypergranulose: Verdickung des Stratum granulosum (Lichen ruber planus).
- Parakeratose: Zellkerne im Stratum corneum.
- Dyskeratose: Einzelzellverhornung innerhalb der lebenden Epidermis (Morbus Darier).
- Apoptose: individueller Zelltod mit eosinophiler Zellschrumpfung (Lichen ruber planus, GvHD).
- Papillomatose: Ausziehung und Verbreiterung der Papillarkörper (Warzen, seborrhoische Keratose).
- Akantholyse: Verlust der interzellulären Haftung der Keratinozyten (Pemphigus, Morbus Hailey-Hailey, Herpesinfektionen).
- Vakuolisierung oder hydropische Degeneration der Basalzellschicht: Verwischung der Grenze zwischen Dermis und Epidermis (Lupus erythematoses).
- Spongiose: Epidermales Ödem mit Exozytose von Leukozyten.

Häufige, histologisch zu beobachtende Veränderungen der Dermis:

- Pigmentinkontinenz: Abtropfen von Melanin in die Dermis aufgrund von Entzündungsvorgängen an der dermoepidermalen Junktionszone. Aufnahme durch Makrophagen.
- Solare Elastose: Basophilie des Kollagens durch chronische Lichtbelastung.
- Fibrose: Zunahme der kollagenen Fasern.
- Atrophie: Verdünnung der Dermis.

D. Entzündungsmuster

Nach Ackerman sind folgende 9 unterschiedliche Reaktionsmuster der Haut für die differenzialdiagnostische Einordnung entzündlicher Veränderungen von Bedeutung:

- oberflächliche perivaskuläre Dermatitis,
- oberflächliche und tiefe perivaskuläre Dermatitis,
- Vaskulitis,

- granulomatoses oder diffuses Entzündungsmuster,
- intraepidermale vesikuläre oder pustulöse Dermatitis,
- subepidermale vesikuläre Dermatitis,
- follikuläre oder perifollikuläre Entzündung,
- fibrosierende Dermatitis,
- Pannikulitis – septal oder lobulär.

Jede diagnostische Kategorie kann weiter unterteilt werden. Bei einer oberflächlichen perivaskulären Dermatitis ist es wichtig, die prädominierende Entzündungszelle (Neutrophile oder Eosinophile) zu identifizieren. Ebenso sollte auf Veränderungen an der Basalmembran oder auf Zeichen einer Spongiose geachtet werden. Bei der Diagnostik blasenbildender Erkrankungen ist es entscheidend, ob sich die Blase innerhalb der Epidermis an der dermoepidermalen Grenzzone oder Junktionszone (subepidermal) oder dermal befindet. Ein eosinophiles Infiltrat ist für ein bullöses Pemphigoid typisch, während bei der Dermatitis herpetiformis Dühring Neutrophile dominieren.

E. Mikroskopierhinweise

Wichtige Hinweise:

- Einbeziehung der klinischen Information,
- Entscheidung, ob Tumor oder Entzündung,
- bei Tumor: Definition des Zelltyps, dann Entscheidung, ob maligne oder benigne.

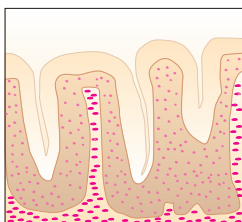
Benigne Tumoren. Sie sind symmetrisch aufgebaut, haben eine regelmäßige, sich vorschiebbende Begrenzung. Eine zentrale Nekrose oder ein entzündliches Infiltrat findet sich nicht.

Maligne Tumoren. Sie sind eher asymmetrisch und unregelmäßig begrenzt, können zentral nekrotisch sein, wenn die Blutversorgung unzureichend wird, und zeigen oft ein entzündliches Infiltrat aufgrund der Immunantwort auf den Tumor.

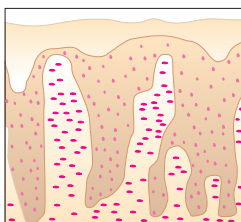
Entzündung. Besteht eine Entzündung, so erfolgt die Analyse des Entzündungsmusters, um die Diagnose einzuengen. Das Entzündungsmuster kann am besten bei einer niedrigen Vergrößerung bestimmt werden. Nicht auf eine höhere Vergrößerung wechseln, bevor das Entzündungsmuster definiert wurde.

Merke Mycosis fungoides und die Langerhans-Zell-Histiozytose sind die einzigen Tumoren mit einem entzündlichen Muster.

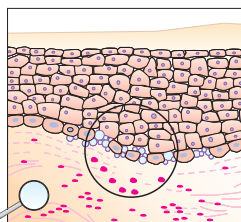
Histologie



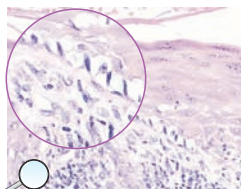
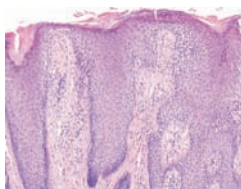
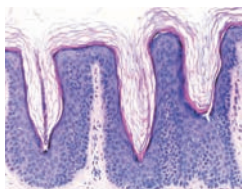
Papillomatose



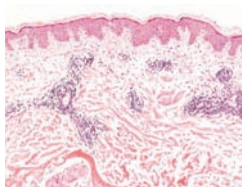
Hyperplasie



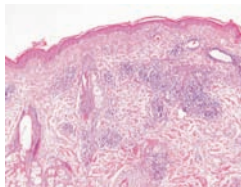
Vakuolisierung entlang der BMZ



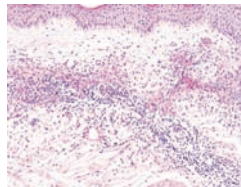
C. Histologische Veränderungen



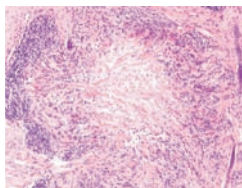
Superfiziell perivaskuläres Infiltrat



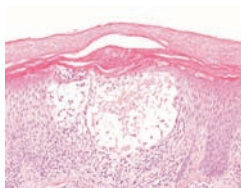
Superfiziell und tief perivaskuläres Infiltrat



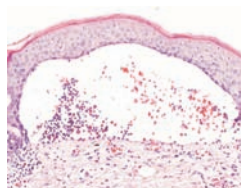
Vaskulitis



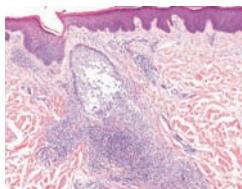
Granulomatöses Infiltrat



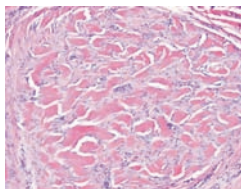
Intraepidermale vesikuläre Entzündung



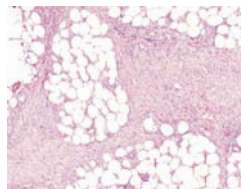
Subepidermal vesikuläre Entzündung



Follikulitis



Fibrosierende Entzündung



Septale Pannikulitis

D. Entzündungsmuster

7.3 Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie

A. Untersuchungstypen

Unterschieden werden 2 Typen der Immunfluoreszenzuntersuchung (IF-Untersuchung). Bei beiden benutzt man fluoreszenzmarkierte Antikörper, um Immunglobuline, Komplementfaktoren, Fibrin oder andere zelluläre Strukturen zu identifizieren.

1. Direkte Immunfluoreszenz (DIF). Markierung von biopsiertem Patientengewebe.

2. Indirekte Immunfluoreszenz (IIF). Inkubation von Kontrollgewebe (Affenösoophagus oder nach Inkubation mit Kochsalzlösung getrennte menschliche Haut) mit Patientenserum und Gegenfärbung durch Sekundärantikörper.

B. Technische Hinweise

- Meist Verwendung von periläsionaler Haut.
- Schockfrieren oder Spezialfixierung der Biopsien in Michel-Lösung.
- Sofortige Auswertung der verarbeiteten Biopsien, Fluoreszenz bleibt im Kühlschrank für 2–3 Tage stabil.

C. Anwendungsbeispiele

Die DIF hat die Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen revolutioniert (Kap. 14.11, 15.1), da erstmals eine klare Unterscheidung zwischen Pemphigus und bullösem Pemphigoid gelang.

- Pemphigus vulgaris zeigt IgG-Ablagerungen im Interzellularraum der Keratinozyten. Beim Pemphigus foliaceus finden sich diese Ablagerungen nur in den obersten Epidermisschichten. Der paraneoplastische Pemphigus weist sowohl interzelluläre Antikörper als auch Basalmembranantikörper auf.
- Beim Morbus Duhring finden sich granuläre IgA-Ablagerungen in den dermalen Papillen.
- Beim bullösen Pemphigoid finden sich Immunglobulin- und Komplementablagerungen an der Basalmembranzone (BMZ).
- Der systemische Lupus erythematodes (SLE) zeigt an der BMZ bandförmige Ablagerungen von C3 und Immunglobulinen auch in nichtläsionaler Haut (Lupusband-Test).
- Der kutane Lupus erythematodes (LE) zeigt an der BMZ Ablagerungen von C3 und Immunglobulinen nur in läsionaler Haut.

Die indirekte Immunfluoreszenz zeigt, wo sich Antikörper aus Patientenserum an gesunder Haut anlagern.

- Beim Pemphigus lagern sie sich interzellulär, beim bullösen Pemphigoid an der Basalmembran an.

- Antinukleäre Antikörper beim LE werden mittels IIF im Patientenserum nach Inkubation mit Hep-2-Zellen (Larynxkarzinom-Zelllinie) nachgewiesen (Kap. 17.5).

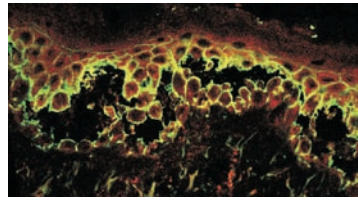
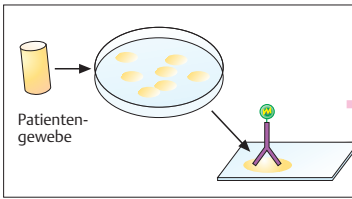
D. Weiterentwicklungen

- Kommerziell verfügbare ELISA-Nachweisverfahren für Desmoglein 1, 3, bullöses Pemphigoid-Antigen 180 kd und 230 kd haben die Diagnostik bullöser Erkrankungen neu standardisiert.
- Bei der Salt-Split-Technik wird menschliche Normalhaut verwendet, die nach Inkubation in 1 M NaCl-Lösung in der Lamina lucida separiert wurde. Inkubation mit Antikörpern vom bullösen Pemphigoidtyp führt zu einer Markierung oberhalb des Spaltes, während sich bei der Epidermolysis bullosa acquisita Anfärbungen unterhalb der Blasenlinie zeigen.
- Beim Antigenmapping werden konsekutive Kryoschnitte mit einer Serie von Antikörpern markiert, die nacheinander unterschiedliche Epitope der Lamina lucida in der oberen BMZ bis hinunter zu den Verankerungsfibrillen der oberen papillären Dermis binden. Dies erlaubt die genaue Lokalisation der Blasenbildung.

E. Elektronenmikroskopie

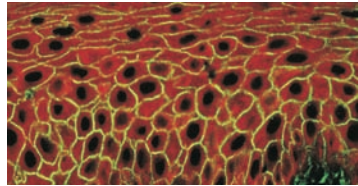
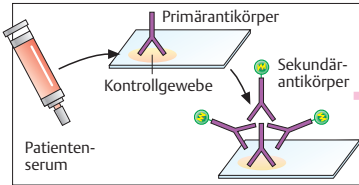
Die Elektronenmikroskopie erlaubt durch Auflösung feinsten Strukturen die Zuordnung bestimmter Zellen und Viren. Der elektronenmikroskopische Nachweis von Birbeck-Granula im Zytoplasma histiozytärer Zellen ist wichtig bei der Diagnostik der Langerhans-Zell-Histiozytose. In der viralen Erregerdiagnostik ist die Negativkontrastierung das immer noch schnellste Nachweisverfahren bei Verdacht auf Infektionen mit Herpes-simplex- oder Varizella-Zoster-Virus. Auch bei Erkrankungen, die durch Para- oder Orthopoxviren ausgelöst werden, wie der Orf, ist der direkte Erregernachweis möglich. Eine ultrastrukturelle Lokalisation von Antigenstrukturen ermöglicht die Immunelektronenmikroskopie. Diese aufwendige Untersuchungstechnik ist für die Routinediagnostik nicht geeignet, aber wesentlich für wissenschaftliche Fragestellungen.

Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie



Pemphigus vulgaris

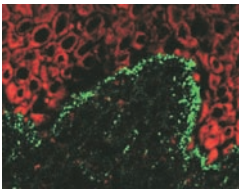
1. Direkte Immunfluoreszenz



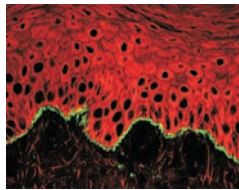
Pemphigus vulgaris

2. Indirekte Immunfluoreszenz

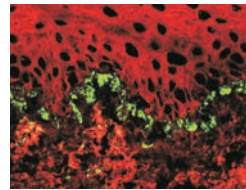
A. Untersuchungstypen



Morbus Duhring

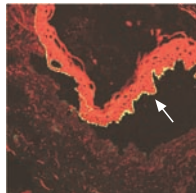
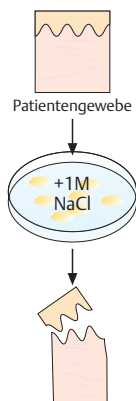


Bullöses Pemphigoid

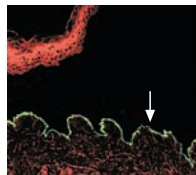


Lupus erythematoses
mit Lupusband

C. Anwendungsbeispiele



Bullöses Pemphigoid

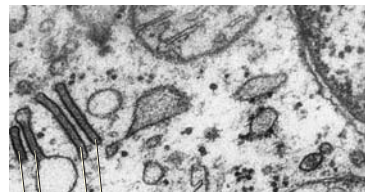


Epidermolysis bullosa
acquisita

D. Weiterentwicklungen



Herpesviren in der Negativkontrastierung



Birbeck-Granula im Zytoplasma

E. Elektronenmikroskopie

7.4 Mykologie und Bakteriologie

A. Mykologische Diagnostik

1. Dermatophyten-diagnostik. Zur Materialgewinnung werden nach Desinfektion Hautschuppen und Pustelinhalt mit einem sterilen Skalpell (bzw. mittels einer Feile Nagelspäne vom Nagel) gewonnen. Das Untersuchungsmaterial wird mit 15%iger Kalilauge auf einem Glasobjektträger nach Pilzfäden mikroskopiert und erlaubt die Aussage eines Pilznachweises, aber keine Artbestimmung. Für die Kultur werden Nährböden wie Sabouraud-Glukose-Agar verwendet, die bei 25 °C bis zu 6 Wochen inkubiert werden. Die mikroskopische Beurteilung der Kultur erlaubt die Artbestimmung. Die Untersuchung der Haut mit dem Wood-Licht kann bei Infektion durch *Trichophyton schoenleinii* und *Microsporum* spp. zu einer grünen Fluoreszenz führen.

2. Hefendiagnostik. Die Anzucht von *Candida* spp. gelingt bei 37 °C über 3 Tage. Die Art-diagnose gewachsener Hefekolonien erfolgt entweder mittels Keimschlauchtests (Sofort-identifikation von *Candida albicans*) oder durch Subkultur auf Reisagar. Die Identifizierung anderer Hefepilze ist morphologisch und durch biochemische Leistungen der Pilze (Assimilation, Fermentation) möglich. Zum Nachweis von *Malassezia* spp. genügt ein Nativpräparat mit der typischen Anordnung von kugelförmigen Hefen und kurzen Hyphen (Spaghetti-and-Meat-Balls). Eine kulturelle Anzucht ist auf olivenölhaltigen Nährmedien möglich.

B. Bakteriologische Diagnostik

1. Direktnachweis. Der direkte mikroskopische Nachweis von Bakterien der Haut und Schleimhaut erfolgt mittels Abstrich und Biopsiematerial. Im Regelfall wird aber das Untersuchungsmaterial nach Färbung auf einem Objektträger untersucht. Die Gram-Färbung beruht auf der Verwendung eines basischen Anilinfarbstoffs, z. B. Gentianaviolett oder Kristallviolett, der nicht nur eine Identifikation, sondern auch eine Klassifikation der Erreger erlaubt. Grampositive Bakterien besitzen eine dickere peptidoglykanhaltige Zellwand als gramnegative Organismen und entfärben sich deshalb nicht. Ziehl-Neelsen- und Fite-Färbung sind zum Nachweis von Mykobakterien geeignet, während mit Warthin-Starry- und Dieterle-Färbung Spirochäten identifiziert werden können.

Neuere Methoden zur direkten Erregeridentifizierung umfassen die direkte Immunfluoreszenz und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Bei Verdacht auf Frühsyphilis benutzt man ungefärbtes Exsudat (Reizserum) einer

verdächtigen Läsion, das im Dunkelfeld auf Spirochäten mikroskopiert wird.

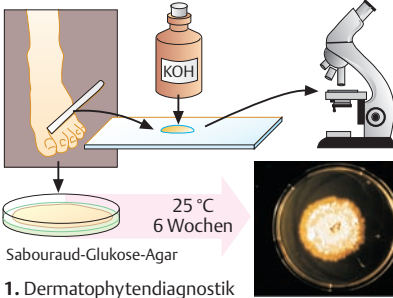
2. Kulturelle Methoden. Die richtige Materialgewinnung ist für eine erfolgreiche Kultivierung von besonderer Bedeutung. Für die Materialentnahme an der Haut sind intakte Blasen besonders geeignet.

Die Kultivierung von Gewebeflüssigkeit aus Erosionen oder Ulzera beinhaltet das Risiko der Überwucherung von kontaminierenden Organismen ohne pathogene Bedeutung. Für die Entnahme aus entzündlichen Knoten oder Abszessen kann Material aspiriert werden. Oft führt aber die Kultivierung von Gewebe aus einer Biopsie zu besseren Ergebnissen.

3. Serologische Methoden. Die meisten Bakterien induzieren eine Immunantwort und ermöglichen damit serologische Untersuchungen. Die serologisch fassbare Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Erreger lässt aber manchmal keine Aussage über die Behandlungsbedürftigkeit zu, sodass mehrfache Bestimmungen im zeitlichen Verlauf zum Nachweis eines steigenden Antikörper-Titerverlaufs notwendig sein können. Serologische Studien haben deshalb oft eher epidemiologische als klinische Bedeutung.

4. Molekularbiologische Methoden. In den letzten Jahren konnten durch den Einsatz moderner molekularbiologischer Methoden wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) deutliche Fortschritte in der Erregerdiagnostik gemacht werden. Durch gelelektrophoretische Spezialverfahren können auch Subtypen von Erregern wie *Borrelia burgdorferi* unterschieden werden. Kritisch müssen aber bei jedem positiven Nachweis die klinische Relevanz und die therapeutische Konsequenz gesehen werden.

Mykologie und Bakteriologie

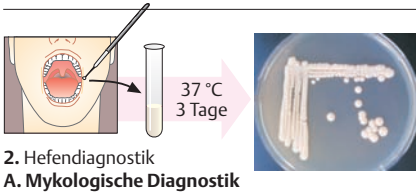


Info/Aussage

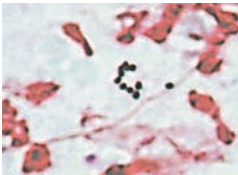
Nativpräparat
positiv

Pilznachweis

Im mikrosko-
pischen Präparat
der Kultur nur Mak-
rokonidien und
Chlamydosporen
→ Epidermophyton
floccosum

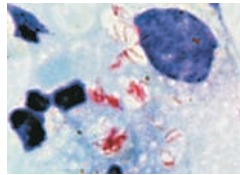


Im mikrosko-
pischen Präparat
der Reisagar-Kultur
Chlamydosporen
von Candida
albicans



Gram-Färbung von Kokken

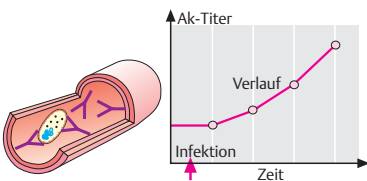
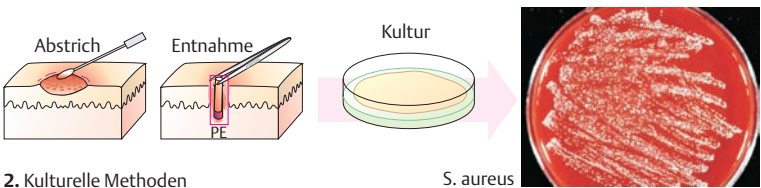
1. Direktnachweis



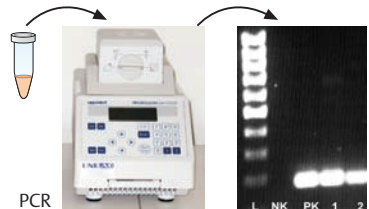
Ziehl-Neelsen-Färbung
säurefester Stäbchen



Dunkelfeld-Mikroskopie von
Borrelia burgdorferi in der Kultur



B. Bakteriologische Diagnostik



8.1 Allergietests allgemein

Bei Verdacht auf eine durch Allergie vermittelte Erkrankung können verschiedene Verfahren zur Ermittlung der Auslöser verwendet werden. Hauttestungen zeigen ebenso wie die In-vitro-Analyse von Sekreten und Körperflüssigkeiten (v.a. Blut) eine Sensibilisierung an. Ob die gefundenen Sensibilisierungen von klinischer Relevanz sind, d. h., ob eine krankmachende Überempfindlichkeit („Allergie“) bei Kontakt mit dem verdächtigen Allergen auftritt, kann nur bei klarer Anamnese oder im Provokationstest beurteilt werden.

A. Voraussetzungen für Allergietests

Testfähigkeit. Patienten müssen *testfähig* sein. Dazu gehören:

- die Testzustimmung, nachdem das Vorgehen erklärt und vom Betroffenen verstanden wurde,
- die Mitarbeit (Compliance) des Patienten.

Auswahl des Testareals. In Hautarealen mit einer unspezifisch überschießenden Reagibilität, so im Bereich von Ekzemen (Kap. 14) oder bei Urticaria factitia (Kap. 17.1) kann nicht getestet werden.

Kontraindikationen. Kontraindikationen für Allergietests sind:

- Schwangerschaft, Babyalter,
- schwere Allgemeinerkrankungen,
- Einnahme immunsuppressiver Medikamente (Glukokortikoide),
- Einnahme testverfälschender Medikamente (Betablocker, ACE-Hemmer, Antihistaminika),
- bestehendes Risiko einer nicht beherrschbaren Allgemeinreaktion,
- testverfälschende aktuelle allergische Erkrankungen,
- Infekt am Testorgan.

Intrakutantests sind auch bei Einnahme von Inhibitoren der adrenergen Reaktion meist kontraindiziert.

Testmaterialien (1.). Die Testmaterialien müssen eine standardisierte Zusammensetzung und Allergenmenge enthalten. Selbst hergestellte Testansätze:

- dürfen nicht irritativ-toxisch wirken,
- dürfen kein Infektionsrisiko bergen,
- benötigen Vergleichstestungen an Kontrollpersonen.

Testmethodik (1.). Auch die Testmethodik ist standardisiert: Der Pricktest umfasst u. a.:

- die bevorzugte Testung an der Unterarminnenseite,
- das Einhalten genügend großer Abstände zwischen den Testpunkten (ca. 2 cm),
- die Zeitabstände zur Testablesung (20 min),
- ein Bewertungsschema.

Die Testdokumentation erfolgt mittels Ablebschemata für die Ausprägung von Quaddel und Erythem oder funktioneller Beurteilung am Testorgan.

Komplikationen. Haut- und Provokationstests zur Abklärung von Soforttypallergien können selten schwere Allgemeinreaktionen auslösen – über Asthmaattacken bis zur Anaphylaxie. Die Ausprägung der Krankheit und der allergischen Reaktion beim Test gibt Hinweise auf die Reaktionsbereitschaft des Patienten.

Durchführung. Generell dürfen Haut- und Provokationstests nur von geschultem Personal bei griffbereiter Notfallausrüstung (2.) durchgeführt werden. Ist die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion gegeben, so bei Verdacht auf eine Allergie gegen Hymenopterenngifte, sind notwendig:

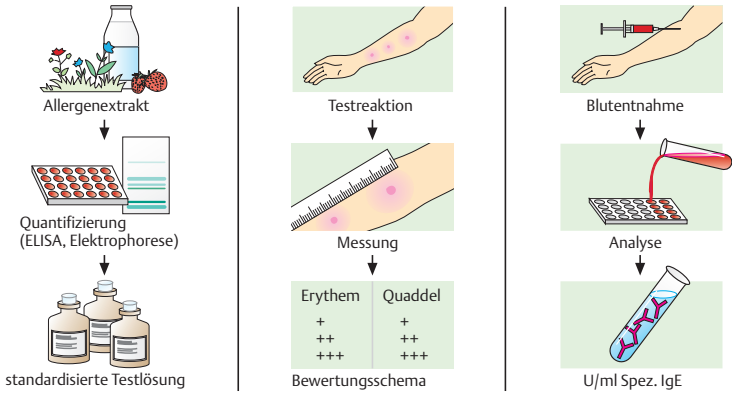
- ein peripherer venöser Zugang,
- eine längere Überwachung oder
- evtl. die Testung unter stationären Bedingungen.

Fehlermöglichkeiten. Psychovegetative Einflüsse können Testergebnisse verfälschen; daher wird in aller Regel eine plazebokontrollierte Testung durchgeführt.

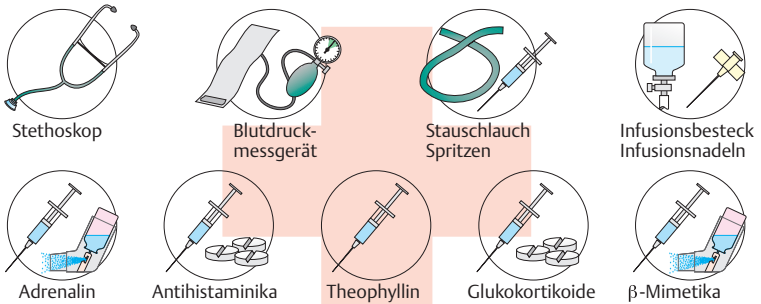
B. Einflussfaktoren

Medikamente, z. B. Glukokortikoide, Antihistaminika oder Psychopharmaka, können die Reagibilität im Test einschränken, andere können sie erhöhen (z. B. Betablocker). Ist der *Beobachtungszeitraum* zwischen Erkrankung und Test zu kurz, kann eine Erschöpfung der Immunantworten vorliegen. Überschießende Typ-I-Reaktionen im Rahmen von Tests können u. a. bei Zustand nach Boosterung, bei Infekten, unter Anstrengung, bei *Urticaria factitia* oder *Mastozytose* auftreten.

Allergietests allgemein

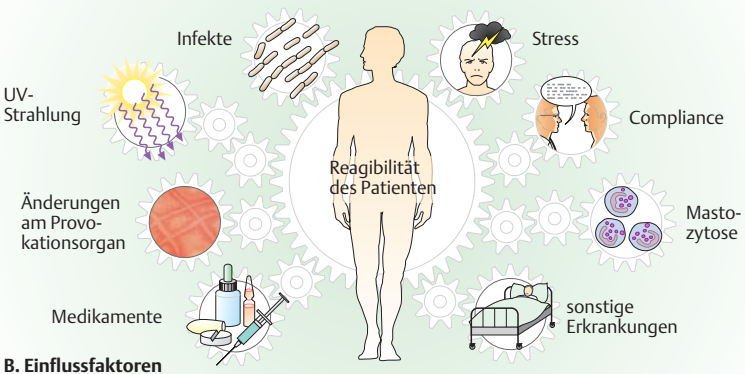


1. Standardisierte Materialien und Methoden



2. Notfallausrüstung

A. Voraussetzungen für Allergietests



B. Einflussfaktoren

8.2 Physikalische Testung

Ein blindes, breites Screening ist in der allergologischen Diagnostik nie angezeigt. Anhand

- der allgemeinen Anamnese,
- der spezifischen Anamnese,
- der klinischen Ausprägung von Überempfindlichkeitsreaktionen

können die möglichen Allergene weitgehend eingegrenzt werden. Dies erlaubt eine gezielte Entscheidung über das weitere Vorgehen:

- sinnvolle Hauttests,
- ergänzende In-vitro-Verfahren,
- Provokationstests zur Relevanzprüfung.

A. Wahl der Testmethoden

Hauttests. Bei Soforttypallergien stehen der Reibetest, der Pricktest, der Scratchtest und der Intrakutantest zur Verfügung (Kap. 8.3). Ekzemreaktionen (V.a. Kontaktallergie) werden im Epikutantest untersucht (Kap. 8.4).

In-vitro-Diagnostik. Sie ist indiziert:

- bei unklarer Sensibilisierung oder
- wenn Haut- sowie Provokationstests nicht bzw. eingeschränkt möglich sind (Schwangerschaft, Kindesalter, manifeste allergische Erkrankung, Medikamenteneinnahme).

Provokationstests. Die klinische Relevanz von Anamnese und Antikörpermustern wird im Provokationstest geprüft. Unter bestimmten Bedingungen müssen außerdem spezielle Verfahren einbezogen werden, z. B.:

- arbeitsplatzbezogene *inhalative Provokationstests* durch Simulation berufstypischer Arbeitsabläufe,
- *orale Provokationstests* in Kombination mit körperlicher Anstrengung.

Bei Hyposensibilisierung mit Bienen- oder Wespengift werden zur Erfolgskontrolle *Stichprovokationen* durchgeführt. Eine stationäre Testung ist i. d. R. erforderlich:

- zur Abklärung schwerer Reaktionen (Anaphylaxie, Asthmaanfall),
- bei längeren Beobachtungszeiten zur Erfassung von Spätreaktionen,
- zur Schaffung besonderer Testumstände wie Einhaltung einer strikt additivfreien Vorabdiät.

B. Physikalische Urtikaria

Bei etwa 10–20% der Patienten mit Urtikaria (Kap. 17.1) ist diese durch physikalische Reize auslösbar.

1. Dermographismus. Der Dermographismus wird am oberen Rücken getestet, indem man mit einem stumpfen Spatel über die Haut reibt.

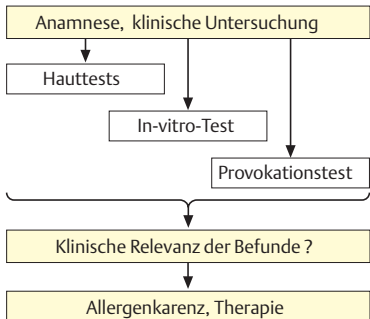
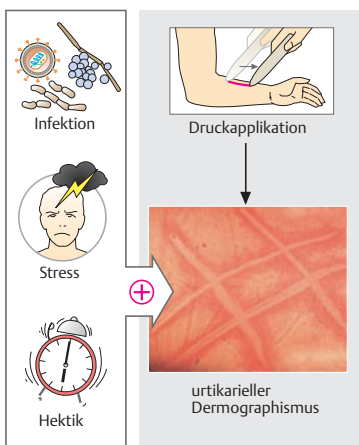
- Als normale Reaktion entsteht innerhalb von Minuten ein Erythem im Kontaktbereich, *roter Dermographismus*.
- Ein *urtikarieller Dermographismus* liegt vor, wenn sich anstelle des Erythems eine Urtikaria entwickelt. Dies wird auch als *Urticaria factitia* bezeichnet.
- Beim *weißen Dermographismus* erfolgt eine überschießende Vasokonstriktion, so bei Atopikern, insbesondere bei atopischem Ekzem (Kap. 14.4).

2. Drucktest. Zur Diagnose einer *Druckurtikaria* dienen verschiedene Varianten des Drucktests: Ein etwa 10 cm breiter Gürtel mit 2 Gewichten (zusammen 10 kg) wird 10–20 min über die Schulter gehängt. Alternativ drückt ein Metallzylinder (5 cm Durchmesser) für 10–20 min auf die Oberschenkelvorderseite. Nach 20 min und nach 2–4 h wird untersucht, ob eine Quaddel auftritt.

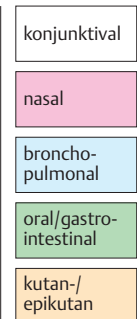
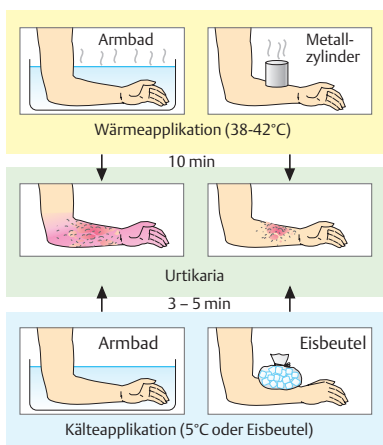
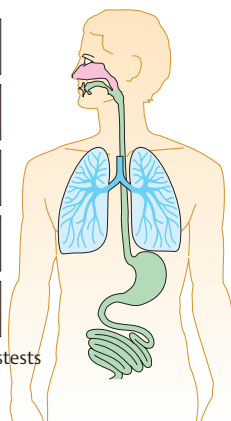
3. Wärme-/Kältetestung. Im Wärmetest wird die Haut für 3–10 min durch ein Armbad oder durch Applikation eines Metallzylinders auf 38–42 °C erwärmt. Als positiver Test gelten innerhalb von 10 min entstehende Quaddeln, eine Spätkontrolle erfolgt nach 2 h.

Zur Kältetestung dienen entweder ein 10-minütiges kaltes Armbad (5 °C) oder Wasser mit Eiswürfeln in einem Glas, das für 3–10 min auf den Unterarm gehalten wird. Als positive Reaktion gelten Quaddeln oder ein Angioödem (Kap. 17.1) nach Wiedererwärmung.

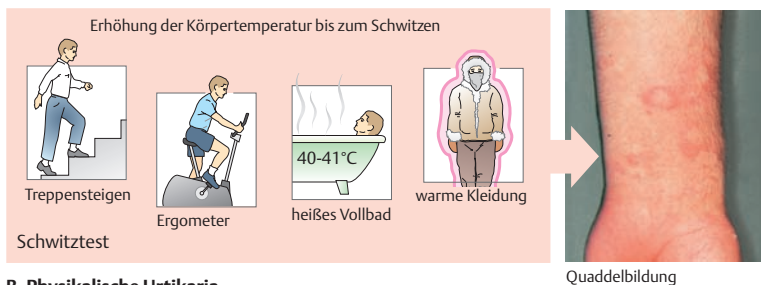
4. Schwitztest. Zur Diagnosesicherung einer *cholinergen Urtikaria* erfolgt der Schwitztest. Durch ein heißes Vollbad (40–41 °C, 10 min) oder körperliche Belastung in warmer Kleidung treten dann meist stecknadelkopfgroße, oft beerartig aggregierte Quaddeln auf.

Physikalische Testung**1. Diagnostikkomponenten****A. Wahl der Testmethoden**

Prüfung des Dermographismus

**2. Provokationstests**

Wärme/Kältetest

**B. Physikalische Urtikaria**

8.3 Hauttestungen I

A. Hauttestungen

1. Reibetest. In der klinischen Routine zur Abklärung von Soforttypallergien stehen der Pricktest, der Intrakutantest und dessen Variante, der Tuberkulintest, im Vordergrund. Getestet wird durch kreisförmiges Einreiben auf der Unterarminnenseite mit Tierhaaren, Pflanzen, Nahrungs-, Arznei-, Pflegemitteln, Natur-latexmaterialien. Eine Negativkontrolle und ein Vergleich mit wenigstens 10 Kontrollpersonen sind erforderlich.

2. Scratchtest. Die Haut der Unterarminnenseite wird über 1 cm ohne Blutung angeritzt und die Testsubstanzen nativ oder zermörsert, in 0,9%iger NaCl-Lösung aufgelöst, aufgetragen. Negativ- (0,9%-NaCl-Lösung) und Positivkontrolle (Histaminlösung) sowie Kontrollpersonen sind erforderlich.

3. Pricktest. Häufigster Test zur Abklärung von Soforttypreaktionen. Man trägt an der Unterarminnenseite Tropfen von standardisierten Allergenlösungen auf und sticht durch diese mit Pricktestlanzetten 1 mm oberflächlich in die Haut, ohne eine Blutung zu provozieren. Standardisierte Allergenextraktlösungen stehen für die meisten bei allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma relevanten Allergene zur Verfügung. Als Kontrollen dienen 0,9%ige NaCl- und Histaminlösung.

4. Intrakutantest. Zur Bestimmung der Reaktionsschwelle (z. B. bei Hymenopterengift) oder zur Untersuchung von zellulär vermittelten Spätreaktionen werden 0,02–0,05 ml einer standardisierten Allergenverdünnung mit einer Tuberkulinspritze intrakutan an der Unterarminnenseite appliziert. Die Injektion führt volumenbedingt zu einer 2–3 mm großen Quaddel. Kontrollen sind 0,9%ige NaCl- und Histaminlösung. Im Vergleich zu Pricklösungen werden stärker verdünnte Lösungen (1 : 100 bis 1 : 10) appliziert; irritative Reaktionen treten z. B. bei Schimmelpilzextrakten auf. Deshalb ist zur Interpretation Erfahrung erforderlich. Bei Typ-I-Sensibilisierung werden Erythem und Quaddel nach 20 min sowie bei verzögert aufgetretenen Beschwerden auch nach 6 h und nach 24–48 h abgelesen. Als positiv gelten Quaddeln mit Umgebungserythem und Pseudopodien. Bei Verdacht auf Typ-IV-Reaktion erfolgt die Ablesung nach 2–4 d.

B. Tuberkulintest

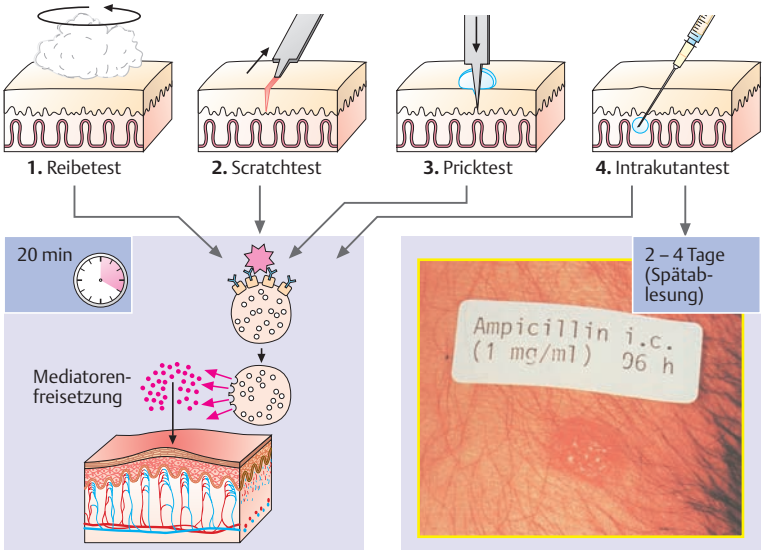
Mit diesem Testverfahren untersucht man, ob eine Typ-IV-Sensibilisierung provozierbar ist. Historisch wird sie auch Reaktion vom Tuberkulintyp genannt.

1. Indikation. Der Test soll nachweisen, ob eine Typ-IV-Sensibilisierung gegen das zu testende Antigen stattgefunden hat, sei es durch Exposition, Infektion oder Impfung. Eine Aussage über den Zeitpunkt dieses Kontakts ist mit dem Test nicht möglich.

2. Durchführung und Beurteilung. Als Standard für kommerziell hergestellte Tuberkuline gilt Purified-Protein-derivative-Standard (PPD-S). Die Tuberkulintestung kann als *Multipunkturtest* (Tine-Test) oder als *Intrakutantest* mit verschiedenen Verdünnungen vorgenommen werden. Mit dem Multipunkturstempel appliziert man an der Unterarminnenseite gereinigtes Tuberkulin oder PPD intrakutan. Um überschießende Reaktionen bei starker Reaktionslage zu vermeiden, wird die Reizschwelle bei Exponierten/Erkrankten mit einer Testdosis von 0,01 TE aufwärts titriert. Ansonsten führt man die Tuberkulintestung nach Mendel-Mantoux mit 10 TE durch. Der Test kann bei angeborenem oder erworbenem Immundefekt (z. B. HIV-Infektion), Sarkoidose oder Minderung der zellulären Immunität, unter Immunsuppression (stärkere UV-Lichtexposition, Glukokortikoidtherapie), bei Infekten wie Masern, Röteln oder direkt nach Impfungen falsch negativ ausfallen.

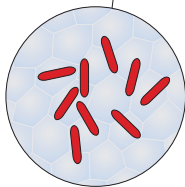
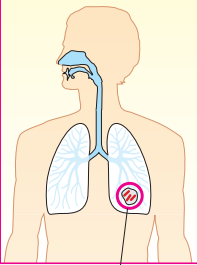
Beurteilung: Bei positiver Reaktion vom Spättyp entsteht am Testort nach 48–72 h eine entzündlich erythematöse Papel. Bei der i. c. Testung unbelasteter Personen mit 10 TE gilt eine Induration ab 10 mm als positiv.

Hauttestungen I



A. Hauttestungen

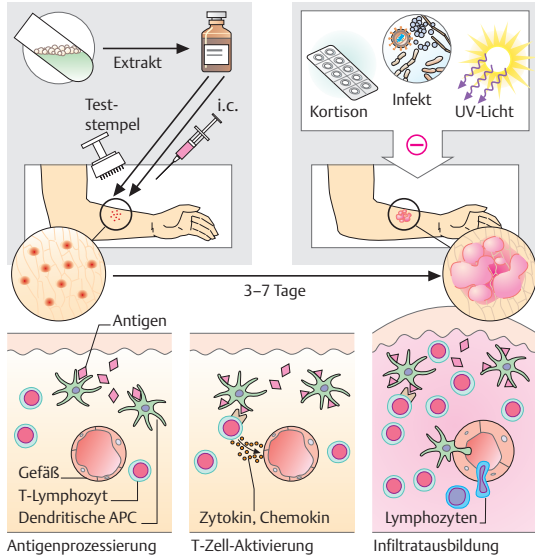
Exposition, Erstinfekt?



mikroskopisches Bild

1. Indikation

B. Tuberkulintest



2. Durchführung und Beurteilung

8.4 Hauttestungen II

A. Epikutantestung

Mit dem Epikutantest (Patchtest) wird standardisiert geprüft, ob sich eine allergische Kontaktdermatitis am Patientenrücken durch Substanzen auslösen lässt, gegen die potenziell eine Sensibilisierung bestehen kann. Indikation ist der Verdacht auf eine allergische Ekzemreaktion (Typ IV; Kap. 5.11).

1. Durchführung. Die Testsubstanzen werden in kleinen Aluminiumkammern (Finn Chambers) am Rücken mit Pflaster fixiert und für 48 h auf der Haut belassen. Nach Pflasterabnahme werden die Reaktionen sofort (Tag 2), am Tag 3 und gelegentlich am Tag 4 und 7 abgelesen. Die Ekzemreaktionen werden als 0 bis ++++ oder als toxisch-irritativ (IR) bewertet. Während der gesamten Ablesephase sollte der Testbereich trocken bleiben.

2. Reagibilität. Zur Testverfälschung führen:

- aktuelle Ekzemherde,
- Pflasterreizung,
- überschießende Reagibilität bei unerschwelligem, nicht sichtbarem Ekzem („angry back“),
- Immunsuppression durch Medikamente oder vorausgegangene UV-Bestrahlung.

Treten zahlreiche Testreaktionen auf (≥ 5 nicht verwandte Substanzen) besteht der Verdacht auf ein Angry-Back-Syndrom. Hier ist eine fraktionierte Nachtestung erforderlich. Bei fehlender Testreaktion trotz wegweisender Klinik sind eine Testwiederholung oder ein kontrollierter „Gebrauchstest“ sinnvoll. Beim Gebrauchstest wird die verdächtige Substanz mehrtäglich auf der Unterarminnenseite aufgetragen und auf die Induktion eines Ekzems beurteilt.

B. Testsubstanzen

Die Testsubstanzen stehen größtenteils als kommerziell erhältliche Standardzubereitung in Vaseline (1.) oder in wässriger Lösung zur Verfügung. Die europaweit fast identische Standard-Epikutantestreihe umfasst häufige Kontaktallergene, z. B.:

- Metalle wie Nickel, Kobalt-, Chromsalze,
- Hilfsstoffe der Gummierstellung wie Thioharnstoffe, Mercaptoverbindungen,
- den Farbstoff Para-Phenyldiamin,
- Duft- und Aromastoffe,
- Inhaltsstoffe von Externa (Salben, Cremes, Tinkturen), z. B. Wollwachsalkohole, Parabene, Neomycin und Benzocain.

Die Auswahl der Testsubstanzen hängt auch vom Ekzemverteilungsmuster (2.) ab, z. B.:

- periorbital – Bestandteile von Kosmetika, Ophthalmika, übertragene Nagellackkomponenten,
- Hände – Pflegemittel, Handschuhkomponenten, Berufsstoffe, Schmuck.

Neben der Standardtestreihe stehen für Risikogruppen auch spezielle Testserien zur Verfügung. Sie umfassen u. a. Konservierungsstoffe, Gummiadditiva, Kunststoffe und Metalle. *Nichtstandardisierte* Testsubstanzen dürfen nur in nicht irritativ-toxischer Konzentration und zeitgleich mit Vergleichstestungen an Kontrollpersonen geprüft werden. Ihre Evaluierung ist problematisch.

C. Sondersituationen und Testmodifikationen

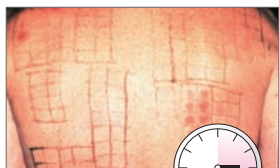
Auslöser einer *Kontakturtikaria* mit Übergang in Ekzemreaktionen können durch Epikutantestablesung nach 30 min und 1 h geprüft werden. Zu ihnen gehören Naturlatexproteine, Eiweiße aus meist rohem Gemüse; Backhilfsmittel.

1. Atopie-Patchtest. In wässriger oder Vaselinezubereitung werden Soforttyp-Aeroallergene epikutant getestet. Dies scheint besonders bei Ekzem durch Kontakt mit Bestandteilen von Hausstaubmilben, Pollen oder Tierhaaren zu gelten. Bei starker Sensibilisierung kann (wie bei klassischer Kontaktallergie) das Ekzem nach Allergenexposition reaktiv aufflammen.

2. Photo-Patchtest. Vermutet man eine Photokontaktallergie, so werden die Testsubstanzen in doppelter Reihe aufgebracht. Eine Reihe deckt man bereits nach 24 h auf und bestrahlt sie mit UVA-Strahlung (5 oder 10 J/cm²). Sonst wird wie bei der Standard-Epikutantestung verfahren.

3. Fixe Arzneireaktion. Hier erfolgt die Testung im vormaligen Krankheitsherd.

Hauttestungen II



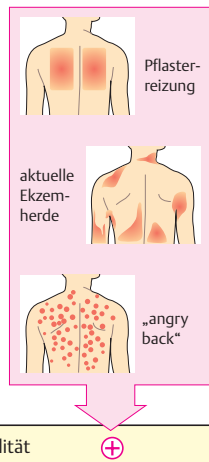
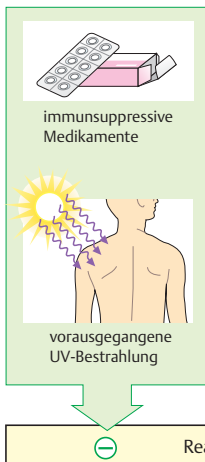
Testablesung

- nach 48 h
- nach 72 h
- nach 7 d



Bewertung

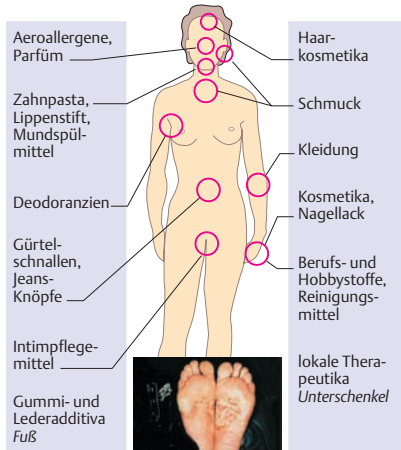
o	negativ
(+)	nur Erythem
+	Erythem und Infiltrat
++	Erythem und Papeln
+++	Erythem, Papeln, Bläschen
++++	Erythem, Blasen, Erosion
IR	irritativ, scharf begrenzte Rötung, Decrescendo



A. Epikutantestung

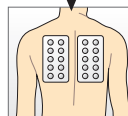
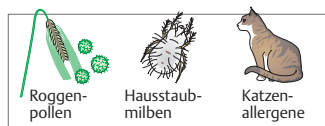
Substanz	Reaktionsfrequenz	Testvehikel	Konzentration
Nickelsulfat	12,9 %	Vaseline	5 %
Duftstoffmix	10,5 %		8 %
Perubalsam	7,3 %		25 %
P-Phenylendiamin	4,5 %		1 %

1. Kontaktallergen-Hitliste



2. Typische Allergieauslöser

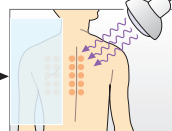
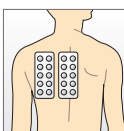
B. Testsubstanzen



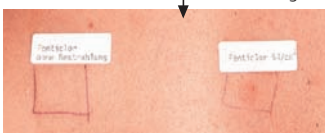
Rückentest



1. Atopie-Patchtest



UV-Bestrahlung



2. Photo-Patchtest

C. Sondersituationen und Testmodifikationen

9.1 Dermatoskopie

Als wichtige diagnostische bildgebende Verfahren in der Dermatologie haben sich die Dermatoskopie und die Sonografie etabliert. Sie ermöglichen beide die nicht invasive Untersuchung am Patienten „in vivo“ (ohne Operation, Anästhesie, Strahlenbelastung).

A. Dermatoskopie, Auflichtmikroskopie

■ Aufbau und Durchführung

Die Dermatoskopie hilft bei der diagnostischen Einordnung primär von Tumoren und bei der Beurteilung von deren Dignität.

Hierzu wird ein Dermatoskop, bestehend aus einem Linsensystem, einer Beleuchtung und einer Halterung, direkt auf die Haut aufgesetzt. Um die Lichtbrechung an der Grenze zwischen Haut und Luft zu minimieren, wird Öl oder Desinfektionsspray als Kopplungsmedium verwendet. Das so erhaltene Bild bietet eine 10–16-fache Vergrößerung und stellt ein 2-dimensionales Summationsbild der Farb- und Strukturmerkmale der Epidermis und der oberen Dermis dar.

Am häufigsten wird die Auflichtmikroskopie zur Beurteilung von pigmentierten Tumoren benutzt. Präoperativ verbessert die Dermatroskopie die Diagnostik. Insbesondere interessieren 2 Aspekte: die diagnostische Zuordnung des Tumors zu einer zellulären Entität (z.B. melanozytär versus nicht melanozytär) und die Dignität, insbesondere Nävus versus initiales Melanom. Geübte erreichen eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 79%.

Differenzierungsalgorithmus. Die Untersuchung beginnt meist mit der Frage: melanozytär oder nicht melanozytär?

1. Sieht man
 - Pigmentnetz oder
 - aggregierte Schollen oder
 - verzweigte Streifen,
 spricht dies für einen melanozytären Tumor. Bei jedem melanozytären Tumor muss die Dignität beurteilt werden.

Einordnung nicht melanozytärer Tumoren. Diese erfolgt anhand eines Algorithmus, nach dem bestimmte Strukturen diagnostisch hinweisend sind. Obwohl melanozytären Ursprungs, ist als Ausnahme auch der blaue Nävus Bestandteil des Algorithmus.

2. Beim blauen Nävus findet sich ein homogenes Stahlgraublau. Dies entsteht dadurch, dass das Pigment so tief in der Haut liegt, dass nicht alle Farbtöne des sonst braunen Pigments reflektieren.

3. Typische dermatoskopische Kriterien für eine Verruca seborrhoeica sind Hornpseudozysten und pseudofollikuläre Öffnungen. Außer-

dem finden sich meist Strukturen, die Gyri und Sulci der Hirnoberfläche oder einem Fingerabdruckmuster ähneln. Typisch ist auch eine Randbegrenzung wie bei einem „Marmeladenkleecks“ oder ein wie „von Motten angegrissener Randsaum“.

Cave Im Gesicht kann die plane Verruca seborrhoeica kaum von einer Lentigo maligna zu unterscheiden sein, da sich das Pigment hier perifollikulär anordnet!

4. Rote, blau-rote oder rot-schwarze, scharf begrenzte Lakunen sind für die Diagnose eines – oftmals thrombosierten – Angioms wegweisend.

5. Für das Basalzellkarzinom typisch sind Strukturen, die wie ein Ahorn- oder Gingkoblatt imponieren, sowie geästartig aufgezweigte (arborisierende) Gefäße. Auch können Globuli, ein Radspeichenmuster, eine Ulzeration und ein „schmutzig-braun-grauer“ Farbton auf ein Basalzellkarzinom hinweisen.

Cave Lässt sich keines der unter Schritt 1–5 genannten Strukturmerkmale finden, muss an einen ungewöhnlichen melanozytären Tumor, wie ein amelanotisches Melanom, gedacht werden.

Melanozytäre Dignitätsbeurteilung.

Um die Dignität eines melanozytären Tumors einzuschätzen, gibt es verschiedene Methoden. Die 4 gebräuchlichsten sind:

- ABCD-Regel der Dermatoskopie,
- modifizierte Musteranalyse,
- Bewertungsmethode nach Menzies,
- 7-Punkte-Checkliste.

Exemplarisch soll die ABCD-Regel erklärt werden: Sie beruht auf einer semiquantitativen Bestimmung der 4 Merkmale Asymmetrie, Begrenzung, Color (Farbe) und Differenzialstruktur.

Asymmetrie. Zur Bewertung werden 2 Achsen im 90°-Winkel wie ein Fadenkreuz über den Tumor projiziert und so gelegt, dass möglichst in beiden Achsen eine Spiegelfähigkeit gegeben ist.

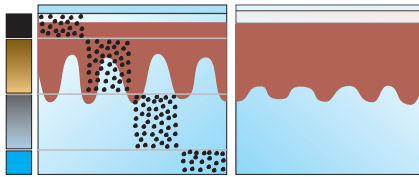
Begrenzung. Dafür wird der Tumor in 8 „Torstenstücke“ unterteilt und für jedes Stück wird der Abbruch des Pigments entschieden. Hierbei ist ein scharfer Rand eher ein Zeichen für Malignität (im Gegensatz zur klinischen ABCD-Regel, wo makroskopisch scharf begrenzt eher ein gutes Zeichen darstellt).

Dermatoskopie



Dermatoskop

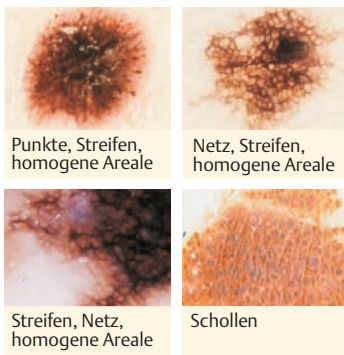
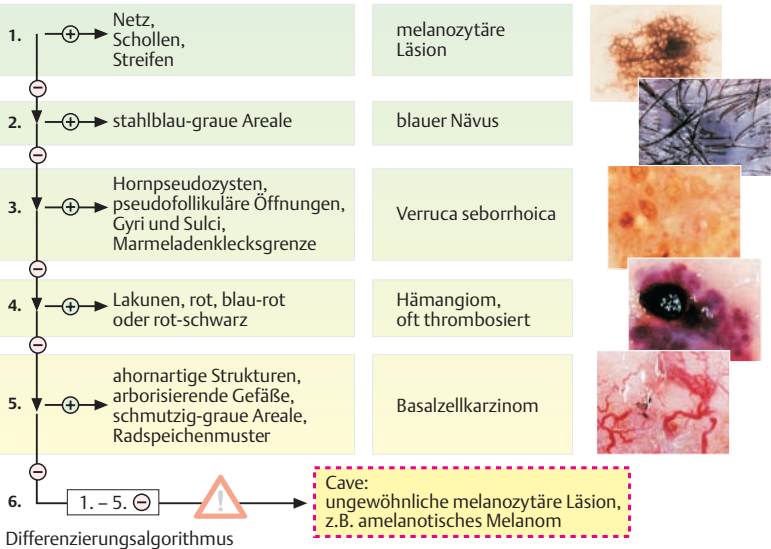
schwarz
dunkel-
hellbraun
graublau
stahlblau



normale Epidermis, Vermehrung von Melanozyten veränderte epidermale Struktur

weißlich
gelblich
gelbbraun

Pigmentlagen und Farben



Strukturmerkmale

A. Dermatoskopie



Farben

9.1 Dermatoskopie

Farbe. Bei den Farben kommen *weiß* (definitionsgemäß heller als die umgebende Haut), *rot*, *hellbraun*, *dunkelbraun*, *blaugrau* und *schwarz* vor. Anhand der Farbe kann man auf die Lage des Melanins in der Haut schließen; je tiefer die Strahlen in die Haut dringen, umso mehr Rotanteile werden absorbiert. So stellt sich epidermal gelegenes Pigment schwarz-braun dar, im mittleren Korium gelegenes dunkelbraun bis hellbraun, bis schließlich – wie beim blauen Nävus mit seinem tief im Korium gelegenen Pigment – nur noch blaue Farbanteile sichtbar sind. Die Farbe Weiß ist bei einer Verdickung der Epidermis (Hyperkeratose) oder in einer Regressionszone zu finden, die Farbe Rot entspricht typischerweise der Vaskularisation.

Differenzialstruktur. Die Strukturmerkmale geben einen vierten wichtigen Hinweis auf die 3-dimensionale Konfiguration des Tumors. Man unterscheidet *Netz*, *Schollen*, *Streifen*, *Punkte* und *homogene Anteile*. Das regelmäßige Netz, typisch für einen unauffälligen Nävus, entsteht durch die Summation des Pigments im 2-dimensionalen Bild über den Reteleisten. Aufgrund der Anordnung des Pigments entlang der Basalmembranzone entstehen im Auflichtbild Areale mit weniger dicht stehendem Pigment (entsprechend der Basis und den Spitzen der Reteleisten) und Areale mit dichter wirkendem Pigment über den seitlichen Schenkeln der Reteleisten. Die Schollen entsprechen den Nestern der Melanozyten, ebenso wie die Punkte, wobei Letztere definitionsgemäß $< 0,1 \text{ mm}$ im Durchmesser sind. Außerdem kommen Streifen vor, die oft zunächst durch Verlust der regulären Netzstruktur im Randbereich entstehen. Kommt es zu einer Verklumpung der Streifenenden „über den Rand der Läsion“ hinaus, spricht man von *Pseudopodien*, die auf ein Melanom hinweisen.

Dermatoskopie-Punktwert. Die oben aufgeführten Merkmale werden auf ihr Vorhandensein überprüft und gezählt, wobei jedes Merkmal einen bestimmten Punktwert erhält. Der Dermatoskopie-Punktwert (DPW) lässt sich mithilfe einer Formel errechnen, die eine relativ zuverlässige Einschätzung der Dignität eines melanozytären Nävus ergibt. Liegt dieser zwischen 1 und 4,75 handelt es sich am ehesten um einen benignen Nävus, bei einem Wert über 5,45 liegt der Verdacht auf ein Melanom nahe und eine rasche Exzision ist anzuraten. Pigmentierte Tumoren mit einem DPW von 4,75–5,45 werden als suspekt eingestuft und entweder exziiert (Totalexzision) oder engmaschig kontrolliert.

Weiterhin sehr hilfreich ist das Dermatoskop bei der Suche nach Skabiesmilben oder bei Verdacht auf Fremdkörpereinbringung in die Haut sowie bei der Beurteilung von Schmuck- und Schmutztätowierungen.

B. Digitale Dermatoskopie

Mit der digitalen Dermatoskopie ist ein weiterer Meilenstein in der Diagnostik gelungen. Die Elemente der normalen Dermatoskopie werden mit einer digitalen Kamera gekoppelt und die Bilder im Computer gespeichert, wodurch sie einer *digitalen Analyse* zugänglich gemacht werden. Durch die Möglichkeit der Datenspeicherung sind ein *Vergleich über die Zeit* sowie eine Dokumentation möglich, die auch aus forensischen Gründen hilfreich sein kann und zur eigenen Qualitätskontrolle bei Vergleich mit der späteren Histologie beiträgt. Ein weiterer Vorteil ist die *höhere Vergrößerung* mit entsprechender Software bis zum 50-Fachen im Gegensatz zur maximal 16-Fachen bei der herkömmlichen Dermatoskopie. Dies ist besonders bei pigmentierten Makulä und Tumoren am Nagel oder bei der Skabiessuche hilfreich.

Dermatoskopie

A Asymmetrie  keine, 1 oder 2 Achsen 0 – 2	B Begrenzung  8 „Tortenstücke“ 0 – 8	C Colour  6 mögliche Farben 0 – 6	D Differenzialstruktur  5 mögliche Strukturen 0 – 5
---	---	--	--

mögliche Punkte

A x 1,3

B x 0,1

C x 0,5

D x 0,5

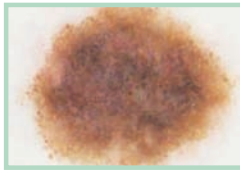
Formel

→ Dermatoskopie-Punktwert (DPW)

< 4,75

4,75 – 5,45

> 5,45



Nävus

ABCD-Regel

A. Dermatoskopie



Dysplastischer Nävus



Malignes Melanom



forensische Absicherung



Sicherheitsgefühl für Patienten

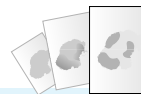
bis 50fache Vergrößerung



Datenspeicherung

Verlaufsdocumentation

1. 2. 3. 4. 5. 6. →



Vergleich mit Voraufnahmen

B. Digitale Dermatoskopie

A. Sonografie

Je höher die Frequenz der Ultraschallwellen, umso besser ist die Auflösung, aber auch umso geringer die Eindringtiefe.

1. Hochfrequente Sonografie. Bei der Untersuchung oberflächlich an der Haut gelegener Strukturen (Hautsonografie) kommen Frequenzen von 20 bis zu 100 MHz zum Einsatz. Die maximale Eindringtiefe beträgt bei 20 MHz 8 mm. Der hochfrequente Ultraschall wird primär zur Tumordickenabschätzung von Melanomen präoperativ genutzt, aber auch zur Dickenbestimmung und Verlaufskontrolle bei Sklerodermie.

2. 7,5-MHz-Ultraschall. Bei der Beurteilung von subkutanen Strukturen, insbesondere bei der Lymphknotendiagnostik und zur Gefäßbeurteilung in der Angiologie/Phlebologie werden Geräte mit 7,5–3,5 MHz verwendet, die eine Eindringtiefe bis mehr als 7 cm unter die Haut erlauben.

3. Lymphknotenultraschall. Beim Staging maligner Hauttumoren und im Rahmen der Tumornachsorge werden mittels Ultraschall die Region des Primärtumors, der Lymphabflusswege und die drainierenden Lymphknotenstationen untersucht: Bei Melanomen am Rumpf sind dies alle oberflächlich gelegenen Lymphknotenstationen zervikal, axillär und inguinal. Hierbei ist ein Aufspüren von kutanen und subkutanen Metastasen ebenso möglich wie die Unterscheidung von nicht pathologisch vergrößerten gegenüber postinflammatorischen Lymphknoten oder Lymphknotenmetastasen. Die Bedeutung liegt in der Frühdiagnostik, mit verbesserter Prognose.

Typische Zeichen für **postinflammatorische Lymphknoten** sind:

- längsovale Form,
- unscharfe Begrenzung,
- echoarmer, gleichmäßiger Randsaum,
- homogen echoreiches Zentrum,
- Hilus darstellbar.

Lymphknotenmetastasen dagegen sind:

- abgerundet,
- scharf begrenzt,
- fehlender oder asymmetrischer Randsaum,
- inhomogenes echoarmes Zentrum,
- fehlender Hilus.

Die Sensitivität, mit der Melanommetastasen im Lymphknoten erkannt werden, liegt bei über 90% gegenüber 51% bei alleiniger Palpation. Die Spezifität liegt für die Sonografie bei etwa 98%. Sensitivität und Spezifität überschreiten jene der CT-Untersuchung.

4. Differenzialdiagnostik subkutaner Raumforderungen. Auch kann nach Lymphknotenexstirpation postoperativ oftmals zwischen Serom, Hämatom oder Rezidiv unterschieden werden. Auch andere subkutane Strukturen wie Lipome (wolkig echogen) und Zysten (rund, scharf begrenzt, dorsale Schallverstärkung, randständig dorsale Schallauslöschung – sog. „Kometenschweif“), Kalzifikationen (fast komplette Reflexion der Schallwellen, daher sehr echoreich mit typischer dorsaler Schallauslöschung) und Fremdkörper aus Metall, Glas oder Holzsplitter sowie iatrogen eingebrachte Substanzen wie Katheter, Nahtmaterial, Filler oder Stents (je nach Material echoreich oder echoarm, oft mit bizarren Formen und Grenzflächen) bieten ein typisches sonografisches Muster.

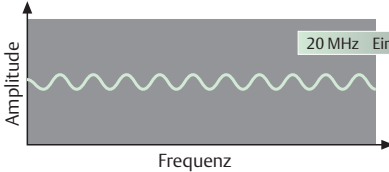
■ Sonografie in der Angiologie

Die Sonografie wird außerdem in Kombination mit Doppler-/Duplexverfahren zur Untersuchung von Venen und Arterien genutzt. So können eine chronisch venöse Insuffizienz, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Thrombophlebitis oder eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert werden.

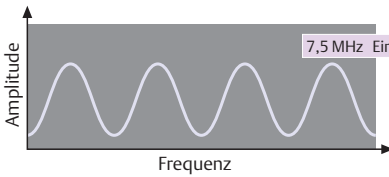
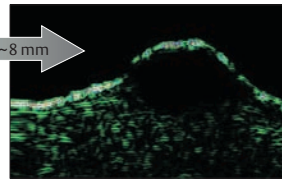
B. Weitere bildgebende Verfahren

Beim Staging maligner Tumoren wie Melanome oder Lymphome sind neben der Sonografie gerade bei dickeren Tumoren insbesondere Röntgen, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) hilfreich. Die Positronenemissionstomografie (PET) in Kombination mit dem CT ist besonders aufwendig, aber in Problemsituationen auch sehr spezifisch und sensitiv.

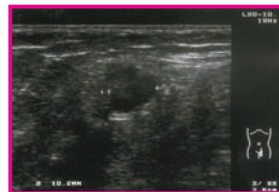
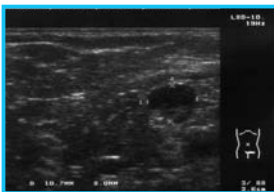
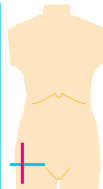
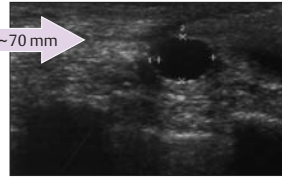
Sonografie



1. Hochfrequente Sonografie



2. 7,5-MHz-Sonografie



3. Lymphknotenmetastase

3. Lymphknoten-sonografie



4. Differenzialdiagnostik subkutaner Raumforderungen

A. Sonografie

III Therapie dermatologischer Erkrankungen

10.1 Therapiegrundlagen

Bei der Therapie mit Externa sind der Wirkstoff, die Medikamentengrundlage, die richtige Applikation und der korrekte Umgang mit der erkrankten Haut zu beachten.

A. Haut-Wirkstoff-Interaktion

Ziel der meisten topischen Therapeutika ist die Penetration des Wirkstoffs durch das Stratum corneum in die Epidermis und die obere Dermis, je nach Erkrankung. Meist unerwünscht ist die Aufnahme in Blut- und Lymphgefäße mit systemischen Wirkungen. Ausnahmen sind hormon- oder nitroglyzerinhaltige Pflaster. Bis zur lokalen oder systemischen Wirkung muss ein topischer Wirkstoff vielschichtig verarbeitet werden. So sind für jeden Penetrations- oder Permeationsschritt andere Löslichkeiten und Konzentrationsgradienten nötig. Folgende Faktoren beeinflussen dies:

- Liberation – Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Vehikel.
- Adsorption – Wirkstoffbindung an die Zielstruktur, wie an das Stratum corneum.
- Absorption – Aufnahme des Wirkstoffs aus dem Vehikel in die Lipidstruktur bei guter Lipidlöslichkeit.
- Penetration – Stratum-corneum-Passage.
- Permeation – Passage durch andere Barrieren wie Epidermis, BMZ, Dermis und Gefäßendothelien.
- Resorption – Aufnahme in Gefäße mit systemischer Wirkung.

Klinisches Korrelat Einige Medikamente, z. B. viele Glukokortikosteroide, werden im Stratum corneum gespeichert, das als Reservoir dient. Andere Medikamente werden auf der Haut über den ekkrinen Schweiß wie bei einem Sprinkler freigesetzt.

B. Vehikel/Grundlage

Die Wahl eines geeigneten Vehikels ist bei Externa von besonderer Bedeutung. Die geeignete Vehikelwahl ist genauso wichtig wie der richtige Wirkstoff.

So führt bei sebastatischer Haut eine austrocknende alkoholische Lösung unabhängig vom Wirkstoff zur Verschlechterung.

1. Vehikeltypen:

- Creme – 2 Darreichungsformen: Öl in Wasser und Wasser in Öl. Sehr angenehm und gut akzeptiert; nicht okklusiv.
- Lotio – wässrigere Creme, einfacher aufzutragen.
- Lösung – alkoholisches oder wässriges Vehikel.
- Salbe – Wasser in Öl, fettig, okklusiv.
- Gel – halbfest, flüssige Umwandlung nach Applikation möglich.
- Paste – Salbe mit Puder, schützend gegen Mazeration.
- Schüttelmixtur – Wasser und Puder, kühlender Effekt.
- Lack – Spezialform einer Lösung, die nach dem Eintrocknen einen Firn hinterlässt.

C. Fertigpräparat oder Magistralrezeptur

Fertigpräparate haben den Vorteil gesicherter Wirkstoff- und Vehikelzubereitung, gesicherter Löslichkeit und Interaktion von Wirkstoff und Vehikel.

Die individuelle Rezeptur wird von einigen Dermatologen aufgrund der geringeren Kosten und der Möglichkeit der genaueren Titration der Wirkstoffkonzentration bei der Dithranoltherapie bevorzugt. Nachteilig sind die Abhängigkeit von einem sehr kompetenten Apotheker, die geringere Haltbarkeit und das Risiko einer Inkompatibilität der Rezepturbestandteile. Nur geprüfte oder registrierte Rezepturen sollten verabreicht werden.

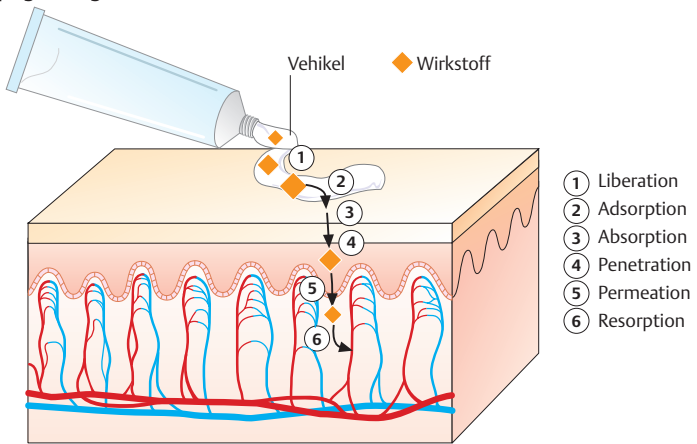
D. Richtiges Rezeptieren

Ausreichende Mengen. Um den ganzen Körper einmal einzucremen, sind 30–60 mg notwendig.

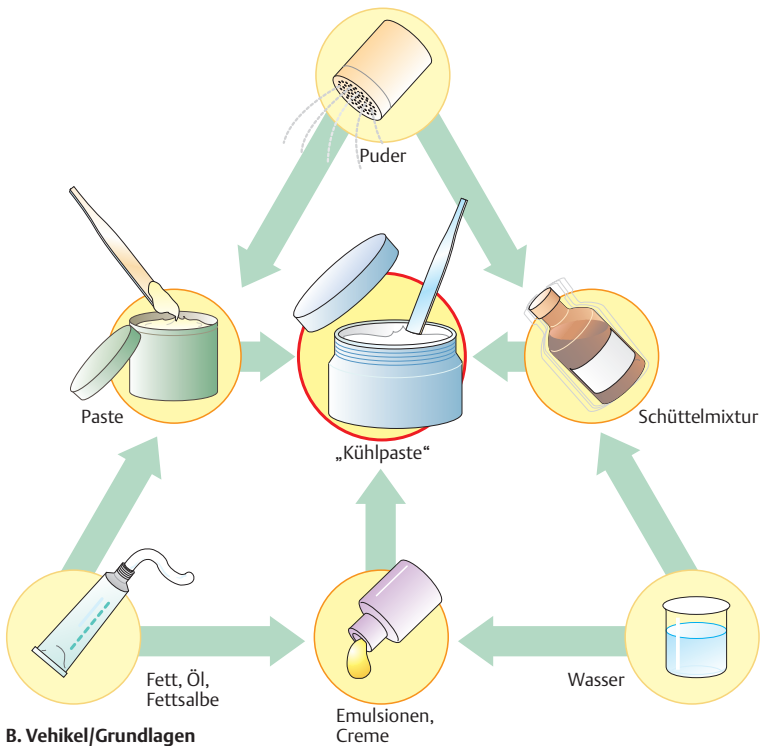
Einfache Applikation. Komplexe Anweisungen zu Externa, die zu unterschiedlichen Zeiten an verschiedenen Körperstellen appliziert werden, sind meist für Patienten nicht verständlich.

Kosten. Bei vergleichbarem Therapieerfolg können die Kosten je nach Wirkstoff (Glukokortikosteroide versus Calcineurinantagonisten) stark variieren. Nebenwirkungen und Compliance müssen dabei mitbeachtet werden.

Therapiegrundlagen



A. Haut-Wirkstoff-Interaktion



B. Vehikel/Grundlagen

10.2 Glukokortikoide

Erkrankungen der Haut können sowohl von außen (topisch) als auch systemisch behandelt werden. Bei topischer Anwendung können unnötige systemische unerwünschte Wirkungen vermieden werden.

Glukokortikosteroide/Glukokortikoide. Sie gehören zu den am häufigsten verwendeten Substanzen in der Dermatologie und revolutionierten Mitte des 20. Jahrhunderts die antientzündliche Therapie. Die anfänglich unkritische Anwendung hat zu zahlreichen Nebenwirkungen und zu einer „Kortisonangst“ geführt, die bei fachgerechter Anwendung unbegründet ist.

Immunmodulatoren. Dies sind alle Medikamente, die körpereigene Abwehrfunktion entweder durch *Hemmung* einer überschießenden oder fälschlichen Immunantwort, wie bei Autoimmunerkrankungen, oder durch *Stimulation* des Immunsystems beeinflussen.

A. Struktur und Wirkungsstärke

Glukokortikoide sind Steroide, die in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet werden. Ihr Grundgerüst ist das Cyclopentanoperhydrophenanthren, das modifiziert werden kann.

- Halogenisierung mit Fluor oder Chlor führt zu einer Wirkungsverstärkung (3-fach halogenisiertes Clobetasolpropionat).
- Eine Veresterung durch Einführung von Säuren als Seitenketten erhöht die Penetrationsfähigkeit (Betamethason-17-valerat).
- Ersetzen der Halogenisierung durch Doppelveresterung reduziert die Nebenwirkungen (Hydrokortisonbutyrat und Prednicarbat).

Für die Praxis hat sich die Einteilung der *topischen* Glukokortikoide nach Niedner entsprechend ihrer Wirkstärke in 4 Wirkklassen (von I = schwach bis IV = sehr stark) als sehr nützlich bewährt, wobei auch innerhalb dieser Klassen erhebliche Unterschiede in der Wirkstärke vorkommen.

Für die lokale Anwendung stehen Cremes und Salben, Gel, Lotionen und imprägnierte Pflaster sowie eine Kristallsuspension für die intraläsionale Injektion bei Keloiden und ein Nasenspray bei Rhinitis zur Verfügung sowie Turbinaler bei Asthma.

Die *systemische* Gabe erfolgt meist oral, wobei Glukokortikoide eine rasche und nahezu vollständige enterale Resorption zeigen. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1–2 h erreicht. Die Wirkdauer wird unterteilt in:

- kurz (Hydrokortison, Prednisolon),
- mittellang (Triamcinolon, Fluocortolon) oder
- lang (Dexamethason, Betamethason).

Ab 20 mg Prednisolonäquivalent kommt es zu einer vollständigen Suppression der Nebennierenrinde. Auch bei Tablettensubstitution sollte die morgendliche Spitze im physiologisch zirkadianen Rhythmus nachgeahmt werden.

Beim *anaphylaktischen Schock* oder bei schweren Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen ist für die akute Intervention eine i. v. *Gabe* indiziert (Kap. 17.1).

Intramuskuläre oder subkutane Applikationen werden nicht empfohlen.

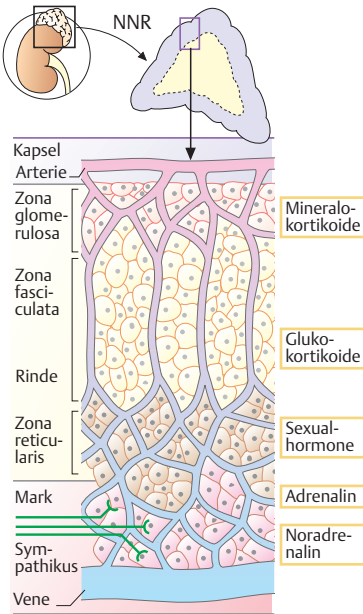
B. Wirkmechanismus und erwünschte Wirkungen

Glukokortikoide wirken antientzündlich, antiproliferativ, immunsuppressiv und vasokonstriktorisch. Dabei sind ein genomischer und ein nicht genomischer Wirkungsmechanismus bekannt: In niedrigen Dosen wirken Glukokortikoide über 2 zytosolische Rezeptoren: GR- α und GR- β . Sie wandern in einer Sandwichformation in den Zellkern, binden dort an die genomische DNA, wodurch die Gentranskription beeinflusst und konsekutiv die Bildung von Entzündungsmediatoren (IL-1, TNF, Prostaglandinen und Leukotrienen) vermindert wird. Bei etwa 200–300 mg Prednisolonäquivalent (PÄ) tritt eine Rezeptorsättigung ein, sodass bei höheren Dosen zusätzlich ein nicht genomischer Wirkungsmechanismus einsetzt. Hierbei kommt es entweder durch unspezifische Interaktionen mit der Zellmembran oder mit dem membranständigen Kortikoidrezeptor zu einer verbesserten Membranstabilität. Dabei trägt wohl besonders die Stabilisierung lysosomaler Membranen aufgrund fehlender Freisetzung der Enzyme zur antiinflammatorischen Wirkung mit bei.

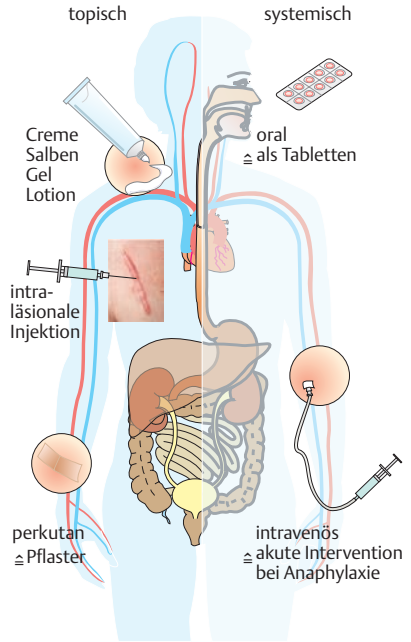
Das entzündliche Ödem bildet sich durch die Normalisierung der erhöhten Kapillarpermeabilität zurück. Dadurch verringert sich auch die Migration von Leukozyten und Mastzellen ins Gewebe. Außerdem führen Glukokortikoide zu einer Zunahme der Neutrophilen im Blut, wohingegen die Zahl der Lymphozyten durch Umverteilung in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ebenso wie die Anzahl der Monozyten, Eosinophilen und Basophilen, abnimmt. Auch die Zytotoxizität von T-Zellen und die Migration der Makrophagen durch den Migration Inhibitory Factor (MIF) werden gehemmt.

Glukokortikoide

Körpereigene Produktion



Externe Zufuhr



sehr stark		Klasse IV Clobetasolpropionat 0,05 Diflucortolonvalerat 0,3
stark		Klasse III Amcinonid 0,1 Betamethasondipropionat 0,05 Betamethasonvalerat 0,05–0,1 Diflucortolonvalerat 0,1 Fluocinolonacetonid 0,025–0,1 Flucortolon 0,25 Fluticasonpropionat 0,025–0,1
mittelstark		Klasse II Alclometason 0,05 Clocortolon 0,1 Flumetason 0,02 Flupredniden 0,1 Hydrokortisonaceponat 0,1 Hydrokortisonbutyrat 0,1 Methylprednisolonaceponat 0,1 Mometasonfuroat 0,1 Prednicarbat 0,25 Triamcinolonacetonid 0,05–0,1
schwach	Klasse I Hydrokortison 0,5–1 Clobetasonbutyrat 0,05 Dexamethason 0,02–0,05 Hydrokortisonacetat 0,5–1 Prednisolon 0,4	übliche Konzentration (%)

Klassifikation der topischen Glukokortikoide (modifiziert nach Niedner)

A. Struktur und Wirkstärke

10.2 Glukokortikoide

Die antiproliferative Wirkung entsteht durch eine Hemmung der DNA-Synthese und der Mitosefähigkeit in den Phasen G1 und G2 des Zellzyklus. Auch die Bildung von Kollagen und anderen Matrixbestandteilen durch Fibroblasten wird reduziert, was u.a. die Hautatrophie erklärt.

C. Indikationen und unerwünschte Wirkungen

■ Topische Anwendung

Indikationen. Alle entzündlichen Dermatosen, insbesondere Ekzeme jedweder Genese (atopisch, kumulativ-toxisch, allergisch etc.), granulomatöse Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen. Auch unterstützend bei Systemerkrankungen wie bullösem Pemphigoid zur Einsparung systematischer Kortisondosen.

Unerwünschte lokale Wirkungen. Gefürchtet sind die Hautatrophie mit leichter Verletzbarkeit sowie die Ausbildung von Striae und Teleangiektasien und ein bleibendes Gesichtserythrem (Rubeosis steroidea) bei langfristiger kontinuierlicher Anwendung, insbesondere an empfindlichen Körperstellen (Augenlider, genital). Außerdem können Hypertrichose und Steroidakne entstehen.

Als sog. Reboundeffekt wird nach plötzlichem Absetzen das Wiederaufflammen der Dermato- se bezeichnet. Dies zeigt sich besonders bei der Psoriasis, was die Steroidtherapie obsolet macht.

Die Gesichtsregion ist besonders empfindlich für Nebenwirkungen. Palmar, Plantar und der behaarte Kopf entwickeln dagegen selten die beschriebenen Nebenwirkungen.

Unerwünschte systemische Wirkungen. Bei großflächiger Anwendung oder in Lokalisationen mit hoher Resorption (z.B. genital) kann es schnell zu systemischen Wirkspiegeln kommen – mit entsprechenden Nebenwirkungen wie bei systemischer Gabe (s. u.).

■ Systemische Anwendung

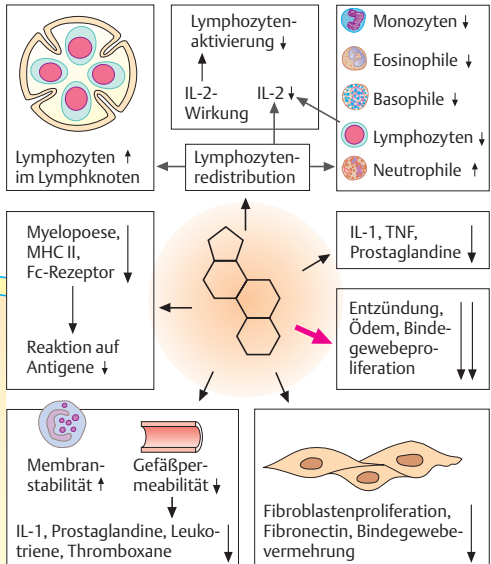
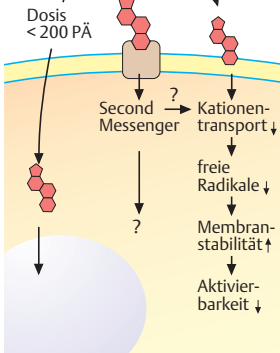
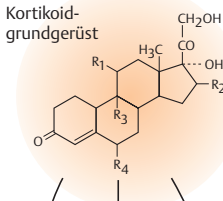
Indikationen. Allergische Reaktionen mit systemischer Beteiligung, entzündliche Dermatosen, Autoimmunerkrankungen, granulomatöse Erkrankungen stellen die häufigsten Indikationen dar.

Therapie. Meist Start mit 0,5–2 mg/kgKG, nach 3–6 Wochen Reduktion unter die Cushing-Schwelle von etwa 6 mg Prednisolonäquivalent durch Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva.

Bei Krankheiten, die eine lang dauernde Immunsuppression erforderlich machen, erfolgt parallel eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium und Vitamin D.

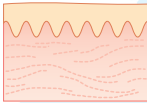
Unerwünschte Wirkungen. Iatrogenes Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus, Hypertonie, erhöhte Infektneigung, Reaktivierung einer Tuberkulose, Osteoporose, Knochennekrosen (aseptische Hüftkopfnekrose!), Magen-Darm-Ulzera, Schlaflosigkeit und Appetitsteigerung, Stimmungsschwankungen, Epilepsie, Glaukom, Reboundeffekt und die Addison-Krise wegen NNR-Atrophie bei zu raschem Absetzen nach längerer Gabe.

Glukokortikoide



B. Wirkungsmechanismus und erwünschte Wirkungen

lokal



- Atrophie
- Verletzbarkeit
- Purpura
- Striae
- Teleangiektasien
- Rubeosis steroidica
- Hypertrichose
- Steroidakne
- Reboundeffekt

systemisch



- trophische Hornhautschäden
- Glaukom
- Katarakt



- Appetit
- Euphorie
- Depression
- Kopfschmerz
- Krämpfe



- Polyglobulie
- Leukozytose
- Lymphopenie
- Eosinopenie



- Hochdruck
- Ödeme
- Tachykardie

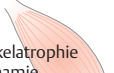
- Magenulzera
- Magenperforation
- Pankreatitis
- Diabetes mellitus



- Hyperlipidämie
- Fettumverteilung



- Osteoporose
- Knochennekrose



- Muskelatrophie
- Adynamie
- Myopathie
- Sehnennekrose, Sehnenruptur

C. Indikationen und unerwünschte Wirkungen

A. Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren sind Makrolidlaktone, die immunsuppressiv wirken. Am bekanntesten ist das *Cyclosporin A* (Cy A), das die Transplantationsmedizin durch Verhinderung einer Transplantatabstoßung erst ermöglicht hat. Aufgrund der Molekülgröße ist es nur für die systemische Anwendung geeignet. Die kleineren Makrolide *Tacrolimus* (FK506) und *Pimecrolimus* können die Haut penetrieren und als topische Immunmodulatoren eingesetzt werden. Tacrolimus liegt als Salbe in 0,03%iger und 0,1%iger Konzentration vor, Pimecrolimus als 1%ige Creme. Weitere Substanzen wie Rapamycin (Sirolimus) sind in der klinischen Erprobung.

Wirkmechanismus. Die Makrolide bilden intrazellulär einen Komplex – CyA mit Cyclophilin, Tacrolimus und Pimecrolimus mit Makrophilin 12 (FK506-binding-Protein). Durch Calcineurinbindung wird die Dephosphorylierung des nukleären Transkriptionsfaktors aktivierter T-Zellen (NF-AT) gehemmt und so die Synthese von Interleukin-2 und anderen Zytokinen im T-Zellkern unterdrückt. Hierdurch werden die Aktivierung, Zytokinsekretion und Proliferation von T-Zellen unterbunden.

Topische Anwendung. Nur für das atopische Ekzem sind für die äußere Anwendung Tacrolimus und Pimecrolimus zugelassen. Für viele weitere entzündliche Erkrankungen, wie Lichen ruber mucosae, Lupus erythematodes oder Pyoderma gangraenosum, liegen inzwischen auch randomisierte Studien vor. In den ersten Tagen kann es zu einem transienten Brennen am Applikationsort kommen, das sich aber verliert. Eine Hautatrophie scheint kein Risiko darzustellen. Da eine systemische Gabe von Calcineurinantagonisten zusammen mit UV-Strahlung das Hautkarzinomrisiko erhöht, ist die Applikation unter UV-Schutz anzuraten.

Systemische Anwendung. *Cyclosporin A* ist als einziger Calcineurininhibitor zur systemischen Behandlung der schweren Psoriasis und des therapierefraktären atopischen Ekzems zugelassen. Die Zulassung ist problematisch, da fast alle Patienten eine Phototherapie erhalten und so das Risiko von Hautkarzinomen ansteigt. Weitere mögliche Indikationen sind Pyoderma gangraenosum, Morbus Behçet, systemischer schwerer Lupus erythematodes oder ein generalisierter Lichen ruber planus. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen: Niereninsuffizienz, Hypertonie, Gingivahyperplasie und Hypertrichose.

Cave Systemische Calcineurinantagonisten erhöhen das Risiko von spinözellulären Karzinomen an der Haut bei Transplantationspatienten um den Faktor 100. Auch eine Metastasierung wird häufiger beobachtet. Daher guter UV-Schutz und nach längerer Therapie mit Calcineurinantagonisten keine Phototherapie.

B. Azathioprin (AZT) und Mycophenolatmofetil (MMF)

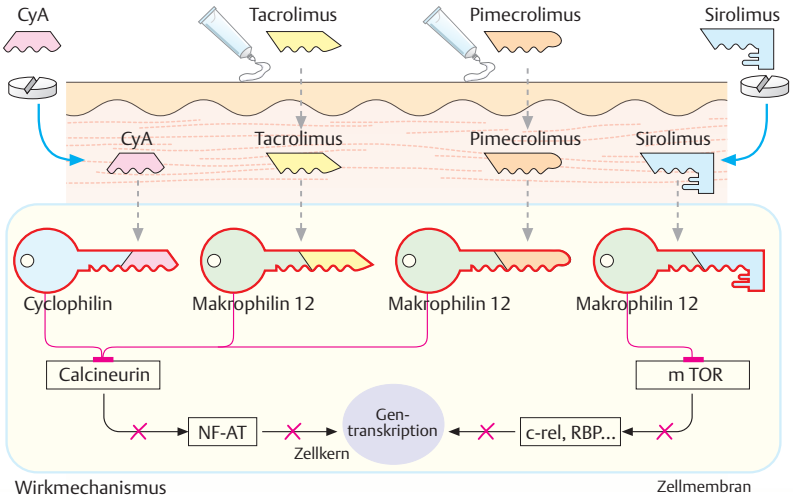
AZT wirkt stark immunsupprimierend über eine Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase. Dies führt zu einer Störung der DNA-Synthese und behindert die Vermehrung von B- und T-Lymphozyten.

Indikationen. Autoimmunerkrankungen, v. a. mit Blasenbildung, Dermatomyositis, Lupus erythematodes, Pyoderma gangraenosum, schwere Ekzeme und schwerer Lichen ruber planus. Die Therapie wird i. d. R. mit 100–150 mg AZT in Kombination mit 0,5–1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent gestartet. Nach weitgehender klinischer Abheilung langsame Reduktion über Monate auf 5 mg unter Beibehaltung der Basistherapie. Die Wirkung von Azathioprin setzt erst nach einer Latenzzeit von 4–6 Wochen ein.

Unerwünschte Wirkungen. Makrozytäre Anämie, Magen-Darm-Beschwerden, ZNS-Störungen, grippeartige Symptome, Haarausfall. Hepatotoxizität, Leukopenie, insbesondere bei verminderter Aktivität der Thiopurinmethyltransferase (TPMT). Eine Aktivitätsbestimmung wird daher empfohlen. Blutbild und Leberwerte sind in der Initialphase engmaschig zu kontrollieren. Keine Kombination mit Allopurinol!

MMF. Eine Weiterentwicklung stellt MMF dar, das eine Zulassung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung hat. Es besteht keine Interaktion mit Allopurinol, der Metabolismus ist unabhängig von der TPMT, und die Substanz hat eine geringere Hepatotoxizität. MMF wirkt stärker myelotoxisch als AZT.

Calcineurininhibitoren, AZT und MMF



Wirkmechanismus

Zellmembran

Tacrolimus + Pimecrolimus

Indikation

- atopisches Ekzem



unerwünschte Wirkungen

- Brennen



topisch

systemisch

keine Kombination mit UV-Strahlung

Cyclosporin A

Indikation

- schwere Psoriasis
- therapierefraktäres atopisches Ekzem
- Pyoderma gangraenosum (außerhalb der Zulassung)



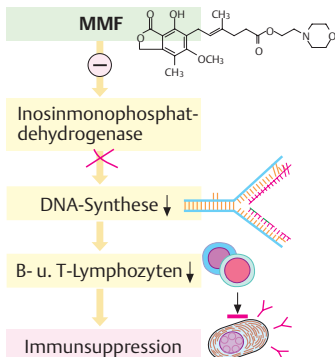
Cave:
Photokarzinogenese, metabolisches Syndrom

unerwünschte Wirkungen

- Hypertonie
- Nierenfunktionsstörung
- Gingivahyperplasie



A. Calcineurininhibitoren



Indikationen (außerhalb der Zulassung)

- atopisches Ekzem
- schwere Vaskuliden
- blasenbildende Autoimmunerkrankungen
- Lupus erythematoses



Unerwünschte Wirkungen

- makrozytäre Anämie
- Magen-Darm-Beschwerden
- ZNS-Störungen
- grippeartige Symptome
- Haarausfall



B. Mycophenolatmofetil (MMF)

10.4 Biologicals

A. Definition und Indikation

Biologicals sind auf natürlichen Glykoproteinen basierende Medikamente. Derzeit werden insbesondere antientzündliche Wirkstoffe eingesetzt, die den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder die Adhäsionsmoleküle hemmen.

B. Anti-TNF-Therapie

TNF ist ein Zytokin, das von der Embryonalentwicklung über Metabolismus und Angiogenese bis zur Immunantwort multiple Funktionen reguliert. Es vermittelt seine Signale insbesondere über TNF-Rezeptoren.

■ Wirkungsspektrum des TNF

In hohen Konzentrationen kann TNF Tumoren zerstören und Kachexie auslösen, während anhaltend niedrige Konzentrationen im Gegenteil Tumorwachstum, Gefäßneubildung und Entzündung fördern. Bei bakteriellen Infekten und septischem Schock ist TNF für die Fieberentwicklung, Kreislauffolgen, aber auch für die Kontrolle der pathogenen Bakterien von fundamentaler Bedeutung. Somit steigern TNF-Antagonisten das Risiko von schweren Krankheitsverläufen bei Infektionen mit Bakterien, Mykobakterien oder Hefen; sie unterdrücken Fieber, Schüttelfrost oder Schmerz und verschleiern so die Symptome des frühen Infekts. Umgekehrt sind TNF-Antagonisten bei entzündlichen Krankheiten, die von neutrophilen Granulozyten dominiert werden, wie Psoriasis und Psoriasisarthritis, rheumatoider Arthritis oder entzündlichen Darmkrankheiten, therapeutisch wertvoll.

■ Therapie mit TNF-Antagonisten

Die klassische Indikation ist eine schwere Psoriasis der Haut, der Nägel oder der Gelenke bei unzureichendem Ansprechen von Fumarsäureestern, Photochemotherapie oder Methotrexat. Grundlegende Voraussetzung ist eine gesicherte hohe Compliance.

Etanercept. Es bindet im Serum freies TNF und Lymphotoxin- β . 25–50 mg Etanercept werden 2-mal pro Woche s.c. injiziert. Die Wirkung tritt nach 8 Wochen ein; in 3 Monaten bessert sich der Psoriasis-Area-and-Severity-Index (PASI) bei $\frac{1}{3}$ der Patienten um 75%.

Infliximab. Es handelt sich um einen chimären monoklonalen IgG1-Antikörper. Er wird i.v. appliziert und zeigt die schnellste und stärkste Wirkung. Unter 3–5 mg/kgKG bessert sich bei 80% der Patienten innerhalb der ersten 10 Wochen der PASI um 75%.

Adalimumab. Ein rekombinanter, vollhumanisierter, monoklonaler TNF-Antikörper, der s.c. verabreicht wird. Zur Therapie der Psoriasisarthritis werden 40 mg Adalimumab jede zweite Woche s.c. injiziert. Nach 24 Wochen zeigt sich bei $\frac{3}{4}$ der Patienten eine Besserung des PASI um 75%.

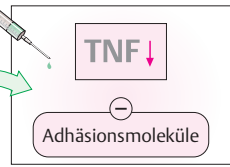
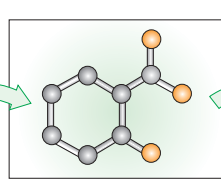
Indikationen. TNF-Antagonisten sind bei schwersten Formen der Psoriasis mit Nagel- und Gelenkbeteiligung unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sehr gut wirksam und können insbesondere vor bleibenden Gelenkzerstörungen und Nagelpsoriasis schützen. Unter TNF-Blockade ist die Anfälligkeit für bakterielle Infekte, selbst durch sonst saprophytäre Keime wie *Staphylococcus epidermidis*, und für Mykobakterien sehr hoch. Eine zurückliegende Tuberkulose, schwere Herzinsuffizienz und eine demyelinisierende Erkrankung müssen ausgeschlossen werden.

C. Anti-IL-12/IL-23p40-Therapie

Erkrankungen wie die Psoriasis oder die rheumatoide Arthritis werden zumindest durch antigenpräsentierende Zellen und CD4⁺ T_{H1}- und T_{H17}-T-Lymphozyten eingeleitet. Bei der akuten Psoriasis befinden sich in der Haut große Mengen an IL-23 und IL-17. Dementsprechend bessert sich eine Psoriasis nach Depletion von T-Lymphozyten oder nach Deviation der T_{H1}/T_{H17}-Lymphozyten in T_{H2}-Lymphozyten durch eine IL-4-Therapie. Ein neuer Ansatz, die Psoriasis zu bessern, besteht daher in der Applikation von Antikörpern, die IL-12/IL-23p40, die gemeinsame Kette für IL-12 und IL-23 neutralisieren.

Ustekinumab. Ein erster humaner monoklonaler Antikörper (mAb), der die gemeinsame IL-12/IL-23p40-Kette bindet. Da die spezifischen IL-12p35 und IL-23p19 Monomere alleine biologisch nicht wirksam sind, steht weder ausreichend biologisch wirksames IL-12 noch IL-23 zur Verfügung. In klinischen Studien hat die Injektion von 90 mg mAb alle 3 Monate innerhalb von 3 Monaten bei 60% eine Besserung um 75% und bei 35% eine Besserung von 90% erzielt; Langzeitwirkung und Nebenwirkungen werden untersucht.

Biologicals



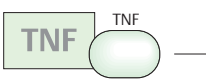
A. Definition

„Biological“
= natürliches Molekül

Medikament

hohe Konzentration

- Tumorerstörung
- Kachexie
- Antiangiogen

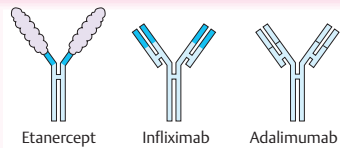


bindet

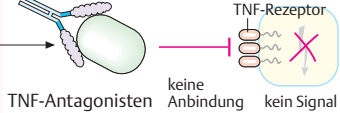
niedrigere Konzentration

- Tumorstadium ↑
- Gefäßneubildung ↑
- Entzündung ↑
- Adhäsionsmoleküle ↑
- Fieber ↑
- Kreislauf/RR ↓
- Bakterienkontrolle ↑

TNF-Wirkung



Etanercept Infliximab Adalimumab



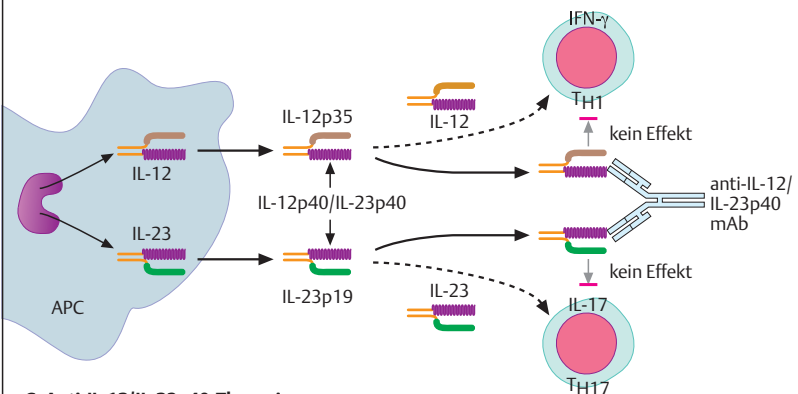
keine Anbindung kein Signal

- antiinflammatorisch

Cave
Infektverschleierung

TNF-Antagonisten

B. Anti-TNF-Therapie

Indikation: schwere Psoriasis der Haut,
insbesondere der Nägel und Gelenke

C. Anti-IL-12/IL-23p40-Therapie

A. Medikamentöse Immunstimulation

Derzeit werden in der Dermatologie 3 Gruppen von Medikamenten zur Immunstimulation eingesetzt, Interleukin 2 (IL-2), Interferon (IFN) und Moleküle, die über die Bindung an Toll-like-Rezeptoren (TLR) die Immunantwort stimulieren (Imiquimod). Allerdings sind zahlreiche Medikamente, wie z.B. Betablocker, auch immunstimulierend, andere modulierend. Weiter hängt die immunstimulierende Wirkung stark von den Therapiebedingungen ab, d. h., sie sind nicht unter allen Bedingungen „stimulierend“ und können bei ungünstiger Anwendung auch immunsuppressiv wirken. Zu beachten ist, dass Zytokine in vivo nur über kurze Distanz in hoher Konzentration agieren. Systemisch verabreicht erreichen sie daher leicht toxische Konzentrationen und wirken, aufgrund der kurzen Halbwertszeit, nach systemischer Applikation vermutlich oft zu kurz. Zur Wirkungsverlängerung werden daher Zytokine an Stabilisatoren gekoppelt.

B. Interleukin 2

Das erste in der Tumorthherapie eingesetzte Zytokin war IL-2. In hoher, gleichzeitig toxischer Konzentration kommt es bei etwa 10% der Patienten mit metastasierendem Melanom zu einer Regression. Eine Zulassung für diese Indikation besteht in den USA. Derzeit existieren 2 unterschiedliche Applikationsmodi:

- Bei der systemischen Applikation kommt es zu sehr schweren Nebenwirkungen, wie Ödemen, „capillary leakage“; die Anwendung kann zu hoher kardiovaskulärer Belastung führen. Oft verlangt die Therapie eine intensivmedizinische Betreuung.
- Die intratumorale IL-2-Applikation besitzt nur an der Injektionsstelle reproduzierbar eine antitumorale Wirkung.

Die Gesamtdosen sind mit etwa 6×10^6 I.U. pro Injektionstag so gering, dass nur allgemeine Abgeschlagenheit und eher seltener Fieber auftreten; es gibt Daten, die nahelegen, dass sich etwa 50% der behandelten Metastasen zurückbilden. Allerdings wird dieser Wert nur bei kleinen bis etwa 0,5 cm großen Melanometastasen erreicht; bei größeren scheint die Behandlung nicht zu wirken.

C. Interleukin 12

IL-12 ist vermutlich das meistversprechende Molekül in der Antitumorthherapie. Die Gründe sind vielfältig: IL-12 ist weniger in der Effektorfunktion relevant; es ist insbesondere für die Differenzierung von aktivierten T-Lympho-

zyten entscheidend und induziert proentzündliche, antitumoral wirksame T-Lymphozyten. Darüber hinaus hat IL-12 stark antiangiogenetische Wirkungen.

D. Interferon

Unter den Interferonen (IFN) haben sich IFN- α oder IFN- β therapeutisch durchgesetzt. IFN- β wird als antientzündliches Zytokin bei der multiplen Sklerose eingesetzt, IFN- α dagegen als proentzündlich und antiangiogen wirkendes Zytokin in der Virustherapie, bei chronisch persistierender Hepatitis, bei virusinduzierten Gefäßtumoren, so dem Kaposi-Sarkom, ferner als adjuvante Therapie bei malignen Tumoren, in der Dermatologie bei Lymphomen und bestimmten Formen des Melanoms. IFN- α fördert ebenfalls die Induktion proentzündlicher, antitumoral wirksamer T_H1 -Lymphozyten. Seine antiangiogene Wirkung ist aber schwächer ausgeprägt als die von IL-12. Der Dosisbereich für die Therapie liegt i. d. R. zwischen 3 und 6 Mio I. E. 3-mal pro Woche.

E. TLR-Agonisten

Eine neuere Entwicklung der Immunstimulation ist die Verwendung von Molekülen, die direkt die angeborene oder „innate“ Immunantwort über sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR) aktivieren. Dies sind durch die Evolution konservierte Rezeptoren, die auf Makrophagen/Monozyten, aber auch auf Epithelien exprimiert werden können, archaische, konservierte Strukturen wie Bakterienhüllen oder Bakterien- und Virus-DNA erkennen und dann das Immunsystem alarmieren. Es wurden Medikamente entwickelt, um diese Immunstimulation für therapeutische Zwecke zu nutzen, entweder als Impfstoffadjuvantien oder zur direkten Immunstimulation für die Behandlung von Viruswarzen (Imiquimod).

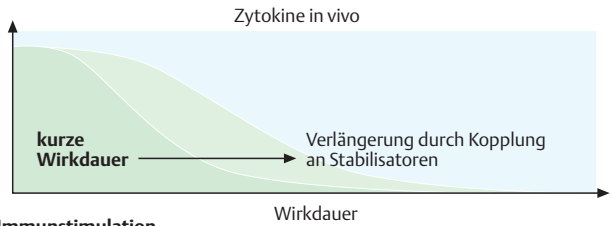
F. CTLA-4-Antagonisten

Neue Daten zeigen, dass Antikörper gegen CTLA-4 (Kap. 5.4) einerseits Autoimmunerkrankheiten auslösen können, andererseits lange Remissionen beim metastasierten Melanom einleiten können.

Zytokine, TLR-Agonisten

hohe
Konzentration
erforderlich

Cave
Toxizität



A. Medikamentöse Immunstimulation

IL-2

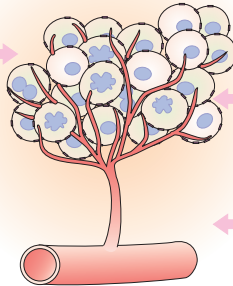
Antitumorthherapie

IL-12

- systemisch:
hohe Dosen bei metastasierten Melanomen

10% Regression,
aber Toxizität ↑↑
– Ödeme
– „capillary leakage“
– kardiovaskuläre Belastung

- intratumoral in kleine Metastasen
↓
bis zu 50% Regression



aktivierte
T-Lymphozyten

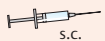
TH₁
proentzündliche,
antitumorale
T-Lymphozyten

stark antiangiogenetisch

B + C. Interleukin -2 und -12

Indikation

malignes
Melanom
Kaposi-Sarkom
Lymphome



s.c.

IFN- α

TH₁ Lymphozyten ↑

antitumoral

proentzündlich, TH₁ ↑

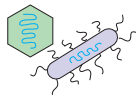
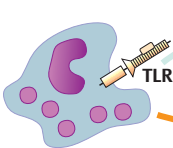
antiangiogen

D. Interferon

TLR-Agonisten

Aktivierung der „innate“ Immunantwort

Makrophage/
Monozyt



Erkennung von
Bakterien-Hüllen, -DNA
und Viren-DNA

Alarmierung des
Immunsystems

- z. B. ● Imiquimod gegen Viruswarzen oder Tumorstadien
- Impfstoffadjuvantien

E. TLR-Agonisten

A. Thalidomid

Thalidomid (Contergan) wurde von 1957–1961 als Schlafmittel und zur Bekämpfung der morgendlichen Übelkeit von Schwangeren eingesetzt, aber wegen seiner Teratogenität – v.a. der Mikromelie, aber auch anderer Missbildungen bei den Kindern – wieder vom Markt genommen. Es besitzt antientzündliche und immunmodulierende Wirkungen, indem es die Bildung von Zytokinen wie TNF, die Phagozytosekapazität und die Chemotaxis von Granulozyten hemmt.

Indikationen. In Europa besteht eine Zulassung zur Therapie des multiplen Myeloms. Darüber hinaus wird es zur Behandlung der Typ-II-Leptra-Reaktionen eingesetzt. Auf speziellen Antrag ist sein Einsatz als Immunsuppressivum als Heilversuch bei diskoidem Lupus erythematodes, Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Histiozytosen, Prurigoerkrankungen sowie bei schweren chronisch rezidivierenden Aphthen möglich.

Unerwünschte Wirkungen. Neurotoxizität, insbesondere periphere Polyneuropathie und ausgeprägte Teratogenität.

B. Chloroquin

Chloroquin und Hydroxychloroquin wurden zur Prophylaxe und Therapie der Malaria als Nachfolger von Chinin entwickelt. Die antientzündlichen Eigenschaften der Medikamente werden genutzt. Sie vermindern die Antigenprozessierung in den Lysosomen und die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Bei der Porphyria cutanea tarda (PCT) wirkt Chloroquin über eine Erhöhung der renalen Porphyrin-Ausscheidung durch Komplexbildung.

Cave Bei PCT nur 50–100 mg 2-mal/Woche gegenüber 200–400 mg/d bei den anderen Indikationen!

Indikationen. Lupus erythematodes, Morbus Behçet, Granuloma faciale und Porphyria cutanea tarda.

Unerwünschte Wirkungen. Retinopathie (regelmäßige Augenarztkontrollen vor und unter Therapie! – insbesondere bei höherer Dosierung).

Cave Vor Therapie Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausschließen.

C. Fumarsäureester

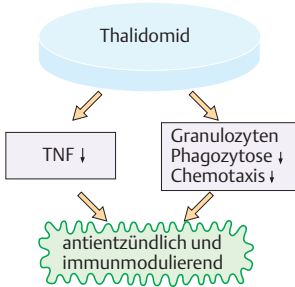
Die Wirkung von Fumarsäure bei Psoriasis vulgaris ist schon seit Jahrzehnten bekannt, aber Fumarsäure ist erst seit 1995 und nur in Deutschland als Fertigpräparat hierfür zugelassen. Als Kombinationspräparat hat es in dieser Form auch keine Chance auf weitere Zulassungen; die Wirkung von Dimethylfumarat bei der multiplen Sklerose ist in Phase-II-Studien nachgewiesen. Es wird oral verabreicht, mit einer langsamen Dosissteigerung in der Induktionsphase und einer klinisch angepassten Erhaltungsdosis. Bis zum Wirkungseintritt können mehrere Monate vergehen. Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles ist die Fumarsäure zur Langzeitanwendung über Jahre geeignet.

Wirkmechanismus. Dimethylfumarat, der Hauptbestandteil und eigentliche Wirkstoff, wirkt über eine Interaktion mit dem Thiolsystem. Durch eine Erhöhung von reduziertem Glutathion werden redoxensitive Kinasen gehemmt, was wiederum zur Regulierung der Translokation des „nukleären Faktors kappa B“ (NF- κ B) vom Zytosol in den Zellkern führt. Da NF- κ B für die Transkription von Genen, die für entzündungsfördernde Substanzen wie TNF oder IL-8 sowie für Adhäsionsmoleküle kodiert, wird eine stark antientzündliche Wirkung erreicht.

Indikation. Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris. Bei längerer Einnahme auch Besserung der Psoriasisarthritis möglich. Als Heilversuch wurde in kleineren Patientenserien wiederholt gute Wirksamkeit beim Granuloma anulare und bei Sarkoidose beschrieben.

Unerwünschte Wirkungen. Am häufigsten, bis zu 60% in den ersten Wochen, sind gastrointestinale Symptome wie Durchfälle, Übelkeit und Krämpfe sowie Flushsymptomatik. Dosis sehr langsam steigern und individuell festzulegen; optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit schwanken zwischen Patienten um den Faktor 18! Unterdrückung der Nebenwirkungen oft durch ASS möglich. Diese Nebenwirkungen sind aber meist wenig ausgeprägt, sodass eine Unterbrechung der Therapie oft nicht notwendig ist. Selten kann es zur Leuko- und Lymphozytopenie und zur Eosinophilie, gelegentlich auch zu Nieren- und Leberfunktionsstörungen und zur Proteinurie kommen.

Thalidomid, Chloroquin, Fumarate



nicht in Deutschland zugelassen, aber wirksam bei

- Lepra
- diskoidem Lupus erythematoses
- Morbus Behçet
- Pyoderma gangraenosum

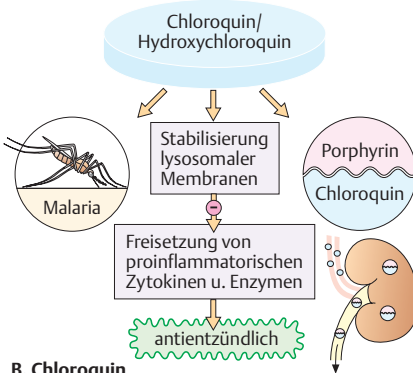
unerwünschte Wirkungen

- Teratogenität
- Polyneuropathie

Cave: bei Frauen im gebärfähigen Alter!



A. Thalidomid

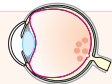


Indikationen

- Lupus erythematoses
- Morbus Behçet
- Porphyria cutanea tarda

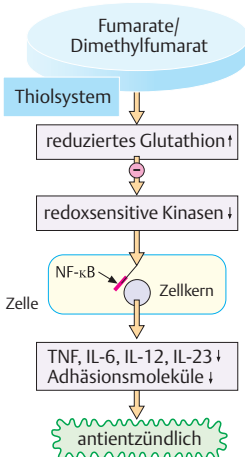
unerwünschte Wirkungen

- Retinopathie



Cave: Glukose-6-P-Dehydrogenase-mangel vor Therapie ausschließen!

B. Chloroquin



Indikationen

- mittelschwere bis schwere Psoriasis

- Sarkoidose
 - Granuloma anulare
- Heilversuch

unerwünschte Wirkungen

- Durchfälle, Übelkeit
- Krämpfe
- Flushsymptomatik
- Leuko- und Lymphozytopenie
- Eosinophilie
- Nieren- und Leberfunktionsstörungen

C. Fumarsäureester

10.7 Nichtsteroidale Antiphlogistika, Analgetika, Dapson

A. Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (engl.: non steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) wirken analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch.

Wirkmechanismus. Wie die Muttersubstanz Azetylsalicylsäure haben auch die nachfolgenden NSAIDs einen Säurecharakter. Es handelt sich um Carbon- (Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin) und Enolsäuren (Piroxicam, Azapropazon), die über Inhibition der Zyklooxygenase die Prostaglandinsynthese hemmen. Neuere Substanzen blockieren selektiv die Zyklooxygenase 1 oder 2 (COX-1-, COX-2-Hemmer) oder zusätzlich die Leukotrienausschüttung über eine Hemmung der Lipoxygenase oder wirken als Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast, Zafirlukast).

Indikationen, topisch. Als äußerlicher Glukokortikoidersatz ist *Bufexamac* relativ beliebt. Seine topische Wirksamkeit ist umstritten, sein sensibilisierendes Potenzial, das zu schweren Reaktionen führt, dagegen gesichert. *Diclofenac* ist in einer Kombination mit Hyaluronsäure zur Behandlung von aktinischen Keratosen zugelassen. Hier wirkt es weniger gegen fortgeschrittene aktinische Keratosen, sondern interferiert vermutlich mit der Karzinogenese, indem es mit der Zyklooxygenase einen für die Tumorentstehung entscheidenden Entzündungsschritt unterdrückt.

Indikationen, systemisch. Indikationen der NSAID: analgesierende Entzündungshemmung so bei Podagra, Thrombophlebitis, Erythema nodosum, rheumatischen Erkrankungen und Polyochondritis; als Begleitmedikation bei Zoster, schwerem Sonnenbrand und Druckurtikaria.

Die *Leukotrieninhibitoren* erlangen zunehmende Bedeutung als Antiasthmatica, sind hierfür zugelassen und nehmen eine zunehmend wichtige Stellung in der Therapie von Typ-I-Allergien und Pseudoallergien (Urtikaria) ein.

Unerwünschte Wirkungen. Gastrointestinale Beschwerden und Ulzera im Magen-Darm-Trakt, pseudoallergische Asthmaanfälle, Nierenfunktionsstörung, daneben diverse substanzspezifische Nebenwirkungen wie Arzneiexantheme, Erythema exsudativum multiforme, Phototoxizität und Agranulozytose.

B. Novaminsulfat

Novaminsulfat (Novalgin) ist mit Abstand das am stärksten wirksame Nichtopiatanalgetikum. Deswegen wurde es, trotz der Gefahr der Agranulozytose, zugelassen. Vor Einsatz von

Opiaten sollte daher die Analgesie mit Novaminsulfat ($4 \times 1 \text{ g/d}$) in der Schmerztherapie ausgereizt sein. Wichtig: Eine Kombination mit anderen Antiphlogistika bringt keinen Nutzen; aber nie Opiate ohne Novaminsulfat oder andere Analgetika als Basistherapie. Blutkontrollen!

C. Dapson

Dapson ist seit über 50 Jahren in der Lepratherapie bewährt. Es wirkt antibakteriell und antientzündlich.

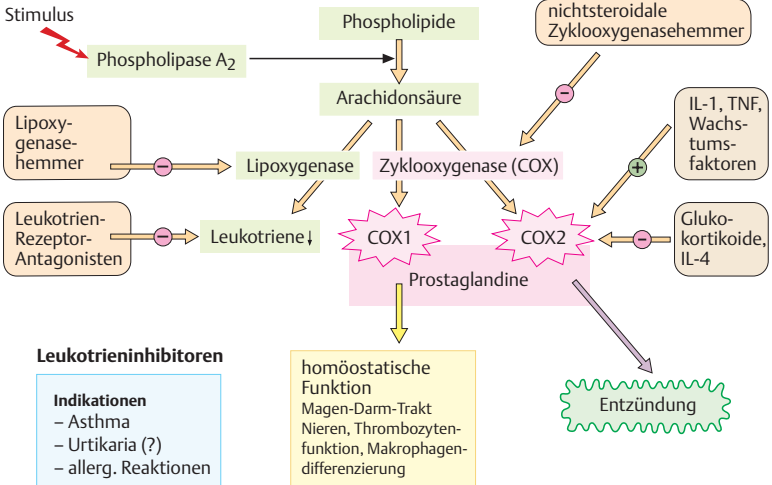
Wirkmechanismus. Wie das Synonym Diaminodiphenylsulfon (DADPS) sagt, handelt es sich um ein Anilinderivat, bei dem 2 Anilingroupen durch eine Sulfongruppe verbunden sind. Dapson wirkt auch auf den Zyklooxygenase- und Lipoxygenasemetabolismus und beeinflusst u.a. Phagozytose, Chemotaxis und Lymphozytenfunktionen, wahrscheinlich insbesondere die IL-6-abhängige Entzündung. Wie Sulfonamide hemmt es die Dihydrofolsäuresynthese und ist nach Rifampicin das wichtigste Medikament zur Behandlung der Lepra. Obwohl es nur bakteriostatisch wirkt, entwickelt *Mycobacterium leprae* nur in 2,5% Resistenzen. Dapson-Applikation: Erwachsene: 50–100 mg/d oral.

Cave Vor Therapiebeginn Ausschluss von Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel und Schwangerschaft. Unter Therapie Überwachung der Methämoglobinspiegel.

Indikationen. Lepra, Morbus Dühring, bullöses Pemphigoid, lineare IgA-Dermatose, subkorneale Pustulose, Erythema elevatum et diutinum.

Unerwünschte Wirkungen. Methämoglobinebildung mit hämolytischer Anämie, Agranulozytose, Lebertoxizität.

Nichtsteroidale Antiphlogistika, Analgetika, Dapson



nichtsteroidale Cyclooxygenase-Hemmer

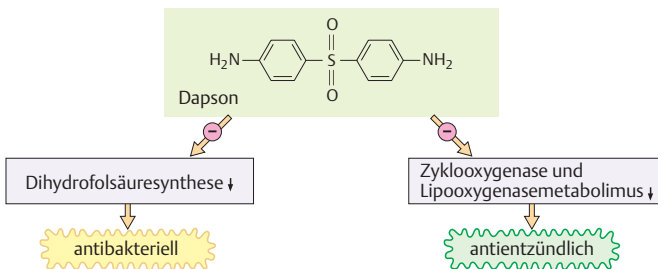
Indikationen

- Thrombophlebitis
- Erythema nodosum
- rheumatische Erkrankungen
- Begleitmedikation bei: Zoster, Erysipel, schwere Dermatitis solaris, Druckurtikaria

Unerwünschte Wirkungen

- Magen-Darm-Beschwerden, Ulzera
- Asthmaanfälle
- Nierenfunktionsstörungen
- Arzneiexantheme, Phototoxizität
- Agranulozytose (substanzspezifisch)

A. Nichtsteroidale Antiphlogistika



Indikationen

- Lepra
- Morbus Dühring
- bullöses Pemphigoid
- Erythema elevatum et diutinum (EED)
- lineare IgA-Dermatose

Unerwünschte Wirkungen

- Methämoglobinbildung → hämolytische Anämie
- Lebertoxizität
- Agranulozytose

C. Dapson

10.8 Zytostatika bei Tumoren und Autoimmunerkrankungen

Zytostatika werden zur Hautkrebsbehandlung, insbesondere bei metastasierten malignen Melanomen, spinözellulären Karzinomen, Merkel-Zell-Karzinomen und einigen Lymphomen, eingesetzt, aber auch als Immunsuppressiva bei schweren Autoimmunerkrankungen. Verschiedene Substanzklassen greifen an verschiedenen Stellen des Zellzyklus bzw. -stoffwechsels ein, um präferenziell sich schnell teilende, bösartige Zellen zu erreichen. Sie interferieren häufig mit gesunden Geweben, die eine schnelle Mitoserate zeigen, und können zu folgenden unerwünschten Wirkungen führen:

- Haarausfall, Schädigung der Haarwurzel,
- Diarrhö und Magen-Darm-Ulzera bei Hemmung der Epithelerneuerung,
- Knochenmarkdepression,
- Immunschwäche durch Hemmung der Lymphozytenvermehrung,
- Unfruchtbarkeit bei Keimzellschädigung,
- DNA-Schäden mit mutagener, teratogener oder karzinogener Wirkung,
- Zweitmalignome wie Leukämien.

Zur Maximierung zytotoxischer Wirkungen auf die malignen Zellen und Reduktion der Nebenwirkungen werden besondere Therapieregime und Kombinationen angewendet.

Die häufig dramatisch auftretende Übelkeit wird durch die Gabe von Serotoninantagonisten vor der Zytostatikagabe unterdrückt.

Systemisch:

- Indirekte DNA-Interaktion durch:
 - antimitotisch wirksame Substanzen (Vincristin, Vinblastin, Paclitaxel),
 - Antimetaboliten (Folsäureantagonisten, Purin- und Pyrimidin-Antimetaboliten).
- Direkte DNA-Interaktion durch:
 - Alkylanzien (wie Cyclophosphamid, Dacarbazin, Temozolamid, Carboplatin),
 - Antitumorantibiotika (Etoposid, Doxorubicin, Epirubicin).
- Molekular gerichtete Therapien:
 - Imatinib,
 - Bexaroten,
 - Tretinoin.

A. Indirekte Hemmung der DNA-Interaktion**■ Antimitotisch wirksame Substanzen**

Vincristin und Vinblastin werden als Vincaalkaloide bezeichnet, da sie aus der Immergrün-Art *Vinca rosea* gewonnen werden. *Vincristin* bindet an Tubulin-Dimere, die für die Mitose in der Metaphase benötigt werden (*cave*: Polyneuropathien mit kumulativer Gesamtdosis, kaum myelosuppressiv!). Das verwandte *Vin-*

blastin ist myelosuppressiv und bis auf die Gefahr eines paralytischen Ileus nicht neurotoxisch.

Indikationen. Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome, Langerhans-Zell-Histiozytosen, in Kombination bei Melanomen.

Die Taxane *Paclitaxel* und *Docetaxel* hemmen die Mikrotubuli, indem sie die Depolarisation verhindern. Breite Anwendung, so auch bei Kaposi-Sarkom oder Second-Line-Therapie beim Melanomen.

Cave Als Nebenwirkung sind Polyneuropathien und Hypersensitivitätssyndrome möglich.

Colchizin. Alkaloid der Herbstzeitlosen *Colchicum autumnale* bei Gicht, Morbus Behçet und nekrotisierender Vaskulitis.

■ Antimetaboliten**1. Folsäureantagonisten**

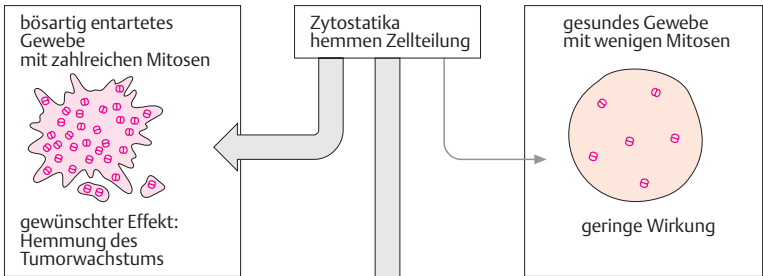
Folsäureanaloga blockieren als falsches Substrat der Dihydrofolatreduktase die Umwandlung von Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure. So bewirken sie über eine Störung der Biosynthese von Thymidin und Purinen eine DNA-Synthesestörung, in höheren Dosen auch die Proteinsynthese. Dieser Block kann durch die Zufuhr von Tetrahydrofolsäure aufgehoben werden. Das therapeutisch wichtige Methotrexat (MTX) wird oral oder parenteral verabreicht. MTX hat antiproliferative sowie immunmodulierende Eigenschaften. Als Zytostatikum entwickelt ist es heute die Referenz für neue Therapien bei Autoimmunerkrankungen.

Indikationen. In einer Dosierung von 15–25 mg/Woche (!) bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, Arthritis psoriatica, Autoimmunerkrankungen (bullöse Autoimmunerkrankheiten, Lupus erythematoses, Dermatomyositis), Sarkoidose, Pityriasis rubra pilaris. Unter den Tumoren der Haut wird es bei fortgeschrittener Mycosis fungoides angewendet.

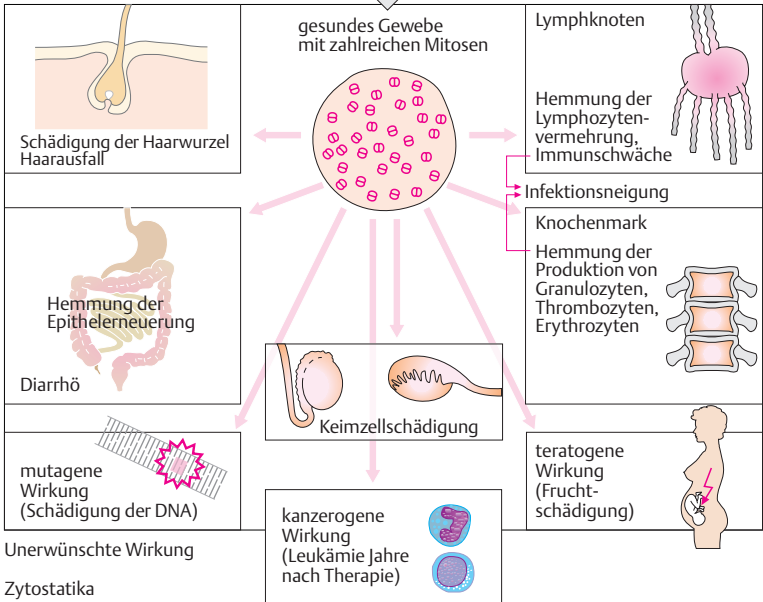
Merke MTX kann sehr gut und sicher in Kombinationen mit Phototherapie, TNF- oder IL-12-/IL-23-Antagonisten kombiniert werden.

Risiken. Kontrazeption bei Männern und Frauen nötig! Leberfibrose besonders bei Alkohol; selten, aber schwer: Alveolitis, Knochenmarkdepression, Nierenschädigung.

Zytostatika bei Tumoren und Autoimmunkrankheiten

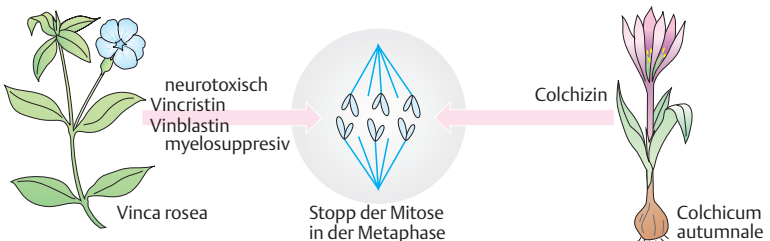


Wirkung



Unerwünschte Wirkung

Zytostatika



Antimitotisch wirksame Substanzen

A. Indirekte Hemmung der DNA-Interaktion

10.8 Zytostatika bei Tumoren und Autoimmunkrankheiten

2. Purin- und Pyrimidin-Antimetaboliten

Purin- und Pyrimidin-Antimetaboliten sind falsche Basen (6-Mercaptopurin, 5-Fluoruracil) oder Nukleoside mit falschen Zuckern (*Cytarabin*). Sie hemmen die DNA-/RNA-Synthese oder führen zu falschen Nukleinsäuren. 6-Mercaptopurin entsteht im Körper aus der unwirksamen Vorstufe *Azathioprin*. Dieses wird meist als Immunsuppressivum eingesetzt, oft in Kombination mit Glukokortikoiden, um diese einzusparen.

Cave Toxischer Metabolismus bei Fehlen der Thiopurinmethyl-Transferase; Enzym vor Therapie bestimmen oder sehr enge Blut- und Leberkontrolle! Der Abbau von 6-Mercaptopurin wird durch Allopurinol gehemmt → keine Kombination!

Indikationen. Bullöse Autoimmunkrankheiten, Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Vaskulitiden.

Risiken. Knochenmarkdepression, Leberfunktionsstörungen. Kontrazeption nicht zwingend!

B. Direkte DNA-Interaktion

Diese Gruppe von Substanzen bindet kovalent entweder direkt oder, häufiger, nach Metabolismus in normalen somatischen oder Tumorzellen an DNA-Basen. Dies führt zu sog. DNA-Crosslinks oder DNA-Strangabbrüchen. Weiterhin werden Apoptosesignale induziert.

■ Alkylanzien

Die Überbrückungen zwischen den bestehenden DNA-Strängen verhindern ein geregeltes Aufsplitten. Nebenwirkungen sind die sich schnell teilenden Zweitmalignome nach langen Low-Dose-Therapien. Der aktive Metabolit des *Cyclophosphamids* verursacht die hämorrhagische Zystitis. *Dacarbazin* wird in der Leber, *Temozolomid* über Hydrolyse in der Tumorzelle zum hoch aktiven Methyl Diazonium metabolisiert. Alkylanzien führen zu schwerer Übelkeit (Tag 1) und einer milden Myelosuppression (Tag 21). First-Line-Therapie bei Melanom.

Cisplatin, *Carboplatin*, *Oxiplatin* werden metabolisiert und verursachen besonders Crosslinks. Einsatz als Second- oder Third-Line-Kombinationstherapien. Starke Übelkeit, Myelosuppression, periphere Polyneuropathie und Nephrotoxizität. Derzeit werden sie beim Melanom als Carboplatin-Taxol-Kombination ein-

gesetzt. *Fotemustin*, ein Nitroseharstoff, wird als Alkylans eingesetzt.

■ Zytostatische Antibiotika/Topoisomeraseinhibitoren

Direkte DNA-Bindung induziert Sauerstoffradikale, die zu DNA-Einzelstrangbrüchen führen. Beispiele: Am häufigsten werden *Doxorubicin* (cave: Kardiotoxizität) und *Daunorubicin* als Mono- oder in Kombinationstherapien in der Dermatologie – insbesondere bei angiomatösen Tumoren – verwendet. Zur Reduktion der Toxizität werden sie liposomal verkapselt, zusätzlich wird dadurch ihre Anreicherung in Gefäßzellen verbessert.

Epirubicin und *Etoposid* kommen in Kombinationstherapien beim metastasierten Merkel-Zell- und spinözellulären Karzinom vor.

C. Molekular gerichtete Therapien

Diese Therapeutika sind eine heterogene Gruppe von kleinen Molekülen bis zu Antikörpern. Sie wurden als Inhibitoren von spezifischen Molekülen entwickelt; hierzu zählen auch Retinoide.

Imatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der die Signale des „platelet derived growth factors“ und verwandter Tyrosinkinasen hemmt. Er wirkt insbesondere bei Erkrankungen, die mit Störungen des c-Kit-Rezeptors im membranhaften intrazellulären Teil des Moleküls einhergehen.

Indikationen. Dermatofibrosarkome, seltene Melanome, seltene Mastozytosen.

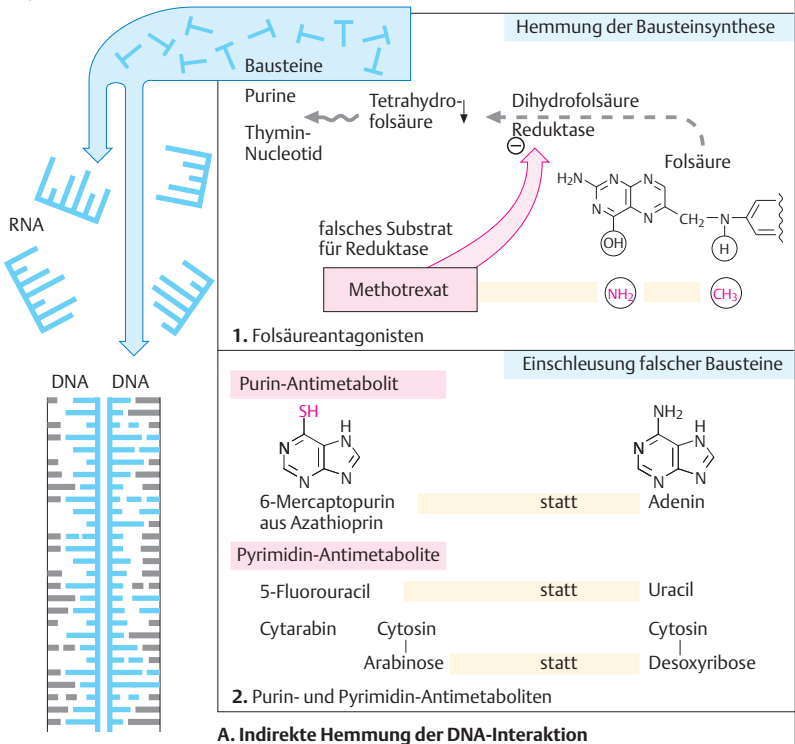
EGFR-Inhibitoren führen oft zu einer schweren medikamenteninduzierten Rosazea, die mit einem günstigen Ansprechen einhergeht.

Angiogeneseinhibitoren befinden sich im experimentellen Stadium.

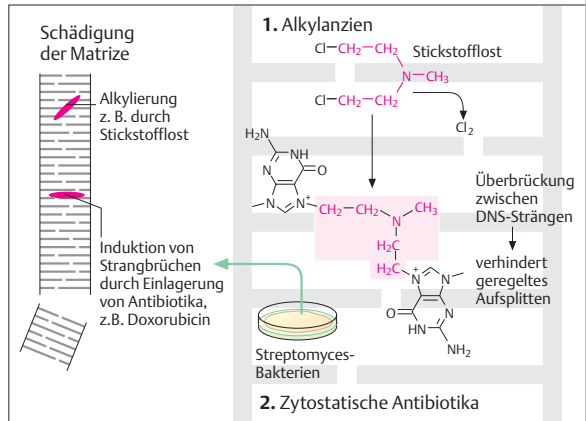
■ Topische Anwendung

Äußerlich angewandte Zytostatika. Von Bedeutung sind 5-Fluoruracil und *Podophyllo-toxin*. Durch Provokation einer schweren toxischen Dermatitis können sie zur Regression von aktinischen Keratosen, Morbus Bowen, Verrucae vulgares oder Kondylomen führen.

Zytostatika bei Tumoren und Autoimmunkrankheiten



A. Indirekte Hemmung der DNA-Interaktion



B. Direkte DNA-Interaktion

10.9 Antiinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den Grundlagen der antibakteriellen Therapie.

A. Mensch-Erreger-Interaktion

Die Besiedelung der Haut und Schleimhaut durch Bakterien entspricht der normalen *Kolonisation*. Überwinden sie die Hautbarriere und dringen in das Gewebe ein, liegt eine *Infektion* vor, gegen die sich der Körper mit seinem Immunsystem meist zu wehren weiß, ohne dass Krankheitszeichen auftreten. Gelingt dies nicht, kommt es zur *Infektionskrankheit* mit Entzündungszeichen.

B. Angriffsorte der Antibiotika

Vorteilhaft sind Substanzen, die Bakterien, aber möglichst wenig körpereigene Zellen schädigen. Ein günstiger Angriffspunkt sind daher bakterielle Zellwände, die bei menschlichen Zellen nicht vorkommen.

C. Wirkweise und Resistenzen

Je nach Wirkweise werden die Bakterien abgetötet (*bakterizider Effekt*) oder in der Proliferation gehemmt (*bakteriostatischer Effekt*).

Wirkt ein Mittel gegen wenige Bakterienarten, wird es als Schmalspektruman antibiotikum bezeichnet (Penizillin G), wirkt es gegen viele, nennt man es Breitbandantibiotikum (Zephalosporine). Sind Bakterien aufgrund ihrer Stoffwechseleigenschaften unempfindlich gegenüber einem Antibiotikum, liegt eine *primäre* oder *natürliche Resistenz* vor. Bildet sich dagegen unter Einwirkung des Antibiotikums bei einem ursprünglich empfindlichen Bakterienstamm durch eine Mutation eine unempfindliche Mutante, wächst diese ungehemmt weiter, so liegt eine *sekundäre* oder *erworbene Resistenz* vor.

Dies ist auch durch die Übernahme eines Resistenzplasmids aus der DNA, eines anderen resistenten Bakteriums möglich. Je häufiger ein bestimmter Wirkstoff eingesetzt wird, umso höher ist das Risiko einer Resistenzbildung. Die Ausbildung von multiresistenten Problemkeimen, wie dem methizillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und insbesondere multiresistenter Tuberkulose, ist oft die Folge konsekutiver Anwendung von Monotherapien.

Merke

Bei Antibiotikagabe:

- Indikation gut prüfen! Bei vielen Hauterkrankungen lokal eher Desinfizienzien als Antibiotika anwenden. Mindestens gleiche Wirksamkeit ohne das Risiko einer Resistenzentwicklung.
- Möglichst enges Wirkspektrum wählen, nicht bei jedem Keim Breitbandantibiotika, da hierdurch die Gefahr der Resistenzentwicklung steigt – im Zweifel Antibiotogramm.
- Reserveantibiotika wie Vancomycin sind Problemsituationen (MRSA) vorbehalten!

D. Substanzklassen der Antibiotika

■ 1. Hemmstoffe der Zellwandsynthese

Bakterien sind von einer festen, schützenden Zellwand aus einem netzartigen Peptidoglykangerüst umgeben, die ein Platzen der unter hohem osmotischem Innendruck stehenden Zellmembran verhindert. Die benötigten Bausteine, 2 Aminosäuren mit einer Peptidkette, werden im Bakterium synthetisiert und dann durch die Zellmembran ausgeschleust. Die anschließende Vernetzung erfolgt durch die Transpeptidase.

Hemmstoffe der Zellwandsynthese wirken bakterizid, da die Zellen aufgrund der Zellwanddefekte platzen. Zu ihnen zählen die β -Lactam-Antibiotika (Penizilline und Zephalosporine), außerdem Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin.

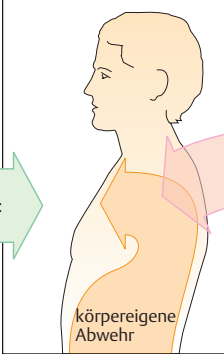
Penizilline. Die Penizilline wirken über eine Hemmung der Transpeptidase bakterizid. Die Muttersubstanz ist Penizillin G (Benzylpenizillin). Es wird aus Schimmelpilzen, ursprünglich *Penicillium notatum*, gewonnen. Wie bei allen Penizillinen ist das Grundgerüst die 6-Aminopenizillansäure (wirkt selbst nicht antibakteriell) mit einem 4-gliedrigen β -Lactamring.

Die Elimination erfolgt schnell renal ($t_{1/2} \sim 1/2$ h), die Wirkdauer kann aber verlängert werden durch:

- Eine höhere Dosis, die länger über dem antibakteriell erforderlichen Schwellenwert bleibt.
- Gleichzeitige Gabe von Probenecid: Dieses konkurriert am Säuresekretionssystem und verzögert so die renale Ausscheidung von Penizillin G.
- Intramuskuläre Gabe als Depotpräparat – hierbei führt die Kombination von Penizillin G und Substanzen mit positiv geladener Aminogruppe (Procain, Benzathin) zur Aus-

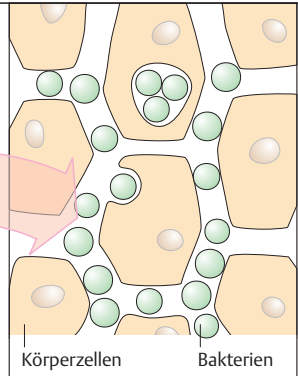
Antiinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien

Eindringen von Bakterien: Infektion

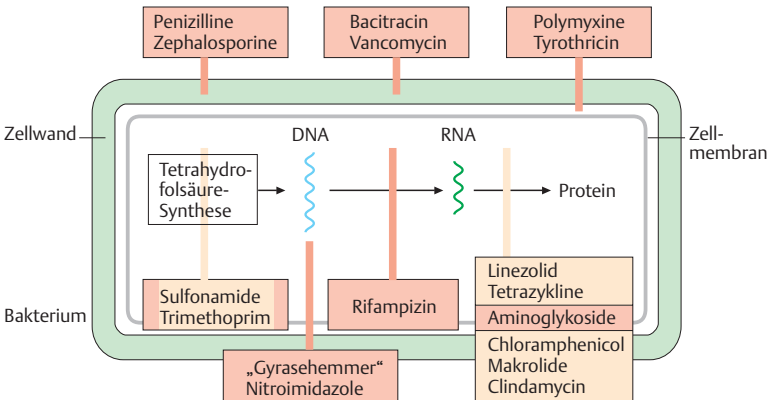


anti-bakterielle Wirkstoffe

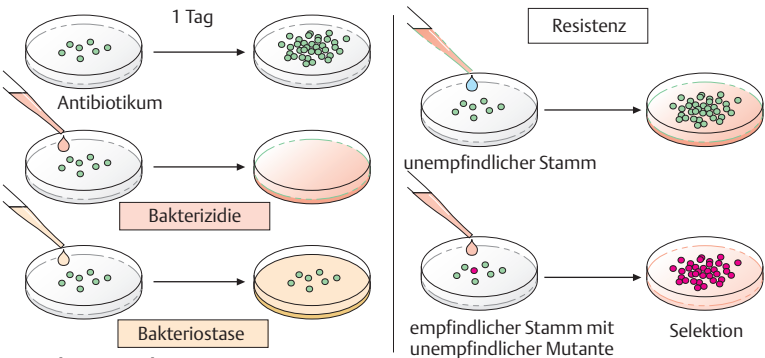
möglichst spezifische Schädigung von Bakterien



A. Mensch-Erreger-Interaktion



B. Angriffsorte der Antibiotika



C. Wirkweise und Resistenzen

10.9 Antiinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien

bildung schlecht wasserlöslicher Salze, die das Penizillin G unterschiedlich schnell wieder freigeben.

Depotpräparate, die kontinuierlich geringe Mengen Penizillin freisetzen, werden bei Lues sowie zur Rezidivprophylaxe bei rezidivierenden Erysipelen eingesetzt.

Penizillin G ist sehr gut verträglich, kann allerdings bei etwa 5% zu einer Typ-III-Allergie mit Exanthem oder Typ-I-Allergie mit Urtikaria und anaphylaktischem Schock ($< 0,05\%$) führen. Bei bekannter Penizillinallergie besteht, wegen des gemeinsamen β -Lactamrings, in etwa 5–10%, eine Kreuzallergie mit Zephalosporinen! Bei hoher Dosis oder intrathekalen Gabe, Gefahr von Neurotoxizität mit Krampfanfällen.

Nachteile von Penizillin G sind:

- schmales Wirkspektrum,
- Säureempfindlichkeit – Magensäure spaltet den β -Lactamring, parenterale Gabe,
- bakterielle β -Lactamasen, wie die Penizillinase von Staphylokokken, können Penizillin inaktivieren und sind dadurch resistent.

Derivate. Bei den Derivaten wurde daher der β -Lactamring substituiert. Sie sind daher:

- Säurestabil und oral verabreichbar (Penizillin V, Oxacillin, Amoxicillin).
- Penizillinasefest: Isoxazolyl-Penizilline (Oxacillin, Cloxacillin, Flucloxacillin), somit auch gegen Staphylokokken wirksam.
- Haben ein erweitertes Wirkspektrum: Das Aminopenizillin Amoxicillin wirkt auch im gramnegativen Bereich (*Escherichia coli*, Salmonellen), noch breiter wirksam (auch Pseudomonasarten) sind die Carboxypenizilline (Ticarcillin) und die Acylaminopenizilline (Mezlocillin, Piperacillin). Kombination mit Penizillinasehemmern (Clavulansäure, Sulbactam) sind möglich.

Indikationen penizillinasefester Substanzen: Staphylokokkendominierte Infektionen wie großflächige Impetigo contagiosa, Furunkel und Karbunkel, schwere Paronychien, sekundär infiziertes atopisches Ekzem. Breiter wirkende Derivate bei Borreliose (Kinder und Schwangere), Hautlisteriose.

Zephalosporine. Zephalosporine wirken ebenfalls durch die Hemmung der Transpeptidase bakterizid. Sie sind säurestabil, werden aber schlecht resorbiert, sodass meist eine parenterale Gabe erforderlich ist (wenige wie Cefalexin oral verabreichbar). Sie sind penizillinasefest und haben ein breites Wirkspektrum.

Indikationen: Rezidivierendes Erysipel, Neuroborreliose, schwere Infektionen mit gramnegativen Keimen.

Unerwünschte Wirkungen: Insgesamt gut verträglich, aber allergische Reaktionen mög-

lich (s. o.). Bei einigen Nephrotoxizität, Blutungen (Vitamin-K-Antagonismus), Alkoholunverträglichkeit.

Weitere Zellwandsyntheseblocker. Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin stören die Ausschleusung der Bausteine durch die Zellmembran. Sie wirken gegen grampositive Erreger.

Indikationen: Reserveantibiotikum bei schwerer MRSA-Infektion. Vancomycin ist neben Metronidazol Mittel der Wahl bei pseudomembranöser Kolitis (Überwucherung des Darmes durch *Clostridium difficile*, Komplikation einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie; besonderes Risiko bei Clindamycin!).

■ 2. Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäuresynthese

Tetrahydrofolsäure (THF) ist ein Koenzym bei der Synthese der DNA- und RNA-Bausteine Purin und Thymidin. THF wird aus Dihydrofolsäure (DHF) durch die DHF-Reduktase gebildet.

Sulfonamide. Sulfonamide hemmen durch ihre strukturelle Ähnlichkeit zur Paraaminobenzoessäure als falsches Substrat die Synthese von Dihydrofolsäure und wirken so bakterio-

statisch.

Trimethoprim. Trimethoprim hemmt die bakterielle DHF-Reduktase, die deutlich empfindlicher ist als das menschliche Enzym (selten Knochenmarkdepression).

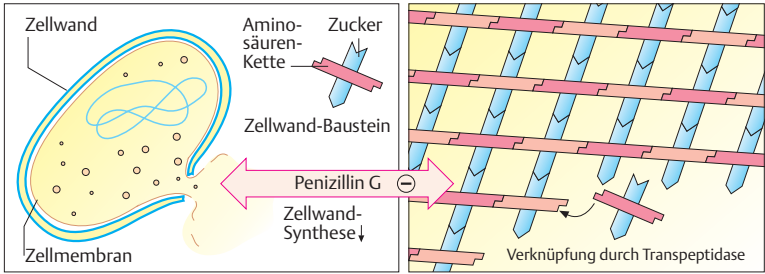
Cotrimoxazol. Ist eine Kombination aus Trimethoprim und dem Sulfonamid Sulfamethoxazol. Durch die Hemmung beider Schritte ist die antibakterielle Wirkung besser und Resistenzen sind seltener als bei den Einzelkomponenten.

Indikationen: Infektionen durch gramnegative Keime, insbesondere gramnegativer Fußinfekt; Toxoplasmoseprophylaxe und Prophylaxe sowie Therapie von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (syn.: *Pneumocystis carinii*-Pneumonie) bei HIV-Infizierten.

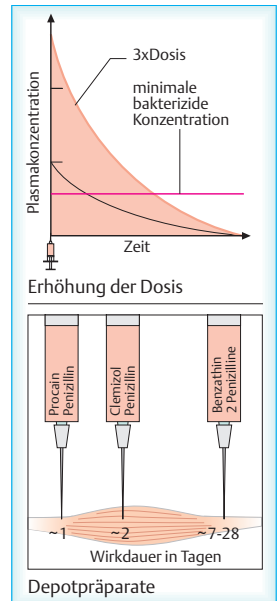
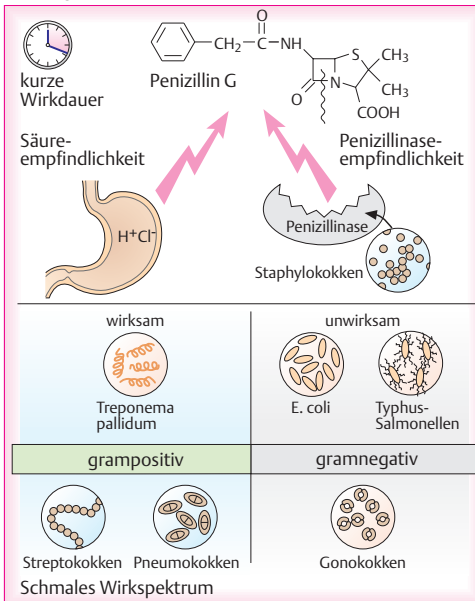
Unerwünschte Wirkungen: Schwere Arzneimittel-exantheme bis hin zum Lyell-Syndrom, hämolytische Anämie oder hämolytische Krise bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Neuro- und Hepatotoxizität.

Cave Keine Gabe am Ende der Schwangerschaft und bei Neugeborenen aufgrund der Gefahr eines Kernikterus!

Antiinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien



Wirkung von Penicillin G



Nachteile von Penicillin G

mögliche Vorgehensweise

	Säure	Penicillinase	Spektrum
Penicillin V	fest	empfindlich	schmal
Oxazillin	fest	fest	schmal
Amoxizillin	fest	empfindlich	breit

Derivate von Penicillin G

Zefalexin	fest	fest, aber empfindlich gegen Zephalosporinase	breit
-----------	------	---	-------

Zephalosporin

1. Hemmstoffe der Zellwandsynthese

D. Substanzklassen der Antibiotika

■ 3. Hemmstoffe der DNA-Funktion

Das Enzym Gyrase verändert die Raumorientierung von DNA-Molekülen durch Öffnen und Verdrillen von Schlingen der DNA-Doppelhelix.

Gyrasehemmer (Chinolone). Gyrasehemmer scheinen insbesondere das Verschließen der geöffneten Stränge zu blockieren und wirken dadurch bakterizid. Die ältere Substanz Nalidixinsäure wirkt nur gegen gramnegative Bakterien. Neue Substanzen wie Ofloxacin, Ciprofloxacin oder Norfloxacin haben ein breiteres Spektrum und erreichen auch bei Infektionen an inneren Organen höhere Wirkkonzentrationen.

Indikationen: Adnexitis, Prostatitis, Gonorrhö, Infektionen der Haut und Weichteile.

Unerwünschte Wirkungen: Neurotoxizität (Verwirrtheit, Krämpfe), Magen-Darm-Beschwerden, allergische Exantheme, Knorpelschäden.

Cave Nicht während Schwangerschaft, Stillzeit und im Wachstumsalter.

Nitroimidazol-Derivate (Metronidazol). Schädigung der DNA durch Strangabbrüche oder Komplexbildung in obligat anaeroben Bakterien und dadurch bakterizid.

Indikationen: Oral bei Infektionen mit Anaerobiern (pseudomembranöse Kolitis) und Protozoen, topisch bei Rosazea und perioraler Dermatitis wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung.

Rifampicin. Hemmt die zur Transkription erforderliche DNA-abhängige RNA-Polymerase und wirkt so bakterizid, gegen grampositive und gramnegative Keime, insbesondere auch Mykobakterien.

Indikationen: Lepra und Tbc.

■ 4. Hemmstoffe der Proteinsynthese

Die meisten Hemmstoffe der bakteriellen Proteinsynthese interagieren spezifisch mit dem Ribosom der Bakterien.

Tetrazykline. Tetrazykline wie Doxzyklin oder Minozyklin bestehen aus 4 aromatischen Ringen, binden an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und wirken über eine Hemmung der Anlagerung von tRNA-Aminosäuren-Komplexen an die mRNA bei der Translation und sind somit bakteriostatisch bei breitem Wirkungsspektrum.

Neben der antibakteriellen besteht auch eine antiinflammatorische Wirkung bereits bei sehr geringen Dosen.

Indikationen: Infektion mit Mykoplasmen, Chlamydien, Borrelien und atypische Mykobakterien; die antiinflammatorische Wirkung wird genutzt bei Rosazea und Akne.

Unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale Beschwerden, Wirkungsverlust bei Komplexbildung mit dem Kalzium der Milch und Antazida beachten (2 h Abstand!).

Cave Keine Kombination mit Isotretinoin oder Acitretin wegen Gefahr eines Pseudotumor cerebri. Bei Kleinkindern Einlagerung in Knochen und Zähne. Photosensitivität.

Aminoglykoside. Aminoglykosidantibiotika binden ebenfalls an die 30S-Untereinheit der Ribosomen, sorgen durch Anlagerung falscher tRNA-Aminosäurenkomplexe für die Synthese falscher Proteine und wirken so bakterizid. Das Wirkspektrum betrifft besonders den gramnegativen Bereich. Zu ihnen zählen Gentamicin, Tobramycin, Spectinomycin.

Indikationen: Infektionen durch gramnegative Aerobier.

Unerwünschte Wirkungen: Oto- und nephrotoxisch.

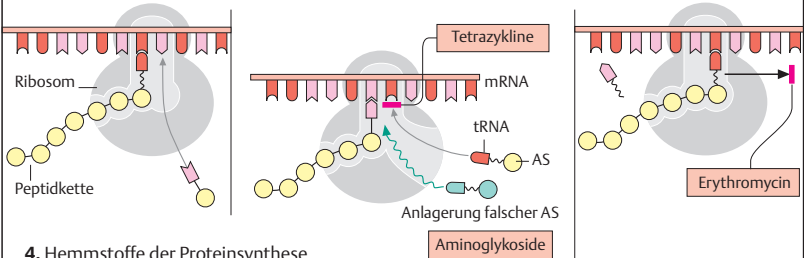
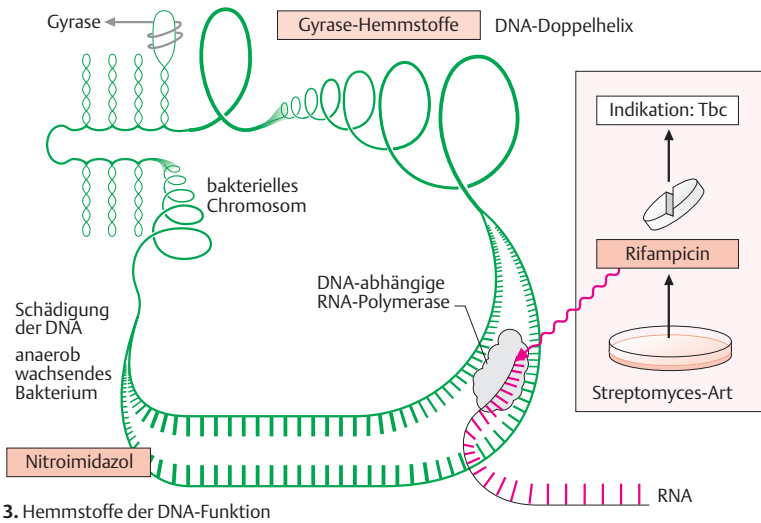
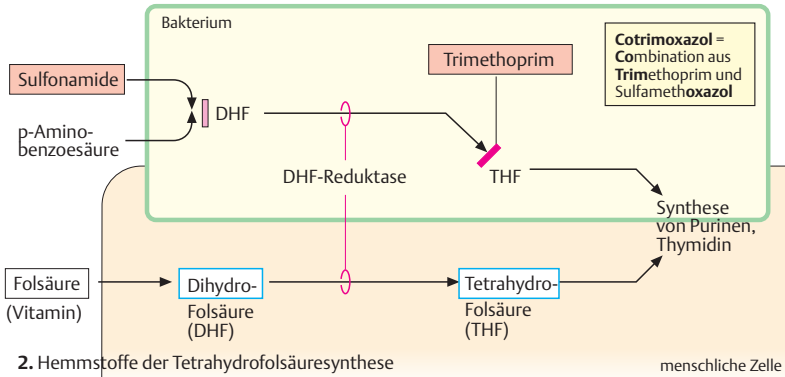
Makrolide. Erythromycin oder seine weniger säurelabilen Derivate Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin binden an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und unterdrücken das Weiterücken des Ribosoms entlang der mRNA und wirken so vorwiegend bakteriostatisch auf grampositive Erreger. Sie eignen sich als Ersatzpräparat bei Penicillinallergie oder -resistenz.

Indikationen: Infektionen mit Streptokokken und Staphylokokken (hier zunehmend Resistenzen), Mykoplasmen und Chlamydien, teilweise bei Borreliose.

Lincosamine. Clindamycin ist ein halbsynthetisches Chloranalogon von Lincomycin. Es wirkt bakteriostatisch auf grampositive aerobe sowie auf anaerobe Keime. Anwendung an der Haut sollte speziellen Indikationen wie resistenten Staphylokokkeninfekten vorbehalten bleiben, nicht bei Akne oder einfacher zu behandelnden Infekten. Außerdem ist es die erste Alternative zum Penicillin bei Streptokokkeninfekt und Penicillinallergie.

Cave Risiko einer pseudomembranösen Kolitis durch *Clostridium difficile*.

Antiinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien



D. Substanzklassen der Antibiotika

E. Topische Antibiotikagabe

Bisher wurden topische Antibiotika bei bakteriellen Hautinfektionen, Wundinfektionen (Ulzera) und der Aknebehandlung (Erythromycin, Clindamycin) eingesetzt.

Merke Generell sollten die Indikationen sehr streng gestellt werden, da eine weitere Resistenzbildung zu befürchten ist. Topische Desinfizienzien sind oftmals gleich gut oder sogar besser wirksam und sollten, wenn möglich, vorgezogen werden!

Außerdem besteht die Gefahr der Kontaktseksibilisierung bei Behandlung von Ulzera mit Gentamicin oder Neomycin. Diese ist insofern sehr problematisch, als zwischen den Aminoglykosidantibiotika eine ausgeprägte Kreuzreaktivität besteht. Bei Typ-IV-Sensibilisierung besteht nach systemischer Applikation die große Gefahr eines hämatogen ausgelösten oder generalisierten Kontaktekzems oder eines Baboon-Syndroms.

Fusidinsäure. Eine sehr geringe Gefahr der Sensibilisierung besteht bei der Fusidinsäure bei breitem Wirkungsspektrum. Anwendung bei Staphylokokkeninfekten und Erythrasma; allerdings Gefahr der Resistenzentwicklung.

F. Desinfizienzien

Desinfektionsmittel. Zum Einsatz kommen Oxidationsmittel, Alkohole, Aldehyde, Halogene, Phenole, Tenside oder organische Säuren. Sie wirken über eine Denaturierung von Proteinen, eine Reaktion mit Nukleinsäuren oder eine Enzymhemmung. Inaktiviert werden am besten Bakterien (grampositive → gramnegative → Mykobakterien), weniger gut Hefen, Trichophyten und deren Sporen. Nur wenige sind auch viruzid (Formaldehyd).

Wunddesinfektion. Substanzen wie Polyvidon-Jod, Octenidin oder Triclosan werden heute bevorzugt. Früher verwendete Stoffe wie Wasserstoffperoxid oder Kaliumpermanganat gelten aufgrund ihrer schlechten Nutzen-Risiko-Bewertung als obsolet!

Lokale Hautdesinfektion vor chirurgischen Eingriffen. Geeignet sind Jodtinkturen, Chlorhexidinlösung oder Alkoholgemische.

Hygienische Händedesinfektion. Hierzu dienen Alkohole, Aldehyde, Phenole oder Tenside.

Flächen-/Raum- und Instrumentendesinfektion. Sie erfolgt mittels Tensiden, Aldehyden, Halogenen und Phenolen, da hier mangels direktem Hautkontakt weniger Kompromisse bezüglich der Verträglichkeit gemacht werden müssen.

Antiinfektiosa, Antibiotika, Desinfizienzien

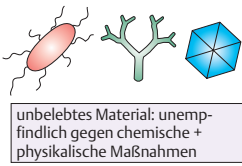
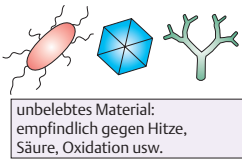
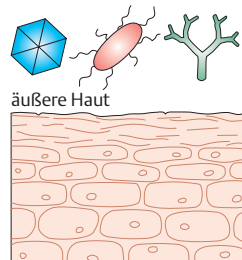
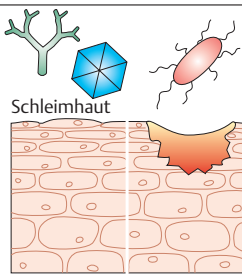
Cave

Antibiotikum

Resistenzentwicklung
Kontaktsensibilisierung,
Allergien

wenn möglich,
Desinfizienzien
bevorzugen

E. Topische Antibiotikagabe

Anwendungsorte	Anwendungsbeispiele	benutzte Wirkprinzipien
	Fußboden- oder Exkrementdesinfektion Aldehyde NaOCl Tenside	1. Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid Kaliumpermanganat Peroxycarbonsäuren
	Instrumentendesinfektion Tenside Aldehyde	2. Halogene Chlor Natriumhypochlorit Jodtinktur
	Hautdesinfektion regelmäßig z. B. Hände Alkohole Phenole Tenside akut z. B. vor lokalen Eingriffen Jod-tinktur Chlor-hexidin	3. Alkohole R-OH (R=C ₂ -C ₆) Ethanol Isopropanol
	Schleimhautdesinfektion Chlor-hexidin Wunddesinfektion Tri-closan Octenidin Polyvidon-Jod	4. Aldehyde Formaldehyd Glutaraldehyd
		5. Organische Säuren Milchsäure
		6. Phenole nichthalogeniert: Phenyl-phenol, Eugenol, Thymol halogeniert: Chlormethylphenol
		7. Tenside kationische Seifen Benzalkonium Chlorhexidin

F. Desinfizienzien

10.10 Antimykotika

Die meisten Pilzinfektionen sind lokalisiert, d. h. auf Haut und Schleimhäute oder Haare und Nägel, beschränkt. Schwere Systemmykosen mit Befall innerer Organe treten fast nur bei Immunschwäche (HIV-Infektion, Leukämie, Immunsuppressiva-Einnahme) auf. Entsprechend lassen sich die Antimykotika in *lokal* an Haut und Schleimhäuten anwendbare und *systemisch* wirksame Medikamente unterteilen. Wie bei den Antibiotika unterscheidet man nach der Wirkungsweise zwischen *fungizid* (Pilze abtötend) und *fungistatisch* (vermehrungshemmend) sowie nach der Breite des Wirkspektrums in Schmal- und Breitbandantimykotika.

Um die Pilze möglichst selektiv zu schädigen und die menschlichen Zellen zu schonen, zielen viele moderne Antimykotika auf die pilzspezifische Zellwand, z. B. durch Hemmung der Ergosterol-Biosynthese oder durch Porenbildung.

A. Hemmstoffe der Ergosterolsynthese

Ergosterol ist ein essenzieller Bestandteil der Zytoplasmamembran von Pilzzellen. Es kommt in menschlichen Zellen nicht vor. Die folgenden Gruppen greifen an verschiedenen Schritten in die Synthese ein:

1. Azole/Imidazol-Derivate. Azole sind gegen Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilze vorwiegend fungistatisch wirksam. Die meisten älteren Azole (Clotrimazol, Miconazol, Ketconazol) sind schlecht resorbierbar und daher nur für die topische Anwendung geeignet. Fluconazol und Itraconazol stehen auch für die systemische Anwendung zur Verfügung – bei schweren Pilzinfektionen der Haut, Onychomykose oder Organmykose. Voriconazol und Posaconazol sind neuere Substanzen zur Behandlung schwerer Systemmykosen.

Unerwünschte Wirkungen: Hepatotoxisch, teratogen.

2. Allylamine (Squalenepoxidase-Hemmer). Sie sind sehr gut wirksam gegen Dermatophyten (Terbinafin), weniger gegen Hefen und Schimmelpilze. Naftin steht zur topischen Anwendung zur Verfügung. Terbinafin kann topisch und systemisch verabreicht werden.

3. Morpholine. Morpholine (Amorolfine) sind topisch als Creme oder Nagellack einsetzbar.

B. Sauerstoff-Radikal-Bildner

Pyridone. Ein ebenso breites Wirkungsspektrum wie die Azole haben die Pyridone (Ciclopiroxolamin). Sie wirken fungizid über die Ausbildung von reaktiven Sauerstoffspezies und Chelatbildung. Topisch bei Pilzbefall von Haut, Schleimhaut und Nägeln.

C. Hemmstoffe der Zellwand-/DNA-Synthese

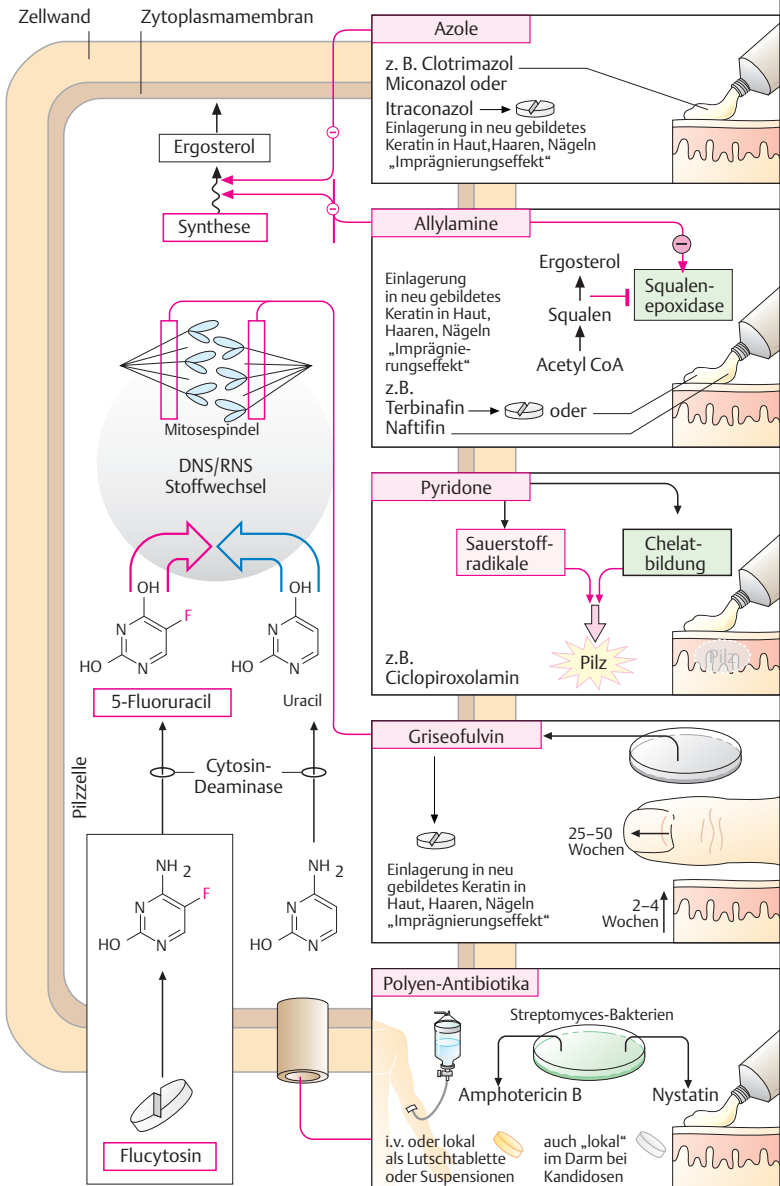
Griseofulvin. Griseofulvin stammt aus Schimmelpilzen und wirkt einzig gegen Dermatophyten. Es ist nur systemisch wirksam, indem es sich in neu gebildetes Keratin der Haut, Haare und Nägel einlagert („Imprägnierungseffekt“) und dort als Spindelgift die Mitosen der Pilze und die Synthese des Zellwandbausteins Chitin hemmt. Die erforderliche Behandlungszeit richtet sich nach der Erneuerungszeit der Haut, Haare oder Nägel.

Flucytosin. Flucytosin wird durch eine hefe- und pilzspezifische Cytosin-Deaminase in 5-Fluoruracil umgewandelt und stört so als falscher Metabolit die DNA-/RNA-Synthese von Candida-Hefen → fungizider Effekt. Es wird oral rasch resorbiert und ist gut verträglich. Es wird gerne mit Amphotericin B kombiniert, um dessen Dosis zu reduzieren.

D. Porenbildner/Polyen-Antimykotika

Polyene, wie Amphotericin B oder Nystatin, werden von Streptomyces-Arten produziert. Sie lagern sich in die Zellmembran der Pilze ein, bilden Poren, sodass über eine Steigerung der Permeabilität ein fungizider Effekt entsteht. Wegen der schlechten Resorbierbarkeit wird Amphotericin B i. v. appliziert (bei Systemmykosen und besonderen Systemleishmaniosen, insbesondere bei Immunsuppression) oder lokal bei oroösophagealen und gastrointestinalen Kandidosen verabreicht.

Antimykotika



A. Hemmstoffe der Ergosterolsynthese

10.11 Antiinfektiosa, Virustatika

A. Wirkweise der Virustatika

Virustatika greifen an verschiedenen Punkten in den viralen Stoffwechsel ein, z. B. indem sie durch falsche DNA-Bausteine (Pyrimidin-, Purin-, Pyrophosphatanaloga) die DNA-Polymerase hemmen. Angriffspunkte von Retroviren wie HIV sind darüber hinaus die reverse Transkriptase und Proteasen.

Andere Wirkstoffe verhindern das Uncoating, ein für die Aufnahme in die Wirtszelle notwendiges Abwerfen der Lipidhülle (HIV, Influenza).

Virustatika töten die Viren nicht ab, können aber effektiv deren Vermehrung hemmen. Bei Herpes-simplex- und Zosterinfektionen sollten sie frühzeitig, i. d. R. in den ersten 3 Tagen, begonnen werden.

■ Systemische Anwendung

Aciclovir. Aciclovir wirkt nur systemisch und ist das am häufigsten angewandte Virustatikum. Es kann trotz eingeschränkter Bioverfügbarkeit oft oral (p. o.) bei schweren Infektionen intravenös (i. v.) eingesetzt werden.

Aciclovir ist ein Guaninanalogen und wirkt als Antimetabolit. Nach Phosphorylierung und Aktivierung durch das Enzym Thymidinkinase in HSV- oder VZV-infizierten Zellen wird phosphoryliertes Aciclovir als falsche Base in die virale DNA eingebaut, hemmt die virale DNA-Polymerase und führt zum Kettenabbruch. Da virale Thymidinkinasen zu einer 300-mal effektiveren Aktivierung als die humane Thymidinkinase führen, trifft die Hauptwirkung die Viren der infizierten Zellen.

Indikationen: Herpes-simplex-, Varizella-Zoster-Infektion.

Unerwünschte Wirkungen: ZNS-Reaktionen.

Cave Bei i. v. Applikation selten akute Niereninsuffizienz. Regelmäßige Kreatininkontrolle, bei Nierenfunktionsstörung filtrationsabhängige Dosisanpassung.

Valaciclovir. Die Prodrug Valaciclovir wird im Körper zu Aciclovir verstoffwechselt. Wirkungen und Nebenwirkungen sind daher entsprechend; bei besserer Bioverfügbarkeit. Applikation p. o.

Famciclovir/Penciclovir. Die Prodrug Famciclovir ermöglicht die p. o. Einnahme des aktiven Wirkstoffs Penciclovir. Dieses neuere Nukleosidanalogen wirkt wie Aciclovir nach Aktivierung zum Triphosphat über Hemmung der DNA-Polymerase. Da es eine höhere intrazellu-

läre Verweildauer aufweist, reicht eine niedrigere Dosis im Vergleich zu Aciclovir.

Indikationen: Herpes genitalis, Varizella-Zoster-Infektion.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, ZNS-Reaktionen.

Brivudin. Die Wirkungsweise entspricht der anderer Nukleosidanaloga bei zumindest in vitro 100-fach höherer antiviraler Aktivität. Orale Systemtherapie 1-mal täglich. Kaum wirksam gegen HSV Typ 2.

Indikation: Zoster bei immunkompetenten Erwachsenen.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit.

Cave Orale Gabe von Brivudin darf frühestens im Abstand von 4 Wochen zu 5-Fluoruracil und anderen 5-Fluorpyrimidinen erfolgen!

Brivudin hemmt das Enzym Dihydropyrimidin-dehydrogenase, das für den Abbau von Pyrimidinen zuständig ist → erhöhte Toxizität von 5-FU mit möglicher Todesfolge!

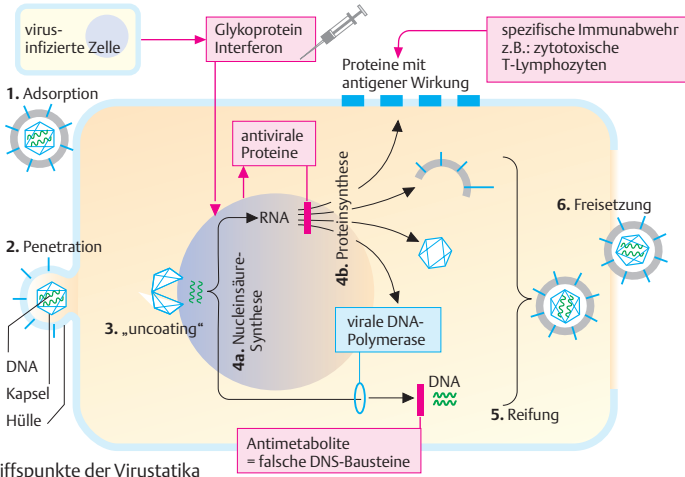
Foscarnet. Foscarnet hemmt als Pyrophosphatanalogen die Bindungsstelle für Pyrophosphat an der viralen DNA-Polymerase.

Indikationen: Infektionen durch aciclovir-resistente Herpesviren und schwere Zytomegalieinfektionen bei Immunsupprimierten, insbesondere AIDS-Patienten; lokal auch zur Behandlung von Herpes simplex.

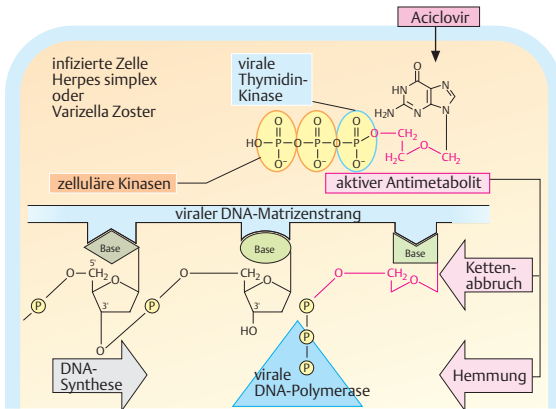
■ Topische Anwendung

Die Wirksamkeit topischer Virustatika bei Haut- und Schleimhautinfektionen ist umstritten bis nicht belegt, so die *Aciclovir*-Creme bei Herpes labialis. Bei Herpes-simplex- oder Zosterkeratitis gilt es als wirksam. Idoxuridin, ein synthetisches Nukleosid, das ebenfalls die DNA-Synthese behindert, ist topisch sicher wirksam bei Herpes-simplex-Keratitis. Foscarnet ist topisch als 2 %ige Creme erhältlich.

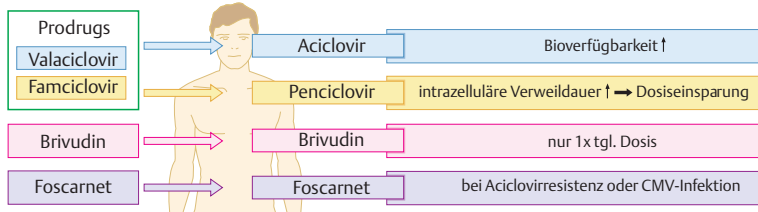
Antiinfektiosa, Virustatika



Angriffspunkte der Virustatika



Wirkweise der Antimetabolite am Beispiel von Aciclovir



Verstoffwechselung und Vorteile verschiedener Virustatika

A. Wirkweise der Virustatika

B. Virustatika bei HIV/AIDS

Bei einer HIV-Infektion wird eine Kombinationstherapie – ähnlich wie bei Tuberkulose – aus 3–4 Virustatika gegeben, um Resistenzbildung zu vermeiden und bessere Wirksamkeit zu erzielen. Diese wird als HAART (Highly active antiretroviral Therapy) oder neuer und neutraler als cART (Combined antiretroviral Therapy) bezeichnet. Sie führt nicht zu einer Eradikation der HI-Viren und damit nicht zur Heilung, aber zur:

- Senkung der Viruslast,
- Verbesserung des Immunstatus,
- deutlichen Verringerung von opportunistischen Infektionen und AIDS-definierenden Erkrankungen,
- Prävention und Behebung des AIDS-related Wasting-Syndroms,
- Lebensverlängerung.

Zur Verfügung stehen (teils auch als Kombinationspräparate):

- Nukleosidanaloga = nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren,
- nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren,
- Proteaseinhibitoren,
- Fusionsinhibitoren.

Nukleosidanaloga (NRTI). Nach dem Eindringen in die Wirtszelle schreibt das HIV mit seiner reversen Transkriptase die virale RNA in doppelsträngige DNA um, die dann vom viralen Enzym Integrase in das Wirtsgenom eingebaut werden kann. Die NRTI werden als falsche Substrate anstatt der physiologischen Nukleoside eingebaut und führen zu Strangabbrüchen. Sie werden größtenteils renal ausgeschieden; daher wenig Wechselwirkungen mit potenziell lebertoxischen Medikamenten.

Unerwünschte Wirkungen: Sind meist durch Schädigung der Mitochondrien bedingt, da diese auch Nukleoside verstoffwechseln. Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Kopfschmerzen, Laktatazidose, Myelotoxizität, periphere Nervenschädigung, aber auch Lipodystrophien und Lipomatosen.

Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). NNRTIs binden direkt an die reverse Transkriptase, in der Nähe der Substratbindungsstelle, und blocken so die Funktion. **Vorteile:** Geringe Tablettenzahl, insgesamt gut verträglich. **Nachteile:** Sehr empfindlich für Resistenzen – eine Punktmutation reicht zur Resistenzentwicklung aus, Kreuzresistenzen mit den anderen NNRTIs. Abbau erfolgt über das Cytochrom-P450-System in der Leber.

Unerwünschte Wirkungen: Substanzabhängig Lebertoxizität und allergische Reaktion (Exantheme, EEM bis Lyell bei bis zu 20%) bei Nevirapin; ZNS-Störungen bei Efavirenz.

Proteaseinhibitoren (PI). PI binden am aktiven Zentrum des viralen Enzyms Protease und stören die Spaltung des viralen Gag-Pol-Polypoteins, sodass nichtinfektiöse Viruspartikel entstehen. Sie sind gut wirksam und haben die Therapie deutlich verbessert. **Nachteile:** Wegen der kurzen Halbwertszeit mehrmals täglich Einnahme erforderlich. Abbau über P450-System in der Leber.

Unerwünschte Wirkungen: Lipodystrophie und Dyslipidämie, vermutlich durch mitochondriale Toxizität (s. NRTI), Hepatotoxizität. **Fusionsinhibitoren.** Prototyp dieser neuen Substanzklasse ist T-20. Es verhindert durch eine Inhibition des Glykoproteins gp41 die Verschmelzung von Virushülle und Wirtszellmembran und somit den Eintritt von viraler RNA in die Wirtszelle. Derzeit Anwendung in Studien.

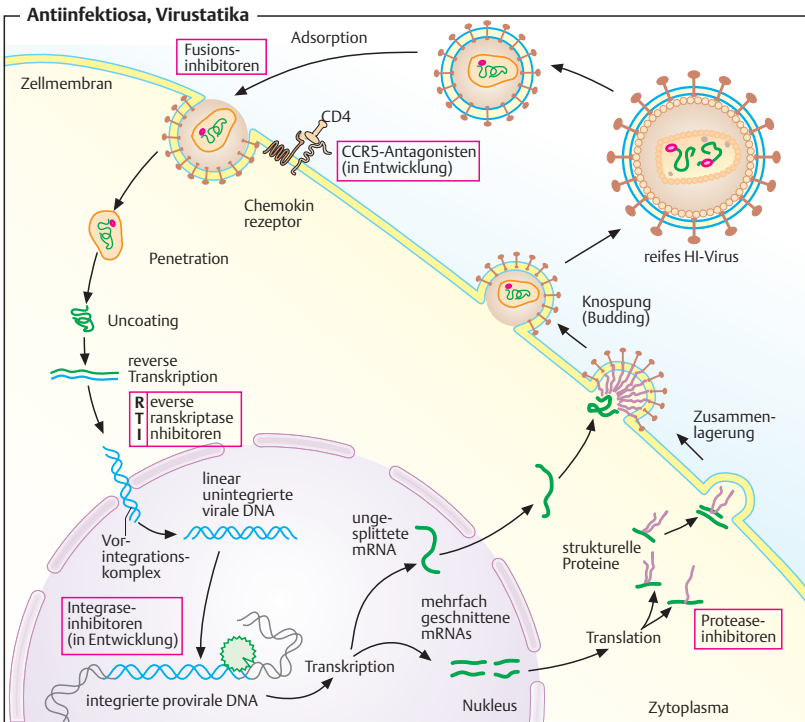
■ Combined antiretroviral Therapy

Die cART besteht in der Regel aus 2 NRTI plus 1 PI oder 1 NNRTI oder einem weiteren NRTI. Alternativ wird auch der Begriff HAART (Highly active antiretroviral Therapy) gebraucht. Diskutiert und umstritten ist der Therapiebeginn: Spätestens bei 5×10^4 HIV-Kopien/ml oder < 300 CD4⁺-Lymphozyten/ μ l.

Der Startzeitpunkt und die Auswahl der cART hängen ab von:

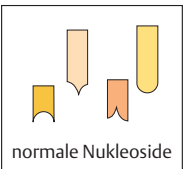
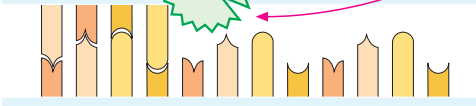
- Viruslast,
- Immunstatus,
- Virustyp,
- Resistenzlage,
- Compliance (Kombinationspräparate mit wenig Tabletten!),
- Ko-Medikation,
- Vorerkrankungen.

Eine einmal begonnene cART sollte wegen Resistenzbildung nicht mehr abgebrochen werden. Der Patient sollte ausführlich vor Beginn über die Wirkungen, Nebenwirkungen, Auswirkungen auf den Alltag aufgeklärt und vorbereitet werden.



R Reverse
T Transkriptase
I Inhibitoren

virale DNA



Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

virale RNA

c o m b i n e d A n t i R e t r o v i r a l T h e r a p y	2 NRTIs	2 NRTIs + 1 PI
	2 NRTIs + 1 NNRTI	3 NRTIs

cART

B. Virustatika bei HIV/AIDS

10.12 Antiparasitika

Antiparasitika werden gegen *Ektoparasiten* wie Läuse, Flöhe oder Milben auf Haut und Haaren und gegen *Endoparasiten* wie Würmern im Darm (Anthelminthika) oder andere Einzeller im Körper (Antiprotozoika) eingesetzt.

Wirkstoffe gegen *Ektoparasiten* sind:

- Akarizide – gegen Milben,
- Insektizide – gegen Insekten,
- Repellenzien – Insektenabwehrmittel.

A. Akarizide/Insektizide

Permethrin. Ein halbsynthetisches *Pyrethroid*, auf der Basis eines Pflanzenextrakts aus Chrysanthemen hergestellt, wirkt es in Analogie zu natürlichen Insektiziden in Blumen als Nervengift für die Parasiten. Es verhindert einen Verschluss der Natriumkanäle und führt über den ungehemmten Natriumeinstrom in die Zelle zu vermehrten Nervenimpulsen mit Krämpfen und Lähmungen. Permethrin ist gegen Krätzmilben (Skabies) und Läuse gut wirksam und steht als 5%ige Creme für die Haut oder als Lösung bei Befall der Haare zur Verfügung. Es ist gut verträglich und seine Anwendung ist auch bei Kindern sowie in Schwangerschaft und Stillzeit möglich. Bisher geringe Resistenzbildung.

Auch *Goldgeist forte* zählt zu den Pyrethrumextrakten (eine 25%ige Lösung aus dem Fluidextrakt aus den Blüten von *Chrysanthemum cinerariaefolium*). Es wird gegen Kopf-, Filz-/Kleiderläuse und ihre Nissen eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen: Hautreizungen, Juckreiz, Brennen, Haarausfall.

Hexachlorcyclohexan (Lindan). Wirkt ebenfalls bei Skabies und Pediculosis durch Schädigung des Nervensystems der Parasiten. Wegen seiner guten Wirksamkeit war es lange das Mittel der Wahl, ist aber wegen seiner höheren Toxizität von Permethrin abgelöst worden und seit 2008 nicht mehr im Handel.

Unerwünschte Wirkungen: Neurotoxisch bei hoher Resorption, speziell bei Kindern.

Benzoylbenzoat. Es gilt als sicheres Antiskabiosum, das auch bei Säuglingen und Kleinkindern anwendbar ist. Auch für Schwangere liegen derzeit keine Hinweise auf teratogene Wirkungen vor.

Crotamiton und Allethrin. Auch eine Behandlung der Skabies mit *Crotamiton*, allerdings schlechtere Wirksamkeit, oder mit dem *Pyrethroid Allethrin* ist möglich.

Merke Besonders wichtig bei der Therapie von Skabies oder Pedikulose ist die Untersuchung und ggf. zeitgleiche Behandlung aller Kontaktpersonen – sonst sind Rezidive oder kleine Epidemien in Kindergärten, Schulen oder Altenheimen nicht selten!

Systemisch – Ivermectin (Stromectol). Es handelt sich um ein in der Veterinärmedizin lange eingesetztes Antiparasitikum. Für den Menschen existiert in Frankreich eine Zulassung als orale Einmaldosis zur Behandlung der Skabies. Eine Wiederholung nach einer Woche wird empfohlen. Es ist insbesondere hilfreich bei Skabies norvegica, Rezidiven, Mehrfachbefall in Familien oder Heimen und bei Immunsupprimierten. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Therapie der Larva migrans.

B. Repellenzien

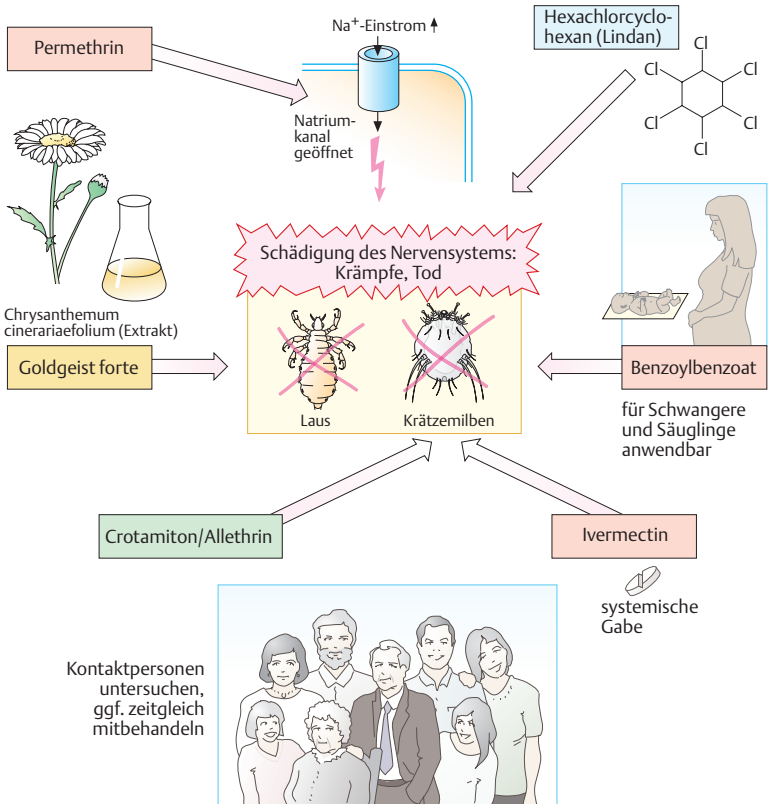
Repellenzien dienen der präventiven Parasitenabwehr. Sie werden gegen Stechmücken – insbesondere zur Expositionsprophylaxe gegenüber Malaria –, aber auch gegen Bremsen, Fliegen und Zecken auf die Haut aufgetragen. Wichtigste Vertreter sind DEET (Diethyltoluamid), Icaridin oder Sesquiterpene. Unabdingbar ist die Kombination mit physikalischem und mechanischem Schutz wie langärmeliger Kleidung und Moskitonetzen.

C. Anthelminthika

Die Therapie mit Anthelminthika hängt vom Ektoparasiten ab. Meist sind jedoch Albendazol in einer Dosierung von etwa 10–15 mg/kgKG oder Mebendazol (100–200 mg/d) wirksam. Die Behandlungszeit beträgt je nach Parasit zwischen 3 und 14 Tagen, bei *Echinococcus multilocularis* wesentlich länger. Bei vielen Darmparasiten wird 2 Wochen nach der 1. Therapie eine Wiederholung empfohlen.

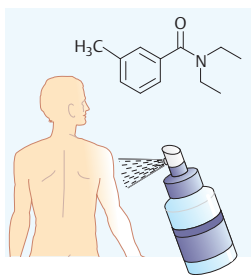
Weitere Anthelminthika mit engerem oder breiterem Indikationsspektrum sind: Praziquantel (3×20 –25 mg/kgKG), Niclosamid, Pyviniumemboat und Pyrantelboat (bei Enterobiasis) und Diethylcarbamazin oder Ivermectin (bei lymphatischer Filariose oder Onchozerkose).

Antiparasitika



A. Akarizide/Insektizide

DEET (Diethyltoluamid)



Schutzmaßnahmen



B. Repellenzien

10.13 Retinoide

Zu den Retinoiden zählen Derivate der Vitamin-A-Säure (Retinol) und Substanzen mit anderer chemischer Struktur, aber ähnlicher biologischer Aktivität. 3 Generationen werden unterschieden:

- nichtaromatische Retinoide: Tretinoin (all-trans-Retinsäure, ATRA), das Isomer Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) und Alitretinoin (9-cis-Retinsäure),
- monoaromatische Retinoide: Acitretin, Etretnat und Motretinid,
- polyaromatische Retinoide: Adapalen, Tazaroten, Bexaroten.

Wirkungen: Die Retinoide gehören zur Steroid-Superfamilie. Sie fördern die terminale Epidermisdifferenzierung der Keratinozyten und inhibieren Talgdrüsen durch Hemmung der Sebozyten, Proliferation und der Talgproduktion. Gleichzeitig Hemmung der Neutrophilenchemotaxis. Die Retinoide entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische nukleäre Retinoidrezeptoren (RAR und RXR mit verschiedenen Isoformen und Untertypen) und durch Bindung an zytoplasmatische Retinoidbindungsproteine.

■ Systemische Anwendung

Isotretinoin. Es wirkt sebumsuppressiv, anti-komedogen sowie antiinflammatorisch und ist damit sehr effektiv bei der systemischen Behandlung der schweren, therapieresistenten Akne. Neben dieser zugelassenen Indikation wird Isotretinoin auch bei Rosacea fulminans und conglobata, gramnegativer Follikulitis, schwerer Seborrhö und Psoriasis pustulosa eingesetzt; bei Psoriasis, Lichen ruber planus und Mycosis fungoides auch als Retinoid und PUVA-Therapie (RePUVA-Therapie). Es wird zur Verminderung der Tumorentstehung prophylaktisch bei Goltz-Gorlin-Syndrom, Xeroderma-pigmentosum-Patienten sowie bei Organtransplantierten eingesetzt.

Merke Die frühere Dosisempfehlung ist nebenwirkungsreich. Wegen besserer Verträglichkeit bei ähnlicher Wirksamkeit werden 10–20 mg/d empfohlen.

Acitretin. Es ist der aktive Metabolit des früher verwandten Etretnats und wird zur Behandlung der Psoriasis angewandt. Eine Kombination mit topischen Antipsoriatika und als RePUVA ist möglich, so bei schwerer Psoriasis vulgaris (auch schwerem Nagelbefall), Psoriasis pustulosa, psoriatischer Erythrodermie, bei Hyperkeratosen, Pustulosis palmoplantaris, Morbus Darier, Pityriasis rubra pilaris, Li-

chen ruber planus. Indikationen und Effizienz ähnlich denen des Isotretinoin.

Bexaroten. Ist ein neueres rezeptorselektives Retinoid zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome. Eine Kombination mit MTX, IFN- α oder extrakorporaler Photopherese ist bei allen 3 Retinoiden möglich.

Alitretinoin. Neues Retinoidderivat mit Wirkung am Retinoid-X- und Retinoid-A-Rezeptor. Zugelassen für die Behandlung schwerer, therapieresistenter Hand- und Fußekzeme.

Unerwünschte Wirkungen. Hauptproblem aller Retinoide ist deren Teratogenität! Bei Schwangeren und Stillenden sind Retinoide absolut kontraindiziert!

Cave Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine strikte Kontrazeption durchführen und dies monatlich überprüfen: Bei Isotretinoin mindestens einen Monatszyklus vor Beginn und nach Einnahme. Bei Acitretin bis 2 Jahre nach Einnahme. Daher Acitretin bei gebärfähigen Frauen immer durch Isotretinoin ersetzen! Keine Blutspende in dieser Zeit!

Fast alle unerwünschten Wirkungen sind strikt dosisabhängig: Blutfetterhöhung (am stärksten bei Bexaroten), trockene Haut und Schleimhäute, Paronychien und Staphyloidermien; Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Anämie, Thrombozytämie, Haarausfall (Acitretin), Gelenk-, Knochen- oder Muskelbeschwerden (Isotretinoin, lang oder hochdosiert); Hypothyreose (Bexaroten).

Ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Suizidneigung unter Retinoiden wurde durch epidemiologische Daten widerlegt.

■ Topische Anwendung

Isotretinoin, Tretinoin, Adapalen. Anwendung bei leichter und mittelschwerer Akne sowie bei Präkanzerosen und Falten.

Tazaroten. Proliferationshemmend und differenzierend bei Plaque-Psoriasis.

Bexaroten. Bei kutanen Lymphomen.

Unerwünschte Wirkungen. Erythem, Reizung, Brennen, Austrocknung.

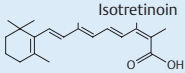
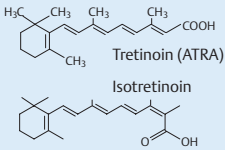
Cave Auch topische Retinoide sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Retinoide

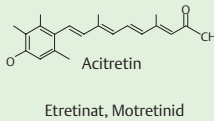
Vitamin-A-Säure

Retinoide

nichtaromatische

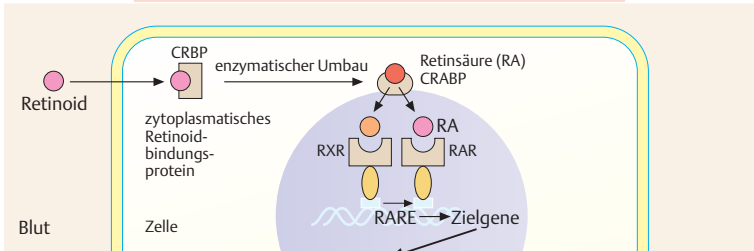
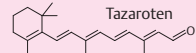
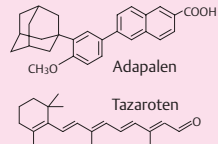


monoaromatische



Etretinat, Motretinid

polyaromatische



Wirkungen

verbesserte epidermale Differenzierung

Neutrophilenchemotaxis, antiinflammatorisch

Talgproduktion Talgdrüsenproliferation

Antitumorwirkung

Acitretin



Psoriasis

Isotretinoin



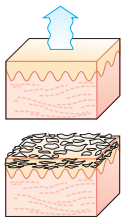
Akne

Bexaroten

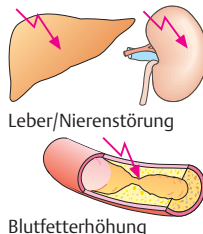


T-Zell-Lymphom

Anwendungsbeispiele oder Indikatoren



trockene Haut

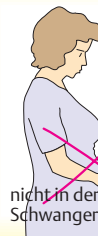


Leber/Nierenstörung

Blutfetterhöhung

Unwünschte Wirkungen

CAVE



nicht in der Schwangerschaft



keine Blutspende

10.14 Antihistaminika und Antipruriginosa

A. Antihistaminika

Histamin ist ein körpereigenes biogenes Amin, das v. a. in Mastzellen, basophilen Granulozyten und Thrombozyten gespeichert wird. Es ist der wichtigste Mediator allergischer Typ-I-Reaktionen und pseudoallergischer Urtikaria. Weiter amplifizieren Mastzellen und Histamin Typ-III- und Typ-IV-Reaktionen. Histamin übt seine Wirkung über 4 verschiedene, G-Proteingekoppelte Membranrezeptoren aus:

- H_1 -Rezeptor: allergische und pseudoallergische Reaktionen.
- H_2 -Rezeptor: Stimulation der Magensaftsekretion, kardial chronotrop und inotrop, Vasodilatation.
- H_3 -Rezeptor: Neurotransmitterfreisetzung im ZNS.
- H_4 -Rezeptor: Chemotaxis von Immun- und Entzündungszellen.

Wirkmechanismus. Antihistaminika wirken als kompetitive Rezeptorantagonisten am Histaminrezeptor. Während alte Präparate relativ rezeptorunspezifisch blockieren und ein breites Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum besitzen, werden die neueren Präparate entsprechend ihrer Selektivität für die genannten Rezeptoren in H_1 -, H_2 -, H_3 - und H_4 -Antihistaminika eingeteilt, wobei derzeit nur H_1 - und H_2 -Antihistaminika (H_1 = antiallergisch und H_2 = als Magenschutz) therapeutisch von Bedeutung sind.

H_1 -Antihistaminika werden bei allergischen und pseudoallergischen Erkrankungen eingesetzt, insbesondere Urtikaria. Die H_1 -Blocker der *ersten Generation* (Clemastin, Ketotifen, Chlorphenamin) können aufgrund ihrer Lipophilie gut die Blut-Hirn-Schranke passieren und wirken damit sedierend. Eine Nebenwirkung, die therapeutisch durch abendliche Anwendung genutzt werden kann. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Herzrhythmusstörungen, paradoxe Erregungszustände mit Krampfneigung bei Kindern und Gewichtszunahme. Die H_1 -Blocker der *zweiten* und *dritten Generation* (Cetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin) zeigen dagegen keine gute ZNS-Gängigkeit und damit keine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Fahrtauglichkeit.

Indikationen. *Systemische Anwendung* – p. o.:

- Rhinitis allergica,
- Conjunctivitis allergica,
- Urtikaria.

Wichtig ist es, Antihistaminika kurz vor der Saison und dann kontinuierlich einzunehmen. Akut positiv beeinflusst werden v. a. Hypersekretion, Niesreiz, Juckreiz. Die Schleimhautschwellung muss präventiv behandelt werden, nicht im Anfall.

Systemische Anwendung – i. v.: Erste Injektion bei *anaphylaktischer Reaktion* auf Medikamente oder Insektentische, um einen schnellen Wirkungseintritt zu erreichen.

Cave Bei Leberschädigung oder gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die auch über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden, besteht die Gefahr einer Intoxikation mit gefährlichen Herzrhythmusstörungen (Terfenadin). Wichtig: Auch an Makrolide (Erythromycin), Kontrazeptiva, Ciclosporin A und Grapefruit denken!

Topische Anwendung: Bei Rhinitis und Conjunctivitis allergica können H_1 -Antihistaminika als Nasenspray oder als Augentropfen angewandt werden. Der relative Nutzen gegenüber einer konsequenten Systemprophylaxe ist zu prüfen.

B. Antipruriginosa

1. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Es handelt sich eigentlich um Antidepressiva und Antiemetika. Sie verfügen über eine juckreizlindernde Wirkung (dafür keine Zulassung). Sie blockieren selektiv den Serotonintransporter. Serotonin wirkt so im synaptischen Spalt länger und in höherer Konzentration.

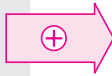
2. Trizyklische Antidepressiva. Die älteren trizyklischen Antidepressiva hemmen nichtselektiv auch andere Monoamintransporter. Sie haben daher, wie das Cyproheptadin, Serotonin und Histamin, antagonistische und sedative Wirkungen. Nützlich, da es eine starke Hemmung von H_1 - und H_2 -Wirkungen mit Sedierung bewirkt, kann aus dieser Gruppe Doxepin sein. Die Dosis hierfür ist allerdings deutlich niedrigerer als für psychiatrische Indikationen.

3. Opiatantagonisten. Einige Opiatantagonisten sind insbesondere bei schwerem hepatisch bedingtem Pruritus die erste Wahl.

4. Topisch: Zur topischen Linderung von Juckreiz ist die Basistherapie mit harnstoffhaltigen Externa entscheidend; zusätzlich kann Thesit angewendet werden.

Antihistaminika und Antipruriginosa

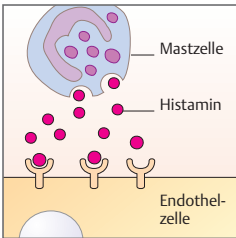
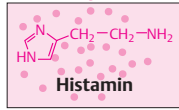
- Antigen-Antikörper-Komplexe
- Komplement mit C_{3a} , C_{5a}
- Entzündungen
- Verbrennungen
- Pharmaka



Mastzelle



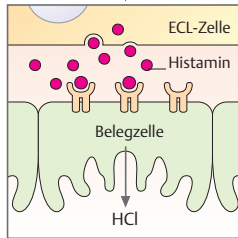
- Adrenalin
- Prostaglandin E_2
- Histamin H_2


 H_1 -Rezeptortyp

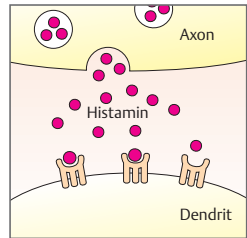

Bronchienverengung



Darm-peristaltik ↑


 H_2 -Rezeptortyp

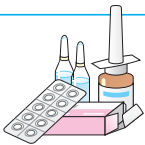
- Adrenalin ↑
- Juckreiz
- Schmerzvermittlung

Gefäßweite ↑
Permeabilität ↑
Herzfrequenz ↑

 H_3 -Rezeptortyp

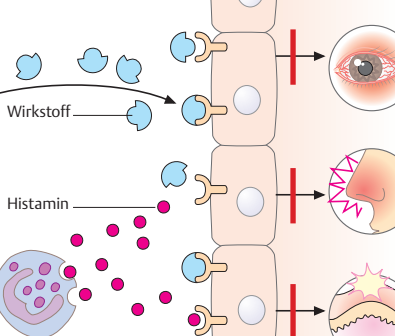
Freisetzung von Neurotransmittern:

- Histamin
- Noradrenalin
- Acetylcholin
- Peptide
- 5-Hydroxytryptamin

Histamin und seine Wirkungen


 H_1 -Antagonisten

- Levocetirizin
- Desloratadin
- Fexofenadin
- Loratadin
- Terfenadin



Indikationen

Conjunctivitis allergica

Rhinitis allergica

Urtikaria

A. Antihistaminika

A. Keratolytika

Zu den Keratolytika, den hornlösenden und abschuppenden Substanzen und Schälmitteln, zählen neben den Retinoiden:

- Salizylsäure,
- Harnstoff (Urea pura),
- Azelainsäure,
- Benzoylperoxid,
- Alpha-Hydroxy-Säuren („Fruchtsäuren“).

Salizylsäure. Sie wurde früher aus Weidenarten (*Salix spec.*) gewonnen, worauf ihr Name zurückzuführen ist. Salizylsäure wirkt ab einer Konzentration von 0,5–2% keratolytisch sowie bakterio- und fungistatisch. Als Schutz vor Oxidation wird Salizylsäure dem Antipsoriatikum Dithranol (s. u.) beigemischt, da Letzteres sonst seine Wirkung verliert. Die antiseptische Wirkung ist mit 1% erreicht, die keratolytische steigt mit der Konzentration. Bei Ganzkörpertherapien 0,5–2%, bei kleiner Behandlungsfläche bis 10–40% und okklusiv.

Indikationen: Abtragen superinfizierter Krusten, Hyperkeratosen, festhaftende Schuppen bei Psoriasis (insbesondere am behaarten Kopf bei Tinea amiantacea, 2–5% Salizylsäure in Olivenöl), 10% okklusiv bei Warzen und Klavi.

Unerwünschte Wirkungen: Reizung, Austrocknung, bei großflächiger Anwendung Intoxikationsgefahr (Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen); unerwünschte Wirkungen treten v.a. bei Kindern auf.

Cave Keine Anwendung bei Kindern und Säuglingen sowie im letzten Schwangerschaftstrimenon!

Harnstoff (Urea pura). Er wirkt keratolytisch und hat eine hohe Wasserbindungsfähigkeit. Daher dient er in Dermatika als Feuchtigkeitsspender, v.a. in Basiscremes, und eignet sich daher zur supportiven Therapie bei Ekzemen, insbesondere des Exsikkations- und atopischen Ekzems oder bei Lichenifikation, Xerose und Ichthyosen. Außerdem wird Harnstoff 40%ig zusammen mit Antimykotika bei Nagelpilz zum Aufweichen der Nagelplatte eingesetzt.

Azelainsäure. Sie gehört zu den Dicarbonsäuren und kommt natürlich auf der Haut vor. Azelainsäure wird von *Malassezia* spp. gebildet und hat antimikrobielle Wirkung. Zusätzlich wird ihr ein schälender Effekt zugesprochen. Anwendung bei Akne und Rosazea als 20%ige Creme und 15%iges Gel.

Unerwünschte Wirkungen: Brennen, Hautreizungen.

Benzoylperoxid. Es wirkt als starkes Oxidationsmittel keratolytisch und antibakteriell. Bei Akne wird es topisch in Form von Cremes und Waschgelen angewandt.

Unerwünschte Wirkungen: Irritative Dermatitis, Exsikkation, Verfärbung der Kleidung.

Alpha-Hydroxy-Säuren. Sie werden in unterschiedlichen Konzentrationen zum chemischen Peeling in der ästhetischen Dermatologie verwendet.

B. Antiproliferativa

Vitamin-D-Derivate. Die Vitamin-D₃-Derivate Calcipotriol, Calcitriol und Tacalcitol werden bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaquetyp topisch angewendet, oft kombiniert mit einer systemischen Therapie. Sie binden an spezifische Rezeptoren, die für die epidermale Differenzierung von Bedeutung sind. Häufig werden die Vitamin-D-Derivate in Kombinationspräparaten mit topischen Glukokortikoiden angewendet.

Unerwünschte Wirkungen: Toxische Dermatitis, Hyperkalzämie bei zu großflächiger Anwendung (> 30%).

Dithranol (Cignolin). Dithranol ist das älteste Antipsoriatikum (> 100 Jahre); es verursacht keine Langzeitnebenwirkungen. Der Wirkmechanismus ist weitgehend unbekannt. Dithranol ist besonders bei allen Formen der Plaquesoriasis sehr wirksam: Es wird in steigender Konzentration (1/32–2%) auf die Plaques aufgetragen; gut kombinierbar mit Phototherapie oder Methotrexat. Bei zu hoher Konzentration kommt es nach etwa 24 h zu einer toxischen Dermatitis der umgebenden gesunden Haut. „Die Psoriasis verbrennt in der Cignolindermatitis.“ Bewährt ist auch das minutenweise Aufbringen von Cignolinvaseline 3–4%ig als sog. Minutentherapie oder Kurzkontakttherapie.

Unerwünschte Wirkungen: Die stark verschmutzende Braunfärbung von Haut und Behandlungsareal. Eine Cignolindermatitis kann pustulös werden. Posttherapeutisch erscheint um die Plaques oft eine braune Färbung und Pigmentierung; zentral bildet sich vorübergehend ein Pseudoleukoderm.

Keratolytika, Antiproliferativa

Salizylsäure

Indikationen

- Hyperkeratosen
- Warzen
- Klavus
- Psoriasis
- Superinfektion

unerwünschte Wirkungen

- Reizung
- Austrocknung
- systemische Absorption und mögliche Toxizität bei Kindern

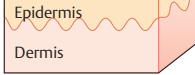
α -Hydroxy-Säuren

Indikationen

- Faltenglättung/ästhetische Medizin

unerwünschte Wirkungen

- toxische Dermatitis
- Erythem
- Pigmentstörungen



Schälwirkung

Azelainsäure

Indikationen

- Akne
- Rosazea

unerwünschte Wirkungen

- toxische Dermatitis
- Hautreizung

Benzoylperoxid

Indikation

- Akne

unerwünschte Wirkungen

- toxische Dermatitis
- Exsikkation

Harnstoff

Indikationen

- trockene Haut
- Ichthyosen
- atopisches Ekzem

selten Brennen bei Erosionen

A. Keratolytika

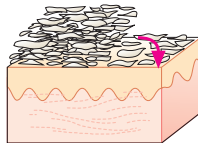
Vitamin-D-Derivate

spezifischer Vitamin-D-Rezeptor

verbesserte epidermale Differenzierung

1. Vitamin-D-Derivate

B. Antiproliferativa



Antiproliferation

Indikation

Psoriasis

leicht bis mittelschwer

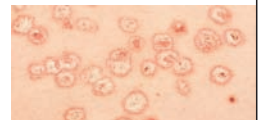
chronisch – stationär

„Die Schuppenflechte verbrennt im Feuer des Cignolins“



Cave
toxische Dermatitis

daher vorsichtige Dosisstärkung



Psoriasisplaques

2. Dithranol (Anthralin, Cignolin)

A. Antihidrotika

Zur Behandlung von übermäßigem Schwitzen sind neben der Leitungswasseriontophorese topisch Aluminiumsalze oder Botulinumtoxin vielversprechend.

Aluminiumsalze. Aluminiumchlorid und Aluminiumchloridhexahydrat hemmen über einen zeitweisen Verschluss der Schweißdrüsenausführungsgänge die Schweißabgabe. Sie werden in niedriger Dosierung in Kosmetika oder Deostifte eingearbeitet. Höher dosiert werden medizinische Deoroller als Medikament abends unter ärztlicher Anleitung topisch aufgetragen. Monotherapie ist wichtig.

Indikation: Hyperhidrosis axillaris.

Unerwünschte Wirkung: Toxische Dermatitis.

Botulinumtoxin. Botulinumtoxin A führt über eine Hemmung der parasympathischen Nervenendigungen sehr effektiv zu einer Unterdrückung der Schweißbildung. Es wird intrakutan am gewünschten Wirkort injiziert, wobei die Menge und Dosis vom Applikationsort und seiner Fläche abhängen. Die Wirkung hält für 4–8 Monate an, danach ist eine erneute Behandlung erforderlich.

Indikation: Hyperhidrosis axillaris. Um an Kopf, Händen und Füßen das aufgrund der guten Innervierung schmerzhaftes Einspritzen zu vermeiden, kann akral eine Blockanästhesie gesetzt werden.

Leitungswasseriontophorese. Sie ist die Therapie der ersten Wahl bei Hyperhidrosis palmaris et plantaris (Kap. 26.3).

B. Medikamente bei Pigmentstörungen

Depigmentierende Substanzen. Sie werden bei Hyperpigmentierungen wie Melasma eingesetzt. Wichtigste Vertreter sind Hydrochinon und seine Derivate. Hydrochinon wirkt als Tyrosinanalagon über eine Hemmung der Melaninsynthese. Es wird i. d. R. mit Retinoiden und stark wirksamen Glukokortikoiden zur topischen Anwendung kombiniert.

Unerwünschte Wirkungen: Milien, Ochrochrose, Irritationen.

Pigmentierung und Repigmentierung. Zur Pigmentierung oder Repigmentierung von hypo- oder depigmentierten Makulä bei Vitiligo kommen folgende Behandlungen in Betracht:

- Photo- oder Photochemotherapie mit Schmalspektrum-UVB oder PUVA. Die Repigmentierung startet i. d. R. follikulär, in der Vitiligo kommt es leichter zur Photodermatitis und am Rand zur Hyperpigmentierung, dadurch Kontrasterhöhung.

- Glukokortikoide topisch (*cave:* Atrophie) oder Calcineurinantagonisten topisch (*cave:* Phototherapie).
- Camouflage: Abdecken der Vitiligo mit medizinischem Make-up. Nach guter Beratung kosmetisch zufriedenstellende und nebenwirkungsarme Lösung.
- Die Melanozytentransplantation oftmals mit „fleckigem“ Resultat entfällt derzeit wegen des Transplantationsgesetzes.

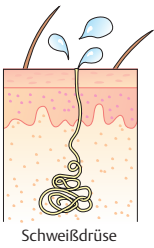
C. Hautreinigungs- und Hautschutzmittel

Hautreinigungsmittel. Durch die tägliche Hautreinigung mit Wasser und Seifen oder synthetischen Detergenzien (Syndets) werden Schmutz, Bakterien und Hauttalg reduziert. Bei Seifen handelt es sich um Natrium- oder Kaliumsalze freier Fettsäuren. Da sie basisch sind, greifen sie den natürlichen Säureschutzmantel der Haut an und haben außerdem eine kalziumfällende Wirkung. Dies wirkt bei akuten Dermatitis und chronischen Ekzemen, insbesondere bei Exsikkationsekzemen, zusätzlich irritierend. Die neueren Syndets sind ebenso wirksam zur Hautreinigung, aber gleichzeitig pH-Wert-neutral und auch auf vorgeschädigter Haut, wie bei Ekzemen, besser verträglich.

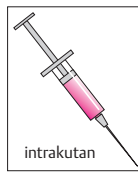
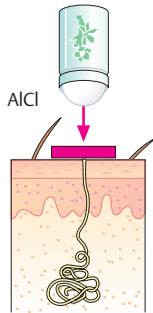
Hautschutzmittel. Sie dienen am Arbeitsplatz und im privaten Umfeld, dem Schutz vor Irritationen/Noxen (auch häufiger Kontakt mit Wasser kann eine Noxe darstellen!) und so auch vor potenziellen Allergenen. Die Präparate werden je nach Exposition (Öl, Wasser) und Anforderung an die Arbeit ausgewählt. Ihre Anwendung sollte gut erklärt und regelmäßig kontrolliert werden.

Die meisten Präparate bieten neben der medizinischen Schutzkomponente gleichzeitig noch pflegende Eigenschaften.

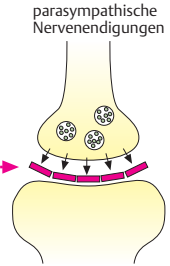
Topische Therapieansätze und Hautschutz



1. Aluminiumsalze A. Antihidrotika

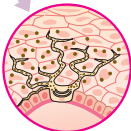


2. Botulinumtoxin



Hydrochinon

als
Tyrosinanalogen



1. Depigmentierende Substanzen

B. Medikamente bei Pigmentstörungen



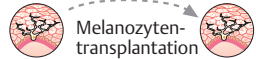
topisch:

- Glukokortikoide
- Calcineurin-inhibitoren

(Re-)pigmentierung



2. Repigmentierende Substanzen



Vermeiden



C. Hautreinigungs- und Hautschutzmittel

Verwenden



je nach Krankheitsbild
spezielle Pflegeprodukte

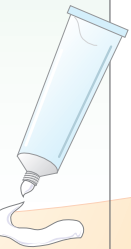
Harnstoff
(schuppen-
erweichend)

Fette/Öle
(Fett ↑)

Gerbstoffe
(z. B. Tannin)

Polidocanol
(Juckreiz ↓)

Wasser
(Feuchtigkeit ↑)



11.1 Phototherapie

A. UV-Strahlung

Die elektromagnetischen Wellen des sichtbaren Lichts reichen von 400–800 nm, beginnend beim kurzwelligen Violettblau (400 nm) über Grün und Gelb ins Rot reichend, das bei 800 nm in das Infrarot übergeht. Sichtbares Licht hat wahrscheinlich nur bei seltenen Gendefekten krankheitsverursachende Bedeutung; therapeutisch wird es im Laser und bei der photodynamischen Therapie (PDT) genutzt. Infrarot verursacht Wärme im Gewebe, primär durch Erhitzung des Wassers. Am besten untersucht sind biologische Wirkungen der UV-Strahlung im UVB-Bereich (280–320 nm) und UVA-Bereich (280–400 nm). Strahlung < 280 nm (UVC 200–280 nm) und Röntgenstrahlen erreichen nicht die Erdoberfläche. Als Grundregel verursacht UVB direkte DNA-Schäden, während UVA dies nur indirekt bei hoher Energie erreicht. UVA verursacht fast alle phototoxischen und allergischen Reaktionen.

B. Grundlagen der Phototherapie

Die Phototherapie wird i. d. R. mit UVB- oder UVA-Strahlung durchgeführt; Ausnahmen sind die PDT und einzelne Laser. Bei PDT und Laser geht es darum, durch möglichst lokalisierte Energieabgabe einen gezielten Gewebeschaden zu verursachen, mit dem Ziel, Tumoren oder virusinfiziertes Gewebe zu zerstören. Phototherapien dienen der Behandlung entzündlicher Krankheiten, v. a. Psoriasis, Ekzeme, kutanes T-Zell-Lymphom, aber auch Pruritus oder seltenere Krankheiten, vermutlich durch Modulation der Immunantwort. Durch die Therapie wird die Epidermis strukturell so verändert, dass sich eine Lichtschwiele entwickelt und die UV-Empfindlichkeit nachlässt.

Therapeutisch stehen Fluoreszenz- und Hochdruckstrahler zur Verfügung, die meist UVA und UVB der gesamten Breite emittieren. Das therapeutische Spektrum kann durch die Gestaltung der Röhren, das Gas, die innere Oberflächenbehandlung und Filter gezielt modifiziert werden. Gängig erhältlich sind UVB-Breitspektrumröhren (280–320 nm), UVB-311-nm-Röhren, UVA-Röhren (320–400 nm) und als Hochdruckstrahler UVA₁ (340–400 nm). Die Bestrahlungsdosis muss immer in applizierter Energie/Fläche angegeben werden (mJ/cm² oder J/m²) und nie in Zeiteinheiten, da die Geräte je nach Ausstattung und Alter der Röhren sehr unterschiedliche Leistungen erbringen.

Cave Eine falsche Datenübermittlung oder Geräteeinstellung kann zu tödlichen Verbrennungen führen.

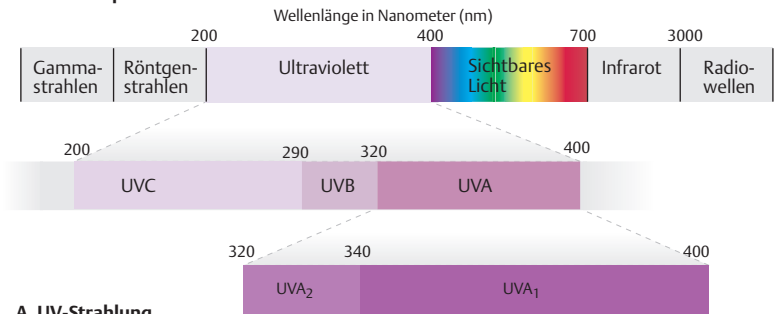
C. UVB-Phototherapie

UVB kann direkt einen Sonnenbrand verursachen. Die minimale Dosis, die einen gerade sichtbaren Sonnenbrand in Form eines Erythems verursacht, wird als minimale Erythemdosis (MED) bezeichnet. Sie nimmt mit dunklerer Hautfarbe zu, von 20–40 mJ/cm² bei Hauttyp I bis etwa 120 mJ/cm² bei Hauttyp III. Typisch für die MED und das UVB-Erythem, den Sonnenbrand, ist das Auftreten nach 12–24 h.

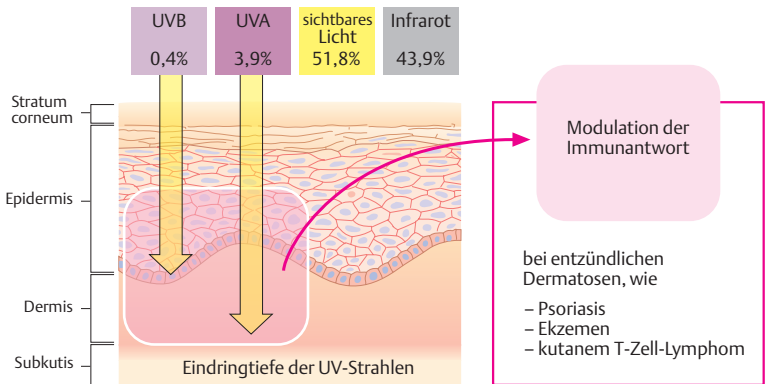
Wird eine Phototherapie mit UVB durchgeführt, sollte diese mit etwa 50% der MED begonnen und bis zu 5-mal pro Woche durchgeführt werden. Vor jeder erneuten Bestrahlung muss der Patient auf das Vorliegen eines Erythems hin untersucht werden. Im Laufe der Behandlung steigt die zu applizierende Dosis und die Therapie muss immer nahe am Erythem durchgeführt werden. Sie muss daher meist jeden bis jeden 2. Tag der Hautfarbe angepasst werden – bei Steigerungen im Bereich von etwa 20% – bis eine individuelle Höchstdosis erreicht ist.

Neben Breitband-UVB wird zunehmend das energetisch etwa 10-fach schwächere, langwellige UVB-311 nm eingesetzt, da es bei vielen entzündlichen Krankheiten therapeutisch wirksamer ist, so bei Psoriasis, Ekzem und kutanem T-Zell-Lymphom. Bei urämischem Pruritus ist UVB-311 nm unwirksam, während Breitband-UVB einen guten Effekt zeigt. Die UVB-311 nm erfolgt mit einer 10-fach höheren Dosis als Breitband-UVB. Bei Umstellungen ist dies zu beachten, damit keine tödlichen Verbrennungen auftreten. UVB-311 nm ist auch bei Vitiligo wirksam und führt zu einer viel schöneren, kupfernen Bräune als andere UV-Therapien.

Phototherapie



A. UV-Strahlung



B. Grundlagen der Phototherapie



Um therapeutisch bedingte Dermatitis solaris zu vermeiden, vor Therapiebeginn:

1. Ermittlung der minimalen Erythemdosis (MED)
2. Beginn mit 50% der MED
3. Steigerung bis zur individuellen Höchstdosis



Breitband-UVB

urämischer Pruritus

energetisch
10 x schwächer

UVB-311nm

Psoriasis, Ekzem, Lymphom

C. UVB-Phototherapie

11.1 Phototherapie

D. UVA- und UVA₁-Phototherapien

UVA-Strahlung allein verursacht praktisch kein Erythem, jedoch eine tiefbraune bis grauschwarze Pigmentierung. Eine Sofortpigmentierung „immediate pigment darkening“ (IPD) nach 30 min und das „delayed tanning“ (DT) nach 24 h. UVA ist therapeutisch wenig wirksam und wird nur in Kombination mit UVB bei der Behandlung des atopischen Ekzems eingesetzt, um durch diese Kombination den Juckreiz deutlicher zu mildern.

UVA₁, das keine erythematöse Wirkung hat, wird in noch höheren Dosen appliziert. Die Wirkung ist so, dass bei Niedrigdosis UVA₁ mit 20–30 J/cm² 1000-mal mehr Energie einstrahlt, wird als bei UVB-Therapien! Mitteldosis (30–50 J/cm²) und Hochdosis UVA₁ (50–60 J/cm²) besitzen antientzündliche und kollagenauflösende Wirkungen durch die Induktion von Matrixmetalloproteinasen. Die größte Bedeutung liegt in der Behandlung der Morphea und evtl. auch der systemischen Sklerodermie. UVA₁ ist wirksam beim atopischen Ekzem und bestimmten Formen der Graft-versus-Host-Erkrankungen.

E. PUVA und Photochemotherapien

Ohne alleinige therapeutische Wirkung ist UVA durch Aktivierung von chemischen Ringstrukturen für phototoxische und allergische Reaktionen verantwortlich. Eine dieser Strukturen ist 8-Methoxypsoralen, 8-MOP. Nach systemischer oder topischer Applikation von 8-MOP verursacht UVA in geringsten Dosen, je nach Hauttyp 0,5–3 J/cm² phototoxische Reaktionen, die sich als Psoralen (8-MOP) plus UVA oder PUVA therapeutisch nutzen lassen. Etwa 2 h nach Einnahme von 8-MOP oder 10–20 min nach Kontakt mit 8-MOP-Lösung entwickelt die Haut eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegen UVA, sodass mit 0,5–3 J/cm² die minimale phototoxische Dosis (MPD) erreicht wird: Das entspricht gegen Mittag etwa 4–20 min Tageslicht. UVA tritt auch durch jedes Fensterglas, sodass hier kein Schutz erfolgt! Konzentriertes 8-MOP ist so phototoxisch, dass es therapeutisch nicht anwendbar ist und schon bei kleinsten UVA-Dosen zu langanhaltenden Verbrennungen führt.

Die PUVA-Therapie war neben Methotrexat lange die einzig wirksame ambulante Therapie auch für schwere und schwerste Psoriasis. Auch PUVA ist besonders wirksam, wenn es nahe der Erythemschwelle, der MPD, angewendet und regelmäßig gesteigert wird. Die Applikation unterscheidet sich von UVB, da das Erythem erst nach 2–3 Tagen auftritt. Da-

her wird 2 Tage bestrahlt, 1 Tag pausiert, dann dosisanpassend nach dem Schema 2 Tage – Pause – 2 Tage oder Therapie jeden 2. Tag weiterbehandelt. Bei weniger als 3 Behandlungen pro Woche lässt die Wirksamkeit nach.

Wichtige Indikationen sind neben der Psoriasis, kutane T-Zell-Lymphome bis zum Stadium IIb, Ekzeme, Vitiligo, Lichen ruber planus, polymorphe Lichtdermatose und die Sklerodermie.

Alle Krankheiten werden am besten 3–4-mal pro Woche behandelt, Unterschiede bestehen allerdings in der Intensität: Während Psoriasis und Vitiligo nahe der MPD behandelt werden, ist bei T-Zell-Lymphomen und Graft-versus-Host-Erkrankungen Vorsicht angesagt. Hier bestimmt die erkrankte Haut die Verträglichkeit.

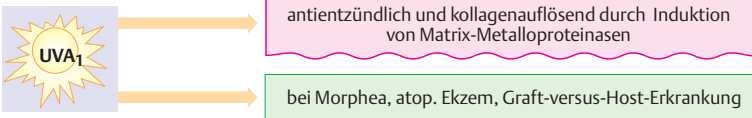
Die PUVA-Therapie kann klassisch oral durchgeführt werden, mit Bestrahlung 2 h nach Einnahme von 0,6 mg/kgKG 8-MOP. Der Körper und insbesondere die Augen müssen über 8 h vor UVA-haltigem Tageslicht geschützt werden (UVA-Schutzbrille). Alternativ dazu wurde die Bad-PUVA-Therapie entwickelt. Hier baden die Patienten in 0,5–1,0 mg/l 8-MOP bei etwa 20–25 °C und erhalten direkt im Anschluss die UVA-Bestrahlung, anfangs 30–50% der oralen PUVA-Dosis. Die Bad-PUVA-Therapie ist somit logistisch problematisch, bietet aber den großen Vorteil einer nur sehr kurz bestehenden Photosensitivität und der Erleichterung des Tagesablaufs der Patienten.

Das Hauptproblem der PUVA-Therapie ist das erhöhte Risiko von spinözellulären Karzinomen bei Patienten mit mehr als 300–500 Therapien, die bei schwerer Psoriasis nach etwa 10–20 Behandlungszyklen erreicht werden können. Besonders zu beachten ist, dass die Kombination mit Cyclosporin A, Tacrolimus und verwandten Immunsuppressiva dieses Risiko gefährlich erhöht, während die Kombination mit einigen anderen, insbesondere Methotrexat, in dieser Hinsicht weitgehend unbedenklich ist.

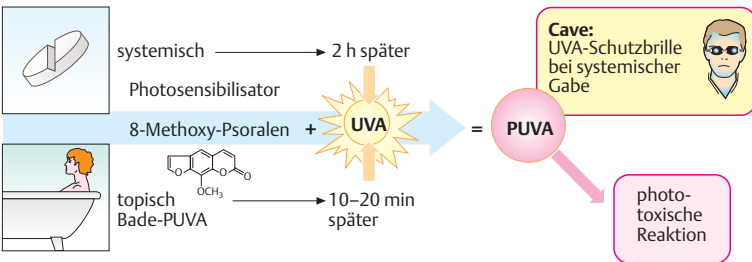
Phototherapie



UVA ₁	Niedrigdosis	Mitteldosis	Hochdosis
	20–30 J/cm ²	30–50 J/cm ²	50–60 J/cm ²



D. UVA- und UVA₁-Phototherapien



Behandlung nahe der M minimalen
P phototoxischen
D Dosis

Testung der MPD mit Dosen zwischen 0,5–3 J/cm²



Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
2 Tage PUVA		Pause	2 Tage PUVA		Pause	

da PUVA-Erythem erst am 3.–4. Tag!

Behandlungsschema

Indikationen

- Psoriasis
- Ekzeme
- Vitiligo
- Morphea
- kutane T-Zell-Lymphome (hier niedrigere Intensität)

Cave: keine Kombination mit Cyclosporin A oder Tacrolimus: zeitlicher Abstand mind. 5 Jahre; erhöhte Gefahr für spinuläre Karzinome

E. PUVA und Photochemotherapien

A. Photodynamische Therapie

Zellen mit einem erhöhten Metabolismus reichern Porphyrine an, was die betroffenen Zellen gegenüber phototoxischen Reaktionen empfindlich macht. Die zellschädigende phototoxische Reaktion resultiert aus der Bildung hochtoxischen Singulett-Sauerstoffs ($O^{\cdot-}$). Dies wird therapeutisch genutzt, indem In-situ-Karzinome Porphyrinderivaten ausgesetzt werden. Das eingesetzte Medikament hierfür ist 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), da diese durch parakraterotische Zellen gut durchwandert. In der Zelle wird 5-ALA zu Protoporphyrin IX verstoffwechselt, das dann in Gegenwart von Licht den toxischen O induziert.

Nach etwa 2-stündiger Einwirkung in absoluter Dunkelheit (z. B. Aluminiumfolie) wird die Haut gezielt mit inkohärentem (polychromatischem) Licht bestrahlt. Da 5-ALA besonders in mutierten Zellen anreichert, werden diese besonders geschädigt; somit kommt es zum präferenziellen Untergang von Tumorgewebe, während gesundes Gewebe weitgehend geschont wird.

Obgleich mit der PDT theoretisch auch tiefer infiltrierende Tumoren behandelt werden können, sollte die Therapie ausschließlich bei In-situ-Karzinomen angewendet werden. Da die PDT nur bis in eine Tiefe von 2–3 mm wirksam ist, besteht die Gefahr, dass bei der Behandlung von Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen diese nur an der Oberfläche abheilen, in der Tiefe aber verdeckt und unkontrolliert weiter wachsen und erst entdeckt werden, wenn sie zu bedrohlichen Tumoren herangewachsen sind.

B. Ionisierende Strahlen

Die Röntgentherapie ist heute größtenteils durch die Fortschritte in der Dermatochirurgie und der medikamentösen Therapie ersetzt worden. Dennoch gibt es einige wichtige Indikationen. Weiter sind Kenntnisse wichtig, um Folgen von derzeit üblichen Therapien vorherzusagen. Wichtige Begriffe sind die eingestrahlte Dosis, in Gray (Gy) gerechnet, und die Gewebehalbwerttiefe. Grob kann festgestellt werden, dass Entzündungen wie die Psoriasis durch etwa 3 Gy günstig zu beeinflussen sind, maligne Tumoren des hämatopoetischen Systems, wie Lymphome und das Kaposi-Sarkom, durch etwa 20 Gy und solide Tumoren durch 50–60 Gy. Dabei müssen ca. 50% der Einstrahldosis auch noch am unteren Tumorpole wirken. Besonders empfindlich gegenüber der Strahlung sind, neben dem Auge, Knorpel und Knochengewebe. Weiter reagiert die Mund-

schleimhaut sehr leicht mit einer schweren, toxischen Mukositis. Dies führt bei der Einstellung der Bestrahlung dazu, dass versucht wird, den Tumor selbst möglichst stark zu belasten und das darunterliegende Gewebe möglichst wenig. Dies wird primär durch die Modulation von Strahlenergie und den Abstand zur Haut bestimmt; am gezieltesten lassen sich Tumoren der Haut durch schnelle Elektronen behandeln.

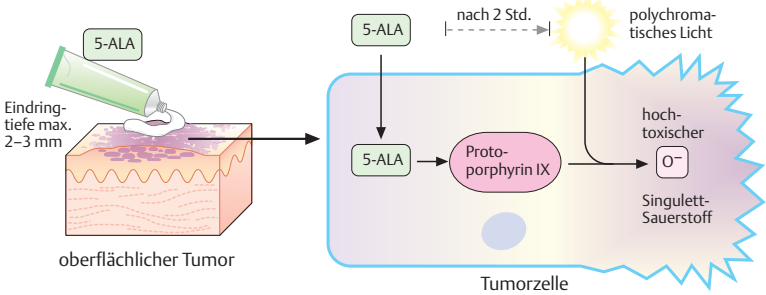
Neben der Gesamtdosis beeinflussen die Frequenz und die Einzeldosen Toxizität und Wirksamkeit; beide nehmen deutlich mit erhöhten Einzeldosen zu. In den meisten hautrelevanten Protokollen werden daher heute Einzeldosen von 2–5 Gy appliziert.

Gewebe darf maximal eine Lebensgesamtdosis von 60 Gy erreichen; darüber hinaus kommt es zu unheilbaren Ulzera, selbst wenn zwischen den Bestrahlungen Jahrzehnte liegen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass 10 Jahre nach einer Bestrahlung mit einer kumulativen Hautdosis ≥ 10 Gy, ein erhöhtes Risiko für maligne Hauttumoren auftritt, das mit den Jahren zunimmt. Dies ist auch von Bedeutung nach Bestrahlung von Lymphomen, Seminomen oder Mammakarzinomen, besonders jetzt, da mit der konservativen Operationstechnik die neoadjuvante Strahlentherapie zunehmend eingesetzt wird.

C. Kryotherapie

Bei der Kryotherapie werden in der Regel die Epidermis und die oberflächliche Dermis mit flüssigem N_2 ($-100^\circ C$) eingefroren; beim Auftauen kommt es durch Membranschäden zur Zellstörung, Blasen der dermoepidermalen Junktionszone und Erosionen. Die Kryotherapie ist besonders bei Behandlung von In-situ-Karzinomen oder Viruswarzen indiziert.

PDT, Röntgentherapie, Kryotherapie



A. Photodynamische Therapie

Indikationen

eingestrahlte Gesamtdosis

Lymphome, Kaposi-Sarkom

~20–30 Gy

Basalzellkarzinom

~50–60 Gy

spinozelluläres Karzinom

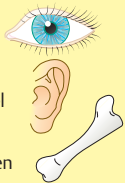
~60 Gy

Bei kumulativer Hautdosis ≥ 10 Gy $\rightarrow$
Risiko für Hautkrebs nach 10 Jahren $\uparrow$
Cave: Besonders empfindlich sind:

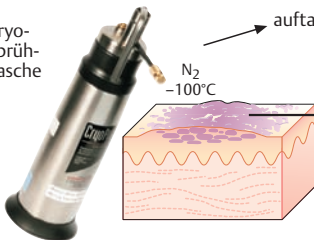
– Augen

– Knorpel

– Knochen


Achtung:
Lebensgesamtdosis für
Gewebe 60 Gy!

B. Ionisierende Strahlen

Kryo-
Sprüh-
flasche


Membranschäden

Zellzerstörung

Tumorzelle

Behandlung von
aktinischen Keratosen
mit flüssigem Stickstoff

C. Kryotherapie

11.3 Laser

Laser ist ein Akronym für „light amplification by stimulated emission of radiation“. Dabei wird stimulierte Strahlung durch ein Kristall, Gas oder eine Flüssigkeit geleitet und dabei zeitlich und räumlich gebündelt. Laserlicht ist immer monochromatisch und hat einen kleinen Strahldurchmesser.

A. Grundlagen der Lasertherapie

Lasertherapie basiert immer auf Zerstörung von Gewebe. Medizinisch interessant ist die gezielte, auch transkutane Zerstörung bestimmter Gewebe. Diese ergibt sich aus der Farbe des Lasers, der Bestrahlungszeit und der Strahlgröße. Grundsätzlich müssen eine Gewebeevaporation und Koagulation von einer selektiven Photothermolyse getrennt werden.

Ein wichtiger Begriff ist die thermische Relaxationszeit (T_R). Dieser Begriff umfasst die Zeit der Energieaufnahme, bevor sie an die Umgebung abgegeben wird. Liegt die Bestrahlungszeit unterhalb der T_R , wird lokal das bestrahlte Gewebe koaguliert, ohne Zerstörung der Umgebung.

Laser können Energie entweder kontinuierlich abgeben: cw-Laser („continuous wave“). Hier kann die Energie bei der Behandlung zeitlich gesteuert werden. Die anderen Laser sind gepulst. Der langgepulste Farbstofflaser arbeitet im Millisekundenbereich, während die Qs-Laser („quality switch“ = gütegeschaltete) sehr hohe Energiemengen in sehr kurzen Zeiteinheiten, Nanosekunden, freisetzen.

B. Unspezifische Koagulation

Diese Laser emittieren Energie im nahen Infrarot und besitzen dadurch große Eindringtiefe bis 5 mm, indem sie Gewebe unspezifisch erhitzen. So eignet sich die Strahlung des cw-Nd:YAG-Lasers zur Behandlung großer vaskulärer Fehl- und Neubildungen. Die Strahlung wird dabei perkutan oder bei tieferen Gefäßstufen über eine Kanüle auch intraluminal verabreicht.

C. Semiselektive Laser

Die semiselektiven Laser emittieren Energie im blaugrünen bis roten Farbbereich (je nach Laser zwischen 488 und 598 nm), haben Pulszeiten von 10–1000 ms und Durchmesser von 0,1–3,0 mm. Sie eignen sich zur perkutanen Koagulation kleiner Gefäße, wie Teleangiektasien, sind aber schmerzhaft.

D. Selektive Photothermolyse

Die gepulste Farbstoff- und der Qs-Laser basieren auf dem Prinzip der Photothermolyse. Mit steigendem Durchmesser des Feldes nimmt hier die mögliche Bestrahlungszeit zu. Je nach Wellenlänge eignen sich Farbstoff- und der Qs-Laser zur Koagulation kleinster Gefäße, zur Epilation dunkler und starker Haare (gepulster Alexandrit) oder Entfernung von Tätowierungen (Qs-Rubinlaser).

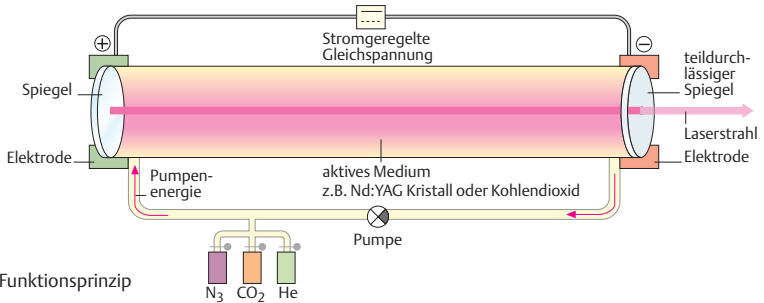
E. Vaporisation und Ablation

Die wichtigsten Laser sind der cw-CO₂-Laser, der supergepulste CO₂-Laser, und der Er:YAG-Laser. Im fokussierten Modus ist die Energie so hoch, dass der CO₂-Laser zum Schneiden genutzt werden kann; defokussiert wird meist der supergepulste CO₂-Laser zur Evaporation oberflächlicher Strukturen, wie Tumoren (auch benignen) oder Warzen, angewendet. Der Er:YAG vaporisiert kleine Volumina rasch und eignet sich zur sehr oberflächlichen Abtragung. Das Hauptproblem dieser Laser ist das Laserpyrolyse-aerosol, das einschließlich infektiöser Viruspartikel freigesetzt wird und mit Saugvorrichtungen entsorgt werden muss.

Cave Obwohl melanozytäre Nävi mit dem Laser theoretisch abgetragen werden könnten, ist dies kontraindiziert. Die Auswirkung auf das Wachstum verbleibender Nävuszellen ist unbekannt. Aufgrund fehlender Histologie verschleiert die Lasertherapie die Diagnose eines unerkannten Melanoms und fördert so die Metastasierung. Auch sind Lasernarben kosmetisch störender als Exzisionsnarben.

F. Hochenergetische Blitzlampe

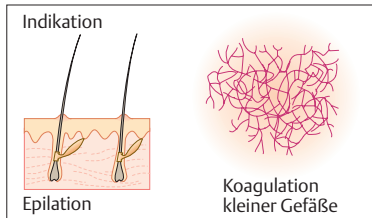
Die „intense pulsed light source“ (IPLS) ist hochenergetisches, nicht monochromatisches Licht, das in kurzer Zeit (0,5–100 ms) sehr viel Energie freisetzt und so zur Koagulation kleiner Gefäße oder zur Epilation verwendet werden kann. Der Vorteil gegenüber dem Laser ist das größere Behandlungsfeld.

Laser

Tätowierung vor und nach Lasertherapie

1. Unspezifische Koagulation	CO ₂ -Laser (10600 nm) cw-Nd:YAG-Laser (1064 nm)	– tiefe Penetration – gute Koagulation/Hämostase – Gefahr von Narben erhöht
2. Semiselektive Laser	488–598 nm	– gute Koagulation kleiner Gefäße (Teleangiektasien) – aber schmerzhaft
3. Selektive Fotothermolyse	Qs-Rubinlaser (694 nm) Qs-Alexandrit (755 nm) gepulster Farbstofflaser (577–600 nm) fd-Nd:YAG-Laser (532 nm)	– Destruktion von Melaninpigment und Tätowierungen – für Gefäßneu- und -fehlbildungen – tiefere Eindringtiefe
4. Vaporisation und Ablation	Er:YAG-Laser (2940 nm) gepulster CO ₂ -Laser (10600 nm)	– präzise oberflächliche Abtragung – kein Blutstillungseffekt – wie Dermabrasio zum „Skin Resurfacing“

Lasertypen (Beispiele)

A. Grundlagen der Lasertherapie**F. Hochenergetische Blitzlampe**

nicht monochromatisch (kein Laser)

12.1 Allgemeine Aspekte und Techniken

A. Generelle Aspekte

Die operative Dermatologie stellt den größten Teil des Fachgebiets sowohl für die Diagnostik (Probebiopsien) als auch in der Therapie dar.

Prä- und perioperatives Management. Für ein prognostisch und ästhetisch optimales operatives Ergebnis sind die Voraussetzungen eine kritische Indikationsstellung und die Einhaltung grundlegender prä- und perioperativer Standards wie sorgfältige Operationsplanung, Antisepsis, ggf. Antibiotika- oder Thromboseprophylaxe. Besondere Bedeutung kommt dem mindestens 24h vor dem Eingriff durch den Operateur selbst durchzuführenden **Aufklärungsgespräch** mit dem Patienten über das geplante Vorgehen und seine Risiken sowie seine ausführliche **Dokumentation** zu. Vor jedem noch so kleinen Eingriff muss generell geklärt werden:

- Unverträglichkeit gegen Anästhetika, Antibiotika, Kontaktallergien?
- Infektiöse Erkrankungen bekannt (HIV, Hepatitis)?
- Metall im Körper (Endoprothesen, Schrittmacher, Spirale)? – wichtig, wenn Elektrokaustik verwendet wird.
- Probleme bei früheren Eingriffen (Narkosezwischenfälle, Schock, Keloidneigung)?
- Bekannte Gerinnungsstörungen? Werden Medikamente eingenommen, die die Blutgerinnung beeinflussen (ASS, Marcumar)?
- Anti-TNF-Therapie; erhöhte Infektgefahr.

Anästhesie. Je nach Größe und Lokalisation des Eingriffs kommen zur Anwendung:

- Kryoanästhesie mit Chlorethyl-Spray, so bei Abszessspaltung.
- Oberflächenanästhesie mit EMLA-Creme/Plaster – hilfreich bei Kindern.
- Infiltrationsanästhesie.
- Tumeszzenanästhesie: Regionalanästhesie mit direkter Infiltration von Haut und Subkutangewebe mit großen Mengen eines verdünnten Lokalanästhetikums.
- Leitungsanästhesie (Regionalanästhesie), so Oberst-Anästhesie an den Fingern und Zehen.
- Allgemeinnarkose.

B. Operative Techniken

Probeentnahmen. Die häufigsten Eingriffe in der klinischen Praxis sind diagnostische Gewebeentnahmen, die Probeentnahmen (PE) in Form einer Stanzbiopsie, eines Shaves oder einer tiefen, spindelförmigen Exzision (so bei V.a. Pannikulitis inkl. Fettgewebe) zur histologischen Begutachtung (Kap. 7.2).

Oberflächliche Gewebeentnahmen. Auch alltäglich angewendet werden Verfahren zur oberflächlichen Gewebeentnahme wie

- **Kürettage** mittels Ringkürette oder
- **Scherenschlag** bei kleinen, gestielten, weichen Fibromen (Hals, Axillae).

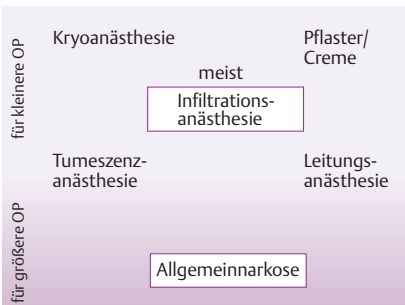
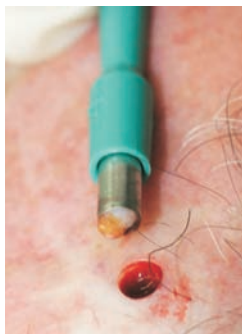
■ Exzisionen

Zur kompletten Entfernung einer Läsion wird makroskopisch im Gesunden oder bei Melanomen mit entsprechendem Sicherheitsabstand operiert:

- Bei kleineren Exzisionen erfolgt meist eine **spindelförmige Exzision mit Primärnaht**.
- Bei größeren Exzisionen oder an anatomisch ungünstigen Stellen mit straffer Haut kann die hohe Spannung auf den Wundrändern durch eine **Dehnungsplastik** gemindert werden. Hierbei wird das Gewebe vom Wundrand aus subkutan vorsichtig gelockert und gelöst, um eine bessere Verschieblichkeit zu erzielen.
- Alternativ kann nach der Exzision auch die Wunde offen belassen werden = **Sekundärheilung**.
- Bei nicht bösartigen, großen Tumoren, wie kongenitalen Nävi, wird oftmals durch eine **Serienexzision in mehreren Teilschritten** ein kosmetisch schöneres Ergebnis erzielt und eine plastische Deckung mittels Lappen oder Transplantat vermieden. Hierzu wird zunächst der zentrale Anteil spindelförmig exziiert und wieder verschlossen. Nach etwa 6–9 Monaten hat sich die Haut so weit gedehnt, dass eine erneute Teilexzision erfolgen kann. So wird verfahren, bis der Tumor komplett entfernt ist.
- Zur **Exstirpation von Zysten** hilft eine Technik, bei der mittels Stanzgerät nur ein kleiner „Deckel“ um den Porus herum entfernt wird. Durch dieses kleine Löchlein kann der Inhalt der Zyste vorsichtig exprimiert und der entleerte Zystensack durch die Öffnung fast „mikrochirurgisch“ entfernt werden. Vorteil dieser Methode ist eine sehr kleine Narbe und die Schonung des umliegenden Gewebes. Falls die Zyste allerdings schon entzündet oder rupturiert war, ist sie oft mit dem umliegenden Gewebe so verklebt, dass doch eine vollständige „herkömmliche“ Exzision erfolgen muss.
- Zur **Exzision von Lipomen** reicht ein relativ kleiner Schnitt direkt über dem getasteten, subkutan liegenden Tumor, der sich dann meist einfach entfernen lässt.

Allgemeine Aspekte und Techniken**Checkliste präoperativ**

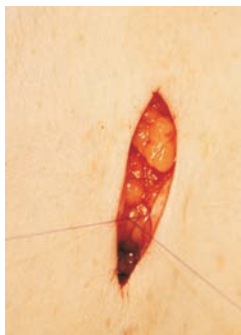
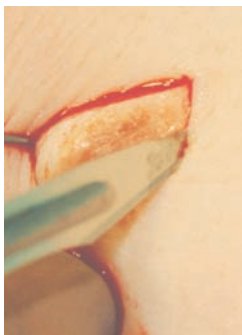
- ☐ Unverträglichkeit gegen Anästhetika?
- ☐ Antibiotika?
- ☐ Typ-IV-Allergie?
- ☐ Infektionen (HIV/Hepatitis)?
- ☐ Metall im Körper?
- ☐ Keloidneigung?
- ☐ Narkosezwischenfälle?
- ☐ Bekannte Gerinnungsstörung? ASS/Marcumar o.Ä.?

**1. Prä- und perioperatives Management****2. Anästhesie****A. Generelle Aspekte**

Stanzbiopsie



Kürettage von Verrucae seborrhoicae



Spindelförmige Exzision eines Nävus mit subkutaner Schmetterlingsnaht nach Breuninger
Exzisionen

B. Operative Techniken

12.1 Allgemeine Aspekte und Techniken

Cave Lipome an der Stirn können subfaszial liegen – hier hilft zur richtigen präoperativen Einschätzung die Sonografie!

■ Plastisch-rekonstruktive Techniken

Zum Verschluss großer Defekte – meist nach Tumorexstirpation – sind plastisch-rekonstruktive Techniken erforderlich:

- Bei *Hautlappenplastiken* wird aus der an den Defekt angrenzenden Haut mittels entsprechender Schnittführung ein beweglicher Lappen geformt und so mobilisiert, dass durch *Verschiebung*, *Rotation* oder *Transposition* ein möglichst spannungsarmer Defektverschluss erzielt wird. Wichtig ist hierbei, dass die Gefäß- und Nervenversorgung des Lappens möglichst optimal erhalten bleibt, um eine Nekrose und gefühlslose Areale zu vermeiden.
- Ist der Defekt mittels Lappen nicht verschließbar, sind *freie Hauttransplantate* eine Option zum Defektverschluss. Defekte im Gesicht werden bevorzugt mit *Vollhauttransplantaten* gedeckt. Diese sollten der Gesichtshaut möglichst ähnlich sein und können vor oder hinter dem Ohr entnommen werden, alternativ auch von klavikulär oder inguinal. Werden noch größere Hautstücke benötigt, kann *Spalthaut* verwendet werden. Hierfür wird mit einem Dermatom Haut vom Oberschenkel oder glutäal oberflächlich (Dicke je nach Entnahmestelle einstellbar) abgetragen und fein geschlitzt transplantiert. Zur Deckung sehr großer flächenhafter Defekte, wie nach Verbrennungen, wird die entnommene Spalthaut netzförmig gelöchert und so flächenhaft ausziehbar als sog. *Mesh-Graft* aufgebracht. Die unbedeckten Stellen wachsen von der Seite zu, allerdings mit charakteristischer Oberflächenstruktur.

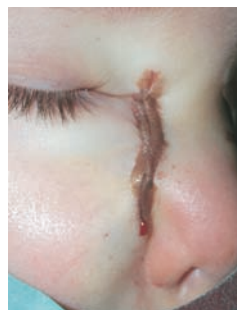
■ Spezielle operative Eingriffe

Weitere lokalisationsstypische Rekonstruktionstechniken sind:

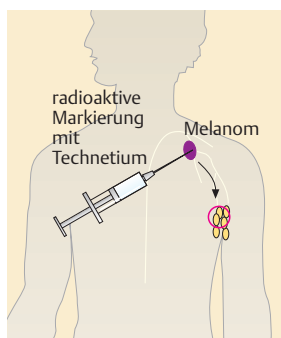
- *Vermillionektomie* oder „*Lip-Shave*“ – es handelt sich um die Entfernung des Lippenrots, meist der Unterlippe. Das geschädigte Lippenrot wird exzidiert und die Schleimhaut von innen mit der alten Haut-Lippenrot-Grenze vernäht.
- *Zirkumzision* – Beschneidung der Vorhaut bei Tumor, chronischen Entzündungen und Phimose.

- *Nageleingriffe* – bei Unguis incarnatus oft laterale Teilentfernung der Nagelplatte bis in die Matrix als Emmert-Plastik. Selten auch komplette Entfernung der Nagelplatte bei Exzision von peri- oder subungualen Tumoren. Wichtig ist es, eine Schädigung der Nagelmatrix mit konsekutiver Nagelwachstumsstörung möglichst zu vermeiden.
- *Amputationen* – in seltenen Fällen muss bei ausgedehnten Tumoren eine Teilamputation eines Fingers oder einer Zehe durchgeführt werden.
- Ausbürsten von *Fremdkörperereinsprengungen* erfolgt häufig in den ersten Tagen des Jahres bei Pulvereinsprengungen durch Sylvesterknaller oder nach Jagdunfällen.
- *Lymphknotenentfernung* – diagnostische Maßnahme bei Lymphomverdacht.
- *Sentinellymphonodektomie* – die Entfernung des Wächter-Lymphknotens im Abstromgebiet eines Melanoms oder dicken spinozellulären Karzinoms nach vorheriger radioaktiver Markierung (Kap. 24.3).
- *Lymphknotenrausräumung* – die Entfernung einer Lymphknotenregion bei durch Melanom oder Karzinom befallenen Lymphknoten.

Allgemeine Aspekte und Techniken



Serienexzision eines Nävus in mehreren Teilschritten



Radioaktive Markierung des
Sentinel-Lymphknotens
Spezielle operative Eingriffe



Aufsuchen des Sentinel-Lymphknotens mittels Sonde
zur Sentinellymphonodektomie

B. Operative Techniken

12.2 Ästhetische und plastisch-rekonstruktive Chirurgie

Dem heutigen Zeitgeist entsprechend wünschen sich viele Menschen ein fälschlich jugendlicheres Aussehen und einen wohlgeformten Körper. Sie möchten die natürlichen und selbst induzierten Zeichen der Hautalterung, wie Falten und Schlaffheit der Haut, verringern oder deren Fortschreiten verzögern und die eigenen Körperproportionen an das ersehnte Schönheitsideal angleichen. Wichtig ist die Wahl eines erfahrenen und seriösen Arztes! Neben diesem Zeitgeistaspekt gibt es auch rein medizinisch indizierte plastisch-rekonstruktive Eingriffe.

Cave Bei rein kosmetischer Indikation muss der Patient vorher besonders genau über das Verfahren, den realistisch zu erwartenden Erfolg, die möglichen Risiken, auch der Anästhesie, und die entstehenden Kosten aufgeklärt werden!

Anzuraten ist außerdem eine gute Fotodokumentation vor und nach der Therapie.

A. Botulinumtoxin

Botulinumtoxin eignet sich zur Behandlung von Mimikfalten, insbesondere an der Glabella die „Zornesfalte“, an den Augenaußenwinkeln die „Krähenfüßchen“ sowie nasolabiale und periorale Falten. Es wird oberflächlich unter die Haut oder in den zu behandelnden Gesichtsmuskel gespritzt. Dadurch wird für etwa 4 Monate eine Übertragung der Nervenimpulse an die Muskulatur und somit deren Anspannung verhindert. Bei Nachlassen der Wirkung ist eine Wiederholung der Behandlung möglich.

B. Filler

Bei tiefen, schon länger bestehenden Falten bietet sich eine Kombination mit Fillern an. Dies sind Füllmaterialien, die oberflächlich, mitteltief oder tief in die Dermis zum Aufpolstern der Falten injiziert werden. Sie werden auch zur Lippenauffüllung und zur Narbenkorrektur eingesetzt. Man unterscheidet resorbierbare und nicht resorbierbare Filler. Letztere enthalten Kunststoffe und bergen ein deutlich höheres Komplikationsrisiko für Abszesse, Entzündung, Granulome, Abstoßung oder Wanderung der Materialien. Die am häufigsten verwendeten resorbierbaren Materialien sind:

- Hyaluronsäure,
- Kollagen,
- Poly-L-Milchsäure,
- Kalziumhydroxylapatit,
- Eigenfett.

Generelle Risiken für alle Filler: Injektion in falsche Hautschicht, Granulombildung (nach Jahren möglich!), Allergie gegen Inhaltsstoffe.

Zur flächenhaften Abtragung der Gesichtshaut bei Faltenbehandlung, gegen Pigmentstörungen oder Aknenarben gibt es die im Folgenden beschriebenen Möglichkeiten.

C. Peeling

Bei dieser mechanischen oder chemischen Abtragung unterscheidet man nach der Tiefe der Behandlung:

- Oberflächliches Peeling – nur die oberste Hornschicht wird abgetragen, mechanisch durch kleinste Salz- oder Aluminiumkristalle = Mikrodermabrasion, chemisch sind hierfür Retinoidsäuren oder α -Hydroxysäuren (Milchsäuren, Mandelsäuren, Glykolsäuren) = „Fruchtsäuren“ geeignet.
- Mitteltiefes Peeling – gesamte Hornschicht wird abgetragen mittels Trichloressigsäuren (TCA), eine Woche bis zur Abheilung.
- Tiefes Peeling – Abtragung bis zur Kollagenschicht mit Phenolverbindungen, Abheilung mehrere Wochen, in Europa kaum üblich.

Risiken. Bei mitteltiefen und tiefen Peelings virale und bakterielle Infektionen, Schmerzen und Brennen, beim Phenolpeeling u. a. Gefahr von Herzrhythmusstörungen! Narben!

D. Skin-Resurfacing mittels Laser

Hierbei erfolgt die Abtragung der Gesichtshaut vor Faltenbehandlung oder Beseitigung von Freckles, UV-bedingten Pigmentverschiebungen oder Narben mittels Laser unter Entstehung von flächenhaften Wunden. Der CO₂-Laser bewirkt mit seinem Wärmeeffekt zeitgleich eine Blutstillung und zusätzlich durch Schrumpfung des Kollagens, dem sog. Shrinking, noch einen straffenden Effekt (*cave*: Ektropium insbesondere der Unterlider) im Gegensatz zum ablativen Er: YAG-Laser.

Risiken. Virale oder bakterielle Infektionen, Pigmentstörungen, Narbenbildung/Keloide, Milien.

Ästhetische Chirurgie



Vor Therapie
A. Botulinumtoxin



Nach Therapie



Vor Fillerbehandlung
B. Filler



Nach Fillerbehandlung



Vor Therapie
C. Peeling



Nach mitteltiefem bis tiefem Peeling

E. Dermabrasion

Bei der Dermabrasion wird mit einer feinen Fräse, ähnlich einem Schwingschleifer, die oberste Hautschicht mechanisch abgeschliffen. Die Dermabrasion ist hilfreich zur Behandlung von Wangen, Kinn und perioraler Region, nicht geeignet an den leichter verletzbaren Augenpartien. Einsatzgebiete sind Aknenarben, Pigmentstörungen und mitteltiefe Falten.

Risiken. Wie bei Laserbehandlung.

F. Lippenaugmentation (Aufpolsterung)

Neben den resorbierbaren Fillern, von denen zur Lippenaugmentation Hyaluronsäure, Kollagen und Eigenfett am häufigsten angewendet werden, ist eine Volumenzunahme der Lippen auch durch Einbringung von Kunststoffmaterial wie Goretexfäden oder Silikonummifäden in verschiedenen Stärken möglich. Alternativ können viele winzige Kunststoffteilchen aus Plexiglas eingebracht werden.

Risiken. Infektionen, Fremdkörperreaktion mit Granulom- und Knotenbildung, Wanderung des Materials.

G. Lifting/Straffungsoperationen

Um bei Elastizitätsverlust die zunehmende Schaffung der Haut auszugleichen, können ähnlich wie beim klassischen Facelift (das auch nur partiell an Stirn, Wangen, Hals, Lidern möglich ist) auch Bauchdecke, Oberarm- und Beininnenseiten durch eine Straffungsoperation geglättet werden.

H. Thermalifting

Dieses relativ junge Verfahren zur Gewebestraffung und Behandlung oberflächlicher Falten im Gesicht arbeitet mit hochfrequenten Radiowellenimpulsen. Es soll eine Verfestigung und Straffung des Bindegewebes bewirken und eine Alternative für Patienten bieten, die keine Operation oder keine Ausfallzeiten, wie nach Laser oder Liftingoperation, wünschen.

I. Liposuktion

Umschriebene Zonen mit Fettpolstern, wie ein Doppelkinn oder sog. Reithosen-Oberschenkel, können durch eine Fettabsaugung der gewünschten Silhouette angenähert werden. Hierbei wird in Tumesznanästhesie eine Absaugkanüle an mehreren Stellen unter die Haut geschoben und Teile des Unterhautfettgewebes entfernt. Das gewonnene Material kann für eine Eigenfettinjektion gegen Gesichtsfalten aufbereitet werden.

Cave Die Eigenfettinjektion darf nur am Tag der Liposuktion erfolgen; eine Materialkonservierung ist verboten.

J. Veneneingriffe

Insbesondere Besenreiservarizen und Seitenastvarizen stellen oft ein primär kosmetisches Problem dar. Hier kann mittels Verödung oder Laser (nichtoperativ von außen durch die Haut) oder Mini-Phlebektomie (Entfernung von kleinen Seitenastvarizen durch winzige Hautschnitte) eine Verbesserung erzielt werden. Zur Behandlung von Varizen der großen Stammvenen bei einer chronisch venösen Insuffizienz stehen die Varizenoperation mit Krossektomie und Stripping, eine intravasale Lasertherapie und eine Radiowellentherapie zur Verfügung. Die Voraussetzung einer erfolgreichen Venenbehandlung ist eine sorgfältige phlebologische Diagnostik und eine gute Kompressionsbehandlung (Kap. 25.2).

K. Plastisch-rekonstruktive Eingriffe

Plastisch-rekonstruktive Eingriffe werden nach Verbrennungen, schweren Verletzungen oder nach der Exzision großer, destruierend wachsender Tumoren in Problemlokalisationen vorgenommen. Hier kann je nach Lokalisation eine Zusammenarbeit mit Augenärzten, HNO-Ärzten für die Epithesenversorgung, Chirurgen oder Neurochirurgen erforderlich sein (Kap. 12.1).

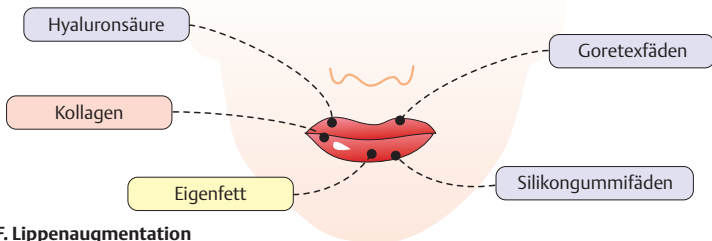
L. Klassische Schönheitsoperationen

Die klassischen „Schönheitsoperationen“ wie Korrekturen an Nase, Ohren oder Brust (Vergrößerung oder Verkleinerung/Straffung) stellen ein Grenzgebiet der Dermatologie und der plastischen Chirurgie dar.

Ästhetische Chirurgie



E. Dermabrasion von Aknenarben und eines linearen Nävus



F. Lippenaugmentation



Exzision von Basalzellkarzinomen und Defektdeckung mittels Verschiebeplastiken

K. Plastisch-rekonstruktive Eingriffe

IV Dermatologische Krankheitsbilder

13.1 Anamnese, Leitsymptome

A. Anamnese

Eine dermatologische Anamnese ist auch bei Blickdiagnosen immer sinnvoll. Selbst bei Warzen ist auf das Alter und die Ausdehnung zu achten; auch muss bedacht werden, ob die Diagnosen zum Alter, Geschlecht und Beruf passen. Eine Basisanamnese sollte immer erhoben und bei Bedarf erweitert werden.

Merke Es scheint vielleicht übertrieben zu sein, vor der Vereisung einer Warze eine Anamnese zu erheben, aber der Patient könnte an einer Kryoglobulinämie leiden oder aufgrund einer Kälteurtikaria unerwartet reagieren!

Bei Erwachsenen sind Warzen an den Händen Hinweise auf eine exzessive Hyperhidrose oder Immunsuppression. Immer eine kurze Anamnese erheben!

1. Eigenanamnese. Zur Eigenanamnese gehören Fragen zu:

- Zahl der Läsionen bei Erkrankungsbeginn,
- Bestandsdauer der Läsionen,
- Juckreiz,
- andere Krankheitssymptome,
- Reisen, Expositionen,
- Lichtabhängigkeit,
- Berufsabhängigkeit,
- Behandlungen und deren Durchführung.

Merke Immer auch nach rezeptfreien Medikamenten oder der Anwendung von Hausmitteln fragen.

2. Familienanamnese. Die Familienanamnese umfasst Fragen zu:

- ähnlichen Läsionen in der Familie,
- anderen Personen mit Hauterkrankungen,
- Disposition zu Psoriasis, Atopie.

3. Krankengeschichte. Die Krankengeschichte gibt Aufschluss über:

- alle eingenommenen Medikamente,
- Begleiterkrankungen,
- Grunderkrankungen.

Merke Je nach Anamnese sollten sich genauere Fragen oder Diagnoseverfahren anschließen. Eine Ganzkörperuntersuchung ist zu Beginn immer sehr sinnvoll.

B. Symptome

■ Pruritus

Juckreiz ist ein führendes Symptom, das nur an der Haut auftritt. Die genaue Einordnung der

Qualität und Quantität des Juckreizes kann wichtige Hinweise für die Diagnose liefern. So ist nächtlicher Juckreiz typisch für Skabies und Juckreiz nach dem Baden findet man häufig bei Polycythaemia vera. Zahlreiche Erkrankungen können Juckreiz hervorrufen. Juckreiz kann ohne sichtbare Erkrankung der Haut idiopathisch oder bei Systemerkrankungen auftreten. Juckreiz führt oft zu Schlaflosigkeit oder Konzentrationsstörungen. Kratzen, insbesondere nachts, kann zu Erosionen bis zu Ulzera führen.

Manche Erkrankungen der Haut, so die Syphilis, jucken nie, bei anderen ist Juckreiz das führende Symptom. Bei Ekzemen wird gekratzt und bei anderen Krankheiten, Lichen ruber planus, Urtikaria oder Psoriasis, ohne Kratzeffekte gescheuert. Bei der Prurigo werden einzelne Effloreszenzen mit dem Fingernagel herausgehoben und schüsselförmige Narben erzeugt.

■ Andere Symptome

- Stechende Schmerzen (Herpes simplex, Zoster, Vulvodynie).
- Druckschmerz (einige Tumoren sind druckschmerzhaft; hilfreich ist die Eselsbrücke ANGEL, ein Akronym, das für die Anfangsbuchstaben der entsprechenden Tumoren steht).
- Brennen (typisch bei Dermatitis herpetiformis Duhring, Kap. 15.1).
- Bei Fieber auf Höhe und Verlauf achten! Infektionen, Kollagenosen, Medikamentenunverträglichkeit, Tumormetastasen.

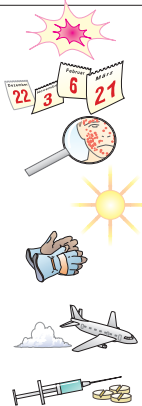
C. Untersuchungsbefunde

Zur Beschreibung des Hautbefunds wurde eine spezielle Terminologie entwickelt. Die Beschreibung sollte enthalten:

- Empfindlichkeit,
- Temperatur,
- Konsistenz (derb, weich),
- Verschiebbarkeit,
- Tiefenausdehnung (epidermal, dermal, subkutan).

Merke Wenn irgend möglich immer das ganze Integument inspizieren, da sonst wichtige Schlüsselbefunde für die Diagnosefindung unentdeckt bleiben könnten. Gleichzeitig ist eine Ganzkörperinspektion eine sehr effektive Untersuchungsmethode, um Hautkrebs früh zu entdecken.

Anamnese, Leitsymptome



Juckreiz, Schmerz?

wie lange schon?

wo überall?

lichtabhängig?

berufsbedingt?

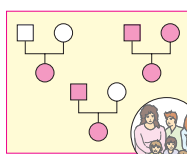
Auslöser?

Reisen?

bisherige Behandlung?

1. Eigenanamnese

A. Anamnese



In der Familie:
Erbkrankheiten?
Psoriasis oder
atopisches Ekzem?
sonstige
Hautkrankheiten?

2. Familienanamnese

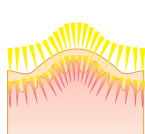


Medikamente?

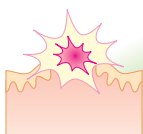


andere Erkrankungen?

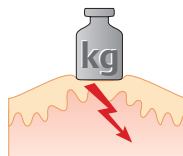
3. Allgemeine Krankengeschichte



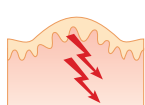
Juckreiz



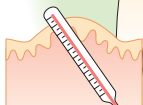
Brennen



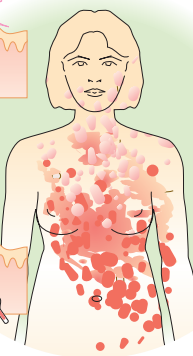
Druckschmerz



Schmerz



Fieber

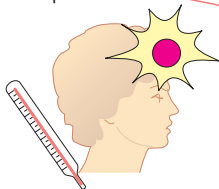


ANGEL

- Angiolipom
- Neurom
- Glomustumor
- Ekkrine Tumoren
- Leiomyom

B. Symptome

Empfindlichkeit?



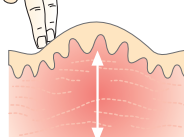
Temperatur?



Verschieblichkeit?

Konsistenz?

- derb?
- weich?
- prall?
- fluktuierend?



Tiefenausdehnung?

C. Untersuchungsbefunde

13.2 Effloreszenzenlehre

Effloreszenzen können primär oder sekundär sein. Primäre Läsionen sind direkter Ausdruck der Krankheitsentwicklung; sekundäre Läsionen sind Folgen des Krankheitsverlaufs oder einer Manipulation.

A. Primäreffloreszenzen

1. Macula. Nicht tastbare, fleckförmige Verfärbung (Melanin, Blut, exogenes Pigment) im Hautniveau. Sie kann nicht wegdrückbar (Pigment) oder exprimierbar (Hyperämie) sein.

2. Papula. Knötchen mit einem Durchmesser kleiner als 10 mm, meist durch Verdickung von Epidermis und/oder Dermis. Ab 10 mm wird die Bezeichnung Knoten gebraucht.

3. Plaque. Konfluieren multiple Papeln, so entsteht ab 10 mm eine Plaque.

4. Vesicula. Bläschen sind mit klarer Flüssigkeit gefüllte Hohlräume. Ab 10 mm wird die Bezeichnung Blase oder Bulla gebraucht. Eine Blase kann auch hämorrhagisch sein.

5. Pustula. Ist der Hohlrauminhalt weißlich eingetrübt, so spricht man von einer Pustel. Pusteln können primär (Psoriasis pustulosa), aber auch sekundär nach Eintrüben der anfangs klaren Bläschenflüssigkeit (Impetigo contagiosa) sein.

6. Urtica. Die Quaddel bezeichnet eine beetartig erhabene Ansammlung von Gewebeflüssigkeit, die zu einer < 24 h andauernden, ödematösen Gewebeerneuerung führt – im Gegensatz zur Papel oder Plaque.

B. Sekundäreffloreszenzen

1. Squama. Schuppen sind Anhäufungen von Hornzellen, entweder durch Proliferationshyperkeratose mit verstärkter Hornbildung, wie bei der Psoriasis vulgaris, oder als Retentionshyperkeratose bei unzureichender Abschilferung (Ichthyosis-Formen) oder als Reste von Blasen oder Pusteln.

Schuppung kann sein:

- psoriasiform – grob silbrig glänzend, festhaftend,
- pityriasiform – kleiefförmig fein,
- ichthyosiform – fischschuppenartig,
- kolleretteartig – halskrausenartig.

2. Crusta. Krusten oder Borken entstehen durch Eintrocknung von Sekret. Eine dicke, austernartige Kruste wird als Rupia bezeichnet.

3. Erosio/Excoriatio. *Erosio:* Oberflächlicher Verlust bis zur Basalmembran, narbenlose Abheilung. *Excoriatio:* Exogen verursachte Gewebefekte oft bis ins Stratum papillare mit punktförmigen Blutungen.

4. Rhagaden, Fissuren. Schmerzhaftes Einrisse durch alle Schichten, bei verdickter, unelastischer Haut oft palmar, plantar, oder am Mundwinkel. Tiefe Einrisse an der Übergangsschleimhaut werden als Fissuren bezeichnet (Analfissur); narbenlose Abheilung.

5. Ulkus. Tiefergehender Defekt bis in die Dermis oder Subkutis mit narbiger Abheilung.

6. Atrophie. Hautverdünnung durch Gewebeerneuerung in der Epidermis, Dermis oder Subkutis.

7. Lichenifikation. Vergrößerte Hautfelderung durch entzündliches Infiltrat und Epidermisverdickung (atopisches Ekzem, Kap. 14.4).

8. Sklerose. Derbe Vernarbung der Dermis durch Kollagenvermehrung bei Morphea oder systemischer Sklerose.

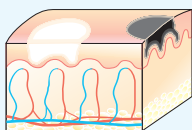
9. Narbe. Defektheilung nach Substanzverlust des Korioms ohne Hautfelderung und Hautanhangsgebilde. Narben können atroph, im Hautniveau oder hypertroph sein.

C. Beschreibung, Anordnung und Verteilung

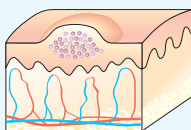
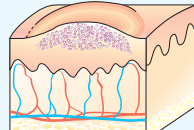
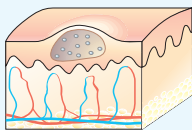
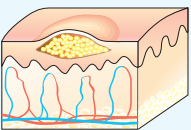
- Farbe, Größe und Begrenzung.
- Zahl: Eine, mehrere, multiple; bei multiplen Läsionen: einzeln stehend, dicht oder konfluierend?
- Verteilungsmuster:
 - linear: folgend den segmentalen Dermatomen (Zoster, Kap. 32.2) bzw. den Blaschko-Linien der embryonalen Zellwanderung (epidermale Nävi, Kap. 20.3),
 - anulär: zirkuläre Anordnung von Papeln (Granuloma anulare, Kap. 17.1),
 - herpetiform: traubenförmig gruppiert stehend. Bei zentral konfluierenden Bläschen oder Ulzera, am Rande immer polyzyklische Begrenzung (Herpes simplex, Kap. 32.2),
 - follikulär: den Follikelöffnungen folgend,
 - disseminiert: über das Integument verteilt.

Merke Immer abklären, was sich unterhalb der Kruste befindet; Ausschluss eines Tumors!

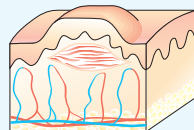
Effloreszenzenlehre



1. Macula

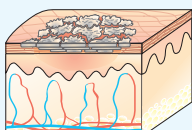
2. Papula ≤ 10 mm3. Plaque > 10 mm4. Vesicula ≤ 10 mm

5. Pustula

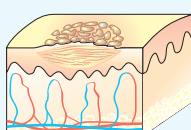


6. Urtica

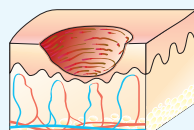
A. Primäreffloreszenzen



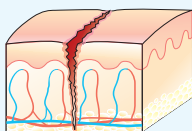
1. Squama



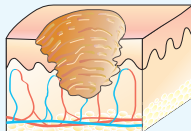
2. Crusta



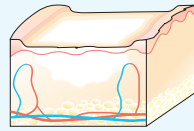
3. Erosio



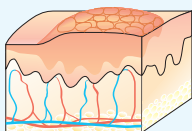
4. Rhagade, Fissur



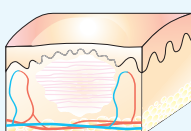
5. Ulkus



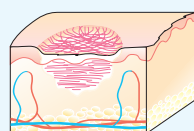
6. Atrophie



7. Lichenifikation



8. Sklerose



9. Narbe

B. Sekundäreffloreszenzen



Form ?

Anzahl ?

Farbe ?

Begrenzung ?

Verteilung ?

C. Beschreibung, Anordnung und Verteilung

13.3 Erythrodermie

A. Definition

Erythrodermie bezeichnet eine Rötung des gesamten Integuments (> 95%). Die Erythrodermie ist keine Krankheitsentität, sondern eine schwere klinische Ausprägung verschiedener Erkrankungen der Haut.

B. Pathophysiologie

Die Erythrodermie ist bedingt durch eine ausgeprägte Entzündung der Haut mit erhöhter Durchblutung als Folge der Gefäßerweiterung. Der durch die Wärmeabgabe in die Umgebung bedingte Kühleffekt führt häufig zu Kältegefühl und Frösteln. Aufgrund der gestörten Barrierefunktion und durch die Abschuppung der Haut kommt es zu ausgeprägtem Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißverlust, ähnlich wie bei ausgeprägter Erkrankung der Darmschleimhaut.

C. Pathogenese und Differenzialdiagnose

Eine Erythrodermie tritt bei verschiedenen Erkrankungen auf. Häufige Ursachen sind atopisches Ekzem, Psoriasis, Arzneiexantheme, allergische Kontaktdermatitis, kutanes T-Zell-Lymphom und Pityriasis rubra pilaris. Da bei Erythrodermie die Effloreszenzen kaum mehr zu erkennen sind, sind zur Diagnose Hautanhangsgebilde (Nägel, Haare), Anamnese und oft auch die Histologie wichtig.

D. Klinik

Bei Erythrodermie ist die Haut nicht nur erythematös, sondern generell verdickt. Aussparungen mit Inseln normaler Haut können auf eine Pityriasis rubra pilaris hinweisen, Haarverlust auf ein T-Zell-Lymphom, Nagelerkrankungen können typisch für Ekzeme oder Psoriasis sein. Eine generalisierte Lymphadenopathie ist praktisch die Regel. Da die T- und oft auch die B-Lymphozyten sehr stark aktiviert sind, kann sich die histologische Differenzierung der Lymphknoten reaktiv versus Lymphom schwer gestalten.

Merke Erythrodermie kann ein schweres Krankheitsbild sein und zu Fieber, Gelenkschmerzen, deutlichem Krankheitsgefühl, Protein-, Flüssigkeits-, und Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie führen.

E. Diagnostik

- Vorbestehende Hauterkrankungen wie Psoriasis oder atopisches Ekzem erfragen.
- Hautbiopsie zur näheren Einordnung einschließl. Lymphomausschluss, der in der Haut oft leichter als in den Lymphknoten möglich ist.
- Eventuell Lymphknotensonografie und -biopsie.
- Ausführliche Eigen-, Familien- (Atopie, Psoriasis, Lichen ruber planus) und Medikamentenanamnese. Nach Einnahme von Allopurinol, Antidiabetika und Antiepileptika fragen.
- Differenzialblutbild, Serumchemie, Elektrolyte, Bluteiweißgehalt.
- Suche nach Sézary-Zellen bei Lymphomverdacht; $\geq 20\%$ aktivierte T-Lymphozyten.

F. Behandlung

Merke Jede Erythrodermie ist akut lebensbedrohlich. Am wichtigsten ist es, die entzündete Haut zur Ruhe kommen zu lassen. Die Analogie zur notwendigen Ruhigstellung nach einer Fraktur hilft den Patienten, das therapeutische Vorgehen besser zu verstehen.

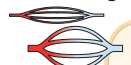
- Stationäre Aufnahme, insbesondere Bettruhe, stabile Umgebungstemperatur zwischen 22–24 °C.
- Sorgfältige Überwachung der Körperfunktionen, ausreichende Protein- und Flüssigkeitszufuhr meist i. v., Elektrolytkontrollen.
- Initial blande topische konservierungsmittel- und duftstofffreie Therapie mit Klasse-IV-Glukokortikosteroiden, außer bei Psoriasis. Ausreichend harnstoffhaltige hydratisierende Basistherapie und Ölbäder.
- Hilfreich ist oft ein kurzer systemischer Steroidstoß; nicht bei Hinweis auf Psoriasis. Eine lang andauernde Steroidtherapie sollte vermieden werden.
- Sobald wie möglich erkrankungsspezifische Therapie.

Bei Psoriasis und T-Zell-Lymphom Phototherapie und evtl. Methotrexat.

Erythrodermie

generalisierte Entzündung

Durchblutung ↑



Wärmeabgabe ↑

Schüttelfrost

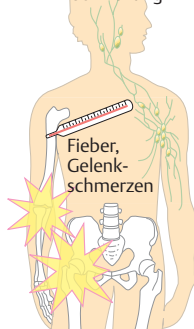
Barrierefunktion
gestörtFlüssigkeits-
und Eiweiß-
verlust**B. Pathophysiologie**

Ursachen/zugrundeliegende Erkrankungen

- Psoriasis
- atopisches Ekzem
- Arzneimittelexantheme
- kutane Lymphome
- Pityriasis rubra pilaris
- allergisches Kontaktekzem

C. Pathogenese und Differenzialdiagnose

LK-Schwellung

**D. Klinik**

Erythrodermie

Proteinverlust

Flüssigkeits-
verlustGewichts-
verlust

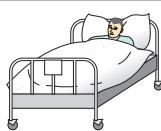
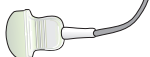
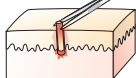
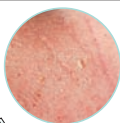
Anamnese:
bekannte Vorerkrankungen?
Psoriasis?
atopisches Ekzem?

Medikamente?
Externa?

PE (zum
Lymphom-
ausschluss)

Lymphknoten-
Sonografie

Labordiagnostik

E. Diagnostik

stationärer Aufenthalt
Bettruhe



Elektrolyt-,
Flüssigkeits- und
Proteinhaushalt
ausbalancieren

topische Therapie



spezifische
Therapie je nach
zugrundeliegender
Erkrankung

**F. Behandlung**

14.1 Dermatitis, Ekzem

Die Begriffe Dermatitis oder Ekzem beschreiben akute und chronische Verläufe von Entzündungen der Haut. Im Folgenden wird Dermatitis als Überbegriff verwendet und Ekzem ausdrücklich für eine chronische Verlaufsform.

A. Epidemiologie

Die Dermatitis ist altersunabhängig der häufigste Vorstellungsgrund beim Hautarzt und nach muskuloskelettalen Beschwerden die zweithäufigste Erkrankung überhaupt.

B. Klinik

Bei einer akuten Dermatitis ist die Haut stark erythematös, ödematös geschwollen und weist wie bei der Wiesenröschen-Dermatitis Bläschen oder Blasen auf. Erosionen, insbesondere in den Beugen, entwickeln sich häufig beim atopischen Ekzem und der Windeldermatitis. Bei fehlender Abheilung kommt es zur reaktiven Proliferation der Keratinozyten, Spongiose, zur Schuppung und noch später schließlich zur Lichenifikation. Die klinische Akuität der Entzündung und ihr histologisches Korrelat bestimmen wesentlich die stadiengerechte Therapieplanung.

C. Histopathologie

Eine akute Dermatitis führt zu einem Ödem der Epidermis (Spongiose), mit Schädigung der Keratinozyten. Charakteristisch sind:

- *Rubor und Calor* – Gefäßerweiterung.
- *Tumor* – Spongiose, Infiltration von Entzündungszellen mit Papeln und Bläschen, Schuppen und Krusten.
- *Dolor* – häufiger Juckreiz, gelegentlich Schmerzen.
- *Functio laesa* – Störung der epidermalen Barriere, Flüssigkeitsverlust, Infektionsgefahr.

Beim (chronischen) Ekzem findet sich eine Akanthose der Epidermis mit erweiterten Gefäßen und T-Zell-Infiltraten.

D. Differenzialdiagnose

Eine eindeutige Zuordnung der Erkrankungsursache ist oft schwierig, da unabhängig vom möglichen Auslöser (Atopie, Reizung, Sensibilisierung, Austrocknung), das klinische Bild verwirrend ähnlich ist.

Merke Eine sorgfältige Anamnese und die Inspektion der Prädispositionsstellen nach zugrundeliegender Erkrankung ist hilfreich. Das Ausbreitungsmuster kann nützlich sein.

Eine mögliche toxische oder allergische Kontaktdermatitis sollte immer berücksichtigt werden, da ohne Elimination des auslösenden Agens jeder Therapieversuch fehlschlägt.

Die Differenzialdiagnose ist umfangreich, da viele Krankheiten eine Dermatitis auslösen oder nachahmen können.

■ Tinea und Skabies

Einfach durch ein Nativpräparat zu klären. Immer Tineaverdacht bei randbetonten Ekzemen.

■ Carcinoma-in-situ

Morbus Bowen, Morbus Paget und pagetoide oder superfizielle Basalzellkarzinome können klinisch einem Ekzem ähnlich sein.

Cave Therapieresistente Ekzeme immer biopsieren.

■ Mycosis fungoides

Im Frühstadium auch histologisch schwer von einem Ekzem abzugrenzen.

E. Therapie

Merke Die Therapie des (atopischen) Ekzems, insbesondere die Wahl einer geeigneten Grundlage, muss immer stadiengerecht erfolgen.

■ Akute Dermatitis

Feuchte Umschläge, Bäder, nichtokklusive Grundlagen wie Lotionen oder Cremes. Schüttelmixturen auf Wassergrundlage zum Austrocknen, da alkoholische Lösungen oft brennen. Mittelstarke Glukokortikosteroide. Keine Salben.

■ Chronische Dermatitis

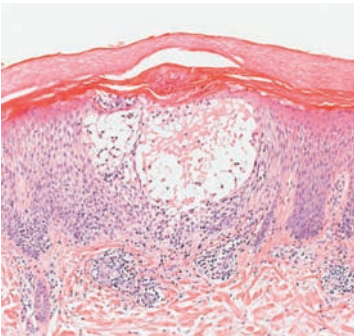
Rückfettende Cremes und Cremes auf Harnstoffbasis. Ölbäder. Bei starker Schuppung keratolytische Wirkstoffe wie Salizylvaseline. Einsatz stärkerer Glukokortikosteroide. Bei Langzeitanwendung steroidsparende Therapieoptionen wie Phototherapie und topische Calcineurinantagonisten.

Dermatitis, Ekzem

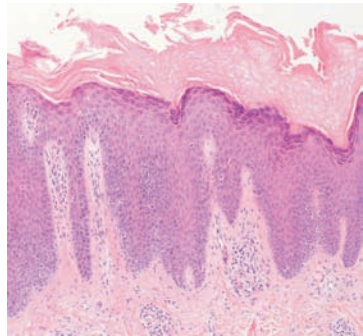
Akute Dermatitis



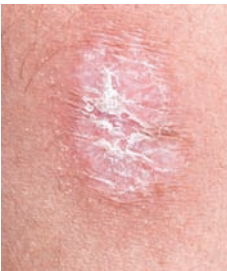
Chronisches Ekzem mit Lichenifikation

B. Klinik

Akute Dermatitis



Chronisches Ekzem

C. Histopathologie

Mycosis fungoides



Ekzem durch Tinea faciei



Morbus Bowen

D. Differenzialdiagnose

14.2 Allergische Kontaktdermatitis

A. Definition

Die allergische Kontaktdermatitis ist eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion auf Haptene oder Proteinallergene.

B. Epidemiologie

Die Sensibilisierungsrate ist für häufige Kontaktallergene gut definiert. Sie untergliedern sich in beruflich erworbene, im täglichen Leben, z. B. durch nickelhaltigen Schmuck, oder im Rahmen von Therapien erworbene Typ-IV-Allergien.

C. Pathogenese

Voraussetzung ist eine Sensibilisierung, die ähnlich wie bei einer Impfung einer immunologischen Gedächtnisantwort entspricht. Die Haptene und Allergene können durch direkten, durch aerogenen Kontakt oder über das Blut an die Haut gelangen. Dort rufen sie in Mengen, die nicht dazu fähig sind, eine toxische Dermatitis auszulösen, eine T-Zell-abhängige Immunantwort hervor.

D. Klinik

Bei lokalisiertem Befall sollte eine allergische Kontaktdermatitis immer erwogen werden. Meidung des Allergens führt zur raschen Besserung und dauerhaften Heilung.

Hände. Häufigste Lokalisation, v. a. für beruflich bedingte Kontaktallergien. Da die Sensibilisierung meistens auf dem Boden eines kumulativ toxischen Ekzems entsteht, neigen insbesondere Personen mit Nassberufen zu allergisch bedingten Handekzemen, wobei die Kontaktallergie sowohl gegen Haptene als auch gegen Proteine, hier insbesondere bei Gärtnern (Geraniol), gerichtet sein kann.

Gesicht. Kosmetika und aerogen bedingte Kontaktallergien zählen zu den häufigen Auslösern, insbesondere bei Personen, die Inhalationen vornehmen oder bei Kontakt mit bestimmten Pflanzen, wie *Ficus benjamina*. Die kontaktallergischen Ekzeme der Ohren und des Nabels sind meist auf eine Nickelallergie zurückzuführen, die im Rahmen eines Piercings erworben wurde.

Unterschenkel. Etwa 30% aller Menschen mit Unterschenkelulzera entwickeln eine allergische Kontaktdermatitis. Die Langzeitanwendung von Externa bei chronischen Wunden führt häufig zu Kontaktsensibilisierungen gegenüber Antibiotika, Duftstoffen und Konservierungsmitteln.

Intertrigines. Hier liegt nicht selten eine Sensibilisierung gegen Konservierungs- und Duftstoffe sowie gegenüber Inhaltsstoffen von Hygieneartikeln zugrunde. Abgegrenzt werden müssen sehr viel häufigere toxische Dermatitis bei inkorrekt Anwendung von Desinfizienzen und Hygieneartikeln.

Hämatogenes Kontaktekzem. Einige Substanzen, insbesondere Antibiotika, können einerseits eine Typ-IV-Sensibilisierung verursachen und andererseits systemisch appliziert werden. Unter diesen Bedingungen kommt es primär zu Ekzemen im Bereich der Intertrigines und zu glutäalen Ekzemen (Baboon-Syndrom), vermutlich wegen der Exsudation über den Schweiß und die lokale Anreicherung. Bei starker Ausprägung kann sich auch ein generalisiertes Kontaktekzem bilden.

Berufsbeginn. Ein besonderes Risiko für die Sensibilisierung besteht bei Beginn einer Berufstätigkeit mit Schmutz- oder Nasskontakten. Gefährdet sind Mediziner, Bäcker, Friseure und Handwerker am Bau oder Automechaniker wegen des ständigen kumulativ toxischen Reizes und potenziellen Kontaktallergenen.

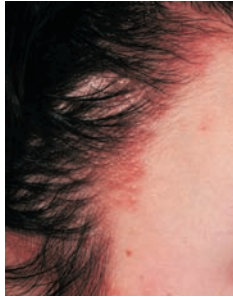
E. Diagnostik und Therapie

Die Behandlung liegt primär in der Meidung des nachgewiesenen Allergens. Topisch Glukokortikosteroide, bei Therapieresistenz kurzfristig auch systemisch. Da „Memory-Antworten“ in aller Regel dem Infektionsschutz dienen, sind sie so stark, dass sie sich ohne Meidung des Allergens selbst durch Glukokortikosteroide nur schwerlich unterdrücken lassen.

Allergische Kontaktdermatitis



Gentamycin-Kontaktallergie

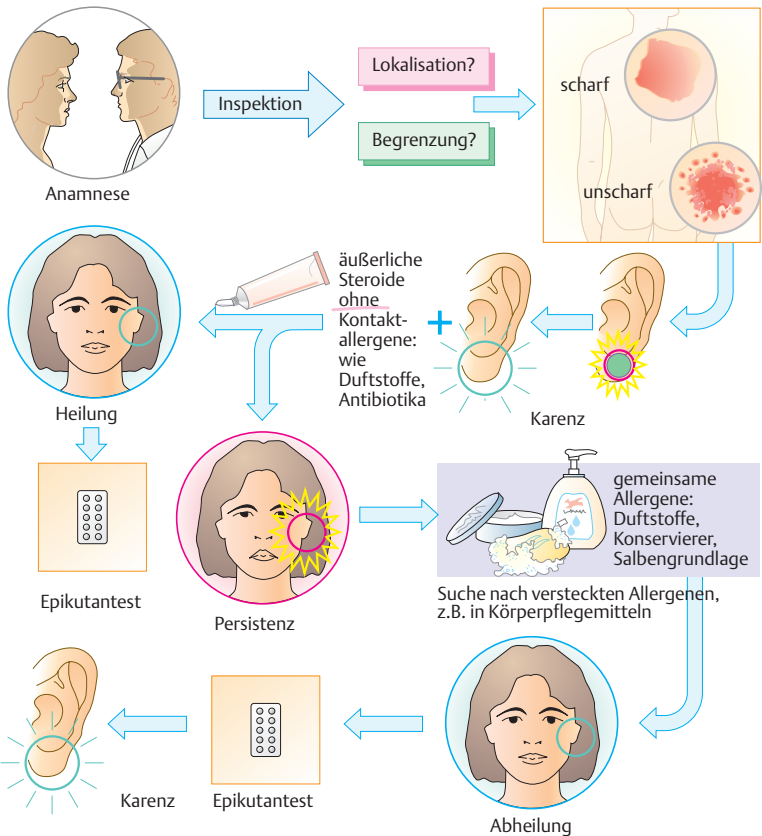


Allergische Kontaktdermatitis



Baboon-Syndrom

D. Klinik



E. Diagnostik und Therapie

14.3 Toxische Dermatitis und weitere Ekzeme

A. Definition

Äußerlicher Kontakt mit einer obligat hautschädigenden Noxe führt zur akuten toxischen Dermatitis. Bei langfristiger Exposition Übergang in ein kumulativ toxisches Ekzem mit Papeln und Lichenifikation.

B. Epidemiologie

Wahrscheinlich eine der häufigsten Krankheiten des Menschen. Bei Berufsanfängern in Nassberufen sind sie die häufigste Ursache für eine Berufskrankheit.

C. Pathogenese

Sowohl die akute Dermatitis als auch das kumulativ toxische Ekzem sind Folgen einer Überlastung der Epidermis und, in besonders schweren Situationen, auch der Dermis. Die Reize können optischen, physikalischen und/oder chemischen Ursprungs sein. Je nach Intensität führen sie zu einer reaktiven Proliferation, Seneszenz, Apoptose oder sogar Nekrose der Keratinozyten und evtl. der Langerhans-Zellen und Melanozyten.

D. Klinik

■ Akute toxische Dermatitis

Nässende, erythematöse, scharf begrenzte Schwellung der Haut mit Bläschen, Krusten und Schuppen. Abheilung mit Hypo- oder Hyperpigmentierungen. Bekannte Ursachen sind akuter Sonnenbrand und im Medizinbereich der okklusive Effekt von Desinfektionsmitteln durch das Anziehen von Handschuhen bei noch nassen Händen.

■ Subakute toxische Dermatitis

Hier finden sich neben Bläschen, Erythem und Ödem vermehrt Krusten und Schuppenkrusten sowie bereits Reparaturvorgänge, die zu einer Verdickung der Epidermis mit Papeln, Papulovesikeln und Lichenifikation führen.

■ Kumulativ toxisches Ekzem

Neben punktförmigen Erosionen überwiegen Papeln und Lichenifikation bei überschießenden Reparaturvorgängen, Epidermisproliferation, Infiltration von Lymphozyten und Pigmentverschiebungen.

Merke Gefahr einer Sensibilisierung, da die ständige Aktivierung des Immunsystems zur Alarmierung der dendritischen Zellen in Haut und Lymphknoten führt.

E. Therapie

Die Meidung der Noxe ist entscheidend. Extern Glukokortikoide, eine konsequente Basistherapie und Behandlung einer evtl. Superinfektion.

F. Weitere Ekzemformen

■ Nummulär mikrobielles Ekzem

Disseminiert 1–5 cm große, scheibenförmige Ekzeme. Oft nässend mit Bläschen und eitrig-gelblichen Schuppenkrusten (*S. aureus*) belegt. Abheilung oft nur unter systemischer Antibiose, kombiniert mit Glukokortikoiden extern oder systemisch. Kombination mit Photochemotherapie sinnvoll. Diese therapieresistente Form des Ekzems ist nicht zu verwechseln mit nummulären Formen bei atopischem Ekzem oder Tinea.

■ Lichen simplex chronicus und Prurigo nodularis Hyde

Endstadien bei chronischer Entzündung mit juckreizbedingter, ständiger Manipulation (Kap. 14.10).

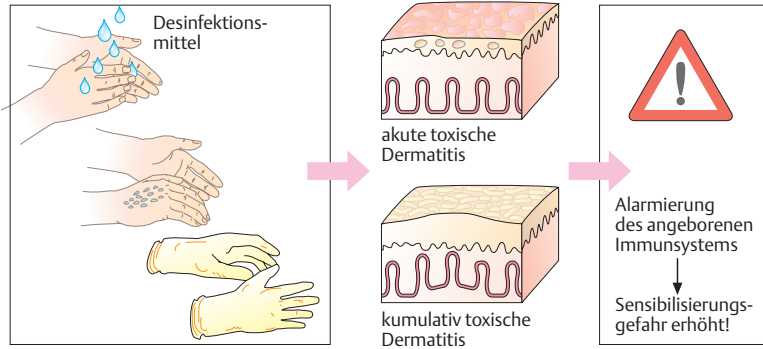
■ Dyshidrosiformes Ekzem

Meist stecknadelkopfgroße juckende Bläschen an den Fingerspitzen, aber auch große Blasen (Pompholyx) an Handflächen und Fußsohlen. Diese Ekzemform ist oft idiopathisch, findet sich aber auch atopieassoziiert, bei Kontaktallergie, als Id-Reaktion bei Mykosen oder toxisch bedingt. Schübe nach oraler Nickelprovokation sind beschrieben. Bei Abheilung halskrausenartige Schuppung als Dyshidrosis lamellosa sicca. Verschlechterung durch Nikotingenuss ist auffällig. Therapeutisch topische Glukokortikosteroide der Klasse III–IV und Photochemotherapie. Systemisch kurzfristig Glukokortikosteroide.

■ Ekzem nicht geklärter Genese

Bei einer Reihe von Ekzemen lässt sich die Ursache nicht klären. Oftmals muss einer der o. g. Auslöser vermutet werden, lässt sich aber letztlich nicht sicher zuordnen. Die Therapie ist in diesen Situationen symptomatisch und verlangt eine immer wiederholte Anamnese. Differenzialdiagnostisch muss eine Skabies, ein Befall mit primär nicht humanpathogenen Milben oder eine Iktusreaktion erwogen werden.

Toxische Dermatitis und weitere Ekzeme



C. Pathogenese



Akute toxische Dermatitis



Kumulativ toxische Dermatitis durch Gebrauch eines antibakteriellen Waschmittelzusatzes



D. Klinik



Nummuläres mikrobielles Ekzem



Dyshidrosiformes Handekzem

F. Weitere Ekzemformen

14.4 Atopisches Ekzem, Rhinitis allergica, Asthma

Die atopischen Krankheiten umfassen v.a. 3 große Entitäten, deren pathophysiologische Interaktion nicht absolut sicher geklärt ist:

- atopisches Ekzem,
- Rhinitis allergica,
- allergisches/extrinsisches Asthma.

Gemeinsam sind allen 3 Krankheiten die Neigung zu erhöhtem Spiegel an Gesamt-IgE oder IgE für spezifische Proteinantigene von Pollen, Milben und (seltener) auch Nahrungsmitteln. Die Prädisposition für die 3 Krankheiten wird gemeinsam vererbt. Inwieweit aber die atopische Dermatitis pathophysiologisch mit den beiden anderen Erkrankungen verknüpft ist, bleibt noch ungeklärt, v.a. weil fast die Hälfte aller Patienten mit atopischer Dermatitis im Serum keine IgE-vermittelte Hypersensitivität aufweist.

A. Atopisches Ekzem

■ Epidemiologie

Viergipfliger Verlauf mit dem größten Gipfel zwischen 3. Monat und 2. Lebensjahr (5–10%), einem zwischen 6. und 16. Lebensjahr und je einem zu Beginn des Berufslebens und jenseits des 60. Lebensjahrs.

■ Pathogenese

3 pathogenetische Faktoren werden als besonders relevant diskutiert und könnten sich gegenseitig ergänzenden Kofaktoren entsprechen.

Gestörte epidermale Barriere. Sie wird durch Mutationen im Filaggrin-Gen mitverursacht und führt zur erhöhten Empfindlichkeit gegenüber minimalen toxischen Reizen wie Exsikkation, eine Neigung zur übertriebenen IgE-Bildung, möglicherweise eine Schwäche in Teilen der angeborenen Immunität sowie im Bereich der T-Zell-vermittelten Immunantwort. Die gestörte epidermale Barriere manifestiert sich in der Neigung zur follikulären Hyperkeratose, deren pathophysiologisches Korrelat in einer gestörten Bildung an epidermalen Filaggrinen liegen könnte, die die Differenzierung der Keratinozyten steuern.

Klinisches Korrelat Teils follikuläre Hyperkeratosen und eine Störung des epidermalen Wasserverlusts. Mäuse mit genetischen Störungen der epidermalen Filaggrine entwickeln eine Neigung zur Entzündung und ekzemähnlichen Krankheiten.

Angeborene Immunität. Der zweite Aspekt, der auf eine gestörte Barriere-/Epidermisfunktion hinweist, ist der Defekt der angeborenen Immunität („innate immunity“). Patienten mit atopischem Ekzem haben eine verringerte Produktion an Defensinen, nicht nur in der Epidermis, sondern auch im Schweiß.

Infektion mit *S. aureus*. Die kombinierte Dysfunktion von epidermaler Barriere und Defensinproduktion mag dafür verantwortlich sein, dass etwa 95% aller atopischen Ekzeme mit *S. aureus* infiziert sind. Die immunologische Dysfunktion ist dadurch belegt, dass die atopische Dermatitis durch immunsuppressive Therapien i. d. R. gebessert wird und im Ekzem aktivierte T-Lymphozyten und mit IgE beladene DC nachweisbar sind. Letztere können T-Lymphozyten besonders wirksam stimulieren und die Rekrutierung allergenspezifischer T-Lymphozyten in die Haut und die Initiierung von Autoimmunantworten verursachen.

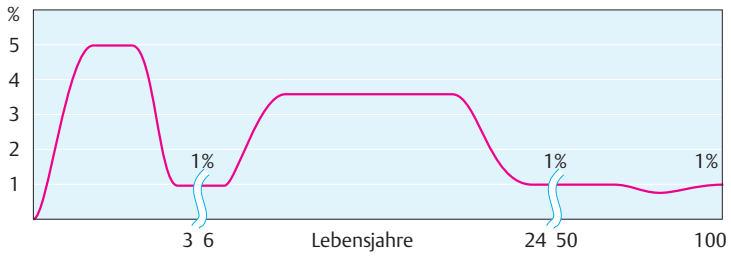
■ Klinik

Säugling/Kleinkind. Ab dem 3. Monat beginnen Babys meist mit dem Kratzen der stark juckenden Haut; gleichzeitig weisen sie oft starke, eiterdurchsetzte Schuppenkrusten (Milchschorf) am behaarten Kopf auf. In den kommenden Wochen entwickelt sich eine entweder generalisierte oder an Kopf und Extremitäten betonte stark exsudative Dermatitis mit diffus verteilten urtikariellen Plaques, Krusten, Schuppenkrusten und Exkoriationen. Die Superinfektion dominiert oft und erfordert eine kombinierte antientzündliche/antiinfektiöse Therapie. Eine deutliche Spontanbesserung tritt bei bis zu 90% zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr ein.

Schulalter und Pubertät. Erneutes Aufflammen der Dermatitis meist ab der Einschulung, anfangs als Dermatitis mit Erythemen, Papeln und Papulovesikeln, besonders in den großen Beugen, obgleich eine Generalisierung nicht selten ist. Im Verlauf geht die Dermatitis in ein chronisches oder subakut-chronisches Ekzem über mit ausgeprägter Lichenifikation der Beugen, die je nach Akuität mehr oder weniger exkoriert und superinfiziert ist. Meistens klingt das Ekzem spontan um die Pubertät ab.

Berufsbeginn. Da Menschen mit atopischem Ekzem lebenslang unter einer besonderen Empfindlichkeit gegenüber kumulativ toxischen Reizen leiden, stellt die Übergangsphase in das Berufsleben ein Risiko dar, v.a. beim Eintritt in Nassberufe. Sie entwickeln leicht kumulativ toxische Ekzeme, anstelle der sich normalerweise bildenden protektiven Hyperkeratose (Schwiele).

Atopisches Ekzem, Rhinitis allergica, Asthma



1. Säugling/Kleinkind
diffuse Verteilung, v.a. Kopf, Arme und Beine



2. Schulalter
Verteilung besonders an „Beugen“: Hals, Ellenbeuge, Hand-, Fußgelenke, Kniekehlen



3. Höheres Erwachsenenalter
Verteilung v.a. am Stamm und an den Armen



A. Atopisches Ekzem

14.4 Atopisches Ekzem, Rhinitis allergica, Asthma

Erwachsenenalter. Eine gewisse Ekzemenneigung, insbesondere auf kumulativ toxische Reize bleibt bestehen, auch wenn in diesem Lebensalter die Prävalenz deutlich unter 1% liegt.

Spätmanifestation. Mit dem höheren Erwachsenenalter erhöht sich die Prävalenz, allerdings i. d. R. unter einem neuen klinischen Bild, der Prurigoform eines Ekzems. Hier dominieren jetzt meist einzeln oder gruppiert stehende erythematöse Knötchen und Knoten, deren zentrales Bläschen aufgrund der Exkoration nicht mehr sichtbar ist. Die Erkrankung ist von sehr starkem Juckreiz begleitet, geht manchmal mit Eosinophilie einher und ist wesentlich schwerer zu behandeln als die exsudativen und lichenifizierten Formen des Ekzems.

■ Therapie

Die Behandlung erfolgt unter Berücksichtigung der 3 wichtigsten Kausalfaktoren:

- gestörte Barriere und Neigung zur Exsikkation,
- Superinfektion durch *S. aureus*,
- überschießende T-Zell-vermittelte Entzündung.

Die bahnbrechenden Erfolge seit Einführung der örtlichen Glukokortikoide und der Rückgang der Infektionen nach Glukokortikoidtherapie demonstrieren die Bedeutung des entzündlichen Infiltrats für Ekzem und Superinfektion.

Die Behandlung basiert zum einen auf der Unterdrückung der Entzündung durch Glukokortikoide, bei schweren Formen günstigerweise alternierend mit Makroliden wie Pimecrolimus oder Tacrolimus kombiniert mit Desinfizienzien wie Triclosan. Topische Antibiotika sollten wegen der Möglichkeit der Sensibilisierung und Resistenzentwicklung gemieden werden. Von entscheidender Bedeutung ist auf jeden Fall eine konsequente Basistherapie mit Cremes, die vor der Austrocknung schützen, wobei 5–12%iger Harnstoff sich als günstiger Zusatz bewährt hat.

Bei schweren Verlaufsformen ist eine systemische Antibiose mit penicillinasefesten, gegen *S. aureus* wirksamen Antibiotika indiziert. Bei Superinfektion mit Herpes simplex ist eine systemische antivirale Therapie als obligat anzusehen, um einerseits einer Keratitis und andererseits einer Herpesenzephalitis vorzubeugen.

Selten lässt sich ein atopisches Ekzem mit den beschriebenen Maßnahmen nicht erfolgreich behandeln. In diesen Situationen müssen zum einen die Diagnose und zum anderen die Therapie und das Therapieverständnis

(Compliance) des Patienten hinterfragt werden. Wenn hier alle Ressourcen ausgeschöpft sind, muss an Alternativen gedacht werden. Zum einen kann die örtliche Therapie durch Phototherapien, insbesondere UVB-311 nm oder PUVA optimiert werden. Zum anderen sind selten auch Immunsuppressiva, insbesondere Azathioprin, untersucht und als wirksam beschrieben worden. Azathioprin wird in aller Regel mit 100 mg initiiert und auf 150 mg gesteigert. Erst nach langer klinischer Erscheinungsfreiheit wird die Immunsuppression reduziert und über Monate ausgeschlichen.

Eine konsequente Therapie könnte nach neuer Erkenntnis auch vor dem „atopic march“ zu Rhinitis allergica und Asthma schützen.

B. Rhinoconjunctivitis allergica

Die Rhinoconjunctivitis allergica, der Heuschnupfen, ist die häufigste atopische Krankheit mit einer Prävalenz von etwa 20%. Sie kann sich schon früh manifestieren. Der Häufigkeitsspitzen liegt zwischen dem 13. und 20. Lebensjahr. Von allen atopischen Erkrankungen ist sie am striktesten mit spezifischen IgE-Antikörpern und Typ-I-Prick-Test-Reaktionen gegen aerogene Proteinallergene assoziiert. Am wichtigsten sind früh blühende Sträucher und Bäume, Gräser und Kräuter, in Europa auch Getreide/Roggen, in den USA Pinien und Ragweed. Sensibilisierungen finden sich häufig auch gegen Hausstaubmilben, Katzenhaare sowie Nager.

■ Klinik

Die Rhinitis allergica manifestiert sich als Augentränen, Nasenlaufen und Niesreiz, Minuten nach Allergenkontakt. Wichtig ist, dass insbesondere rezidivierende Exposition mit mittleren oder hohen Allergenkonzentrationen zur Symptomatik führt, während Dauerexposition mit hohen Allergenkonzentrationen eine Unterdrückung der Symptome bewirkt. So beginnen viele Katzenhaarallergiker erst dann unter der Sensibilisierung zu leiden, wenn eine Katze nicht mehr im Haus lebt. Somit bereitet bei einmal Sensibilisierten das „Abschaffen“ eines Haustieres eher Schwierigkeiten als Schutz.

■ Diagnostik

Bestimmung der spezifischen IgE-Werte in RAST oder CAST und Prick- oder Intrakutan-testung. Eine Hyposensibilisierung gegen die führenden Allergene verlangt eine Übereinstimmung von Klinik und Laborergebnis.

Atopisches Ekzem, Rhinitis allergica, Asthma



Prurigoform



Prurigoknoten



Lidekzem

Spätmanifestationen

UV-Therapie häufig
indiziert; nicht in
Kombination mit CNI



systemische Immunmodulation (Azathioprin)



**topische
Glukokortikoide**

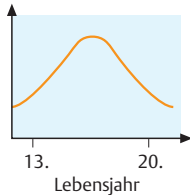
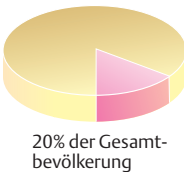
und/oder Calcineurininhibitoren (CNI)
+ systemische Antibiose/antivirale Therapie bei Bedarf

Basistherapie hydrierende Cremes/Salben (5–12% Harnstoff) + Desinfizienzen bei Bedarf

Therapie

A. Atopisches Ekzem

„Heuschnupfen“

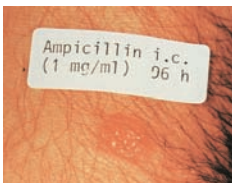


Frühblüher, Bäume, Gräser, Kräuter

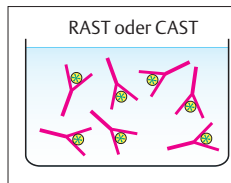

Hausstaubmilben, Katzenhaare, Kaninchen,
Meerschweinchen,

Häufige Allergene

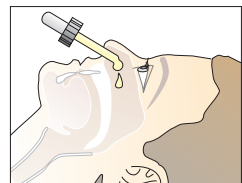
Prävalenz



Prick- und Intrakutantest



spezifisches IgE



nasale Provokation

Diagnostik

B. Rhinoconjunctivitis allergica

■ Therapie

Die Behandlung umfasst zum einen die „unspezifische“ symptomatische Therapie mit Antihistaminika und evtl. glukokortikoidhaltigen Nasensprays. Wenn die Behandlung präventiv vor Saisonbeginn oder Allergenexposition gestartet wird, kann sie i. d. R. die Rhinitis allergica wirksam verhindern. Ist dies nicht ausreichend oder wird ein langfristiger Schutz gewünscht, ist eine 3–5-jährige spezifische Immuntherapie angezeigt. Durch subkutane Injektion der führenden Allergene wird bei etwa 70% ein wirksamer Schutz vor der Allergie etabliert. Konkurrierend wurde die sublinguale Immuntherapie (SLIT) entwickelt, bei der die Allergene sublingual appliziert werden. Sie ist zwar wirksam, allerdings nach heutigen Erkenntnissen weniger als die Injektionstherapie. Es liegen solide Daten vor, die nahelegen, dass eine konsequente Therapie einer Rhinitis allergica wirksam vor der Entwicklung eines allergischen Asthmas schützt.

C. Asthma bronchiale

Asthma ist eine chronisch entzündliche Krankheit der unteren Atemwege, die je zu $\frac{1}{3}$ durch klassische Typ-I-Allergien (extrinsisch), durch hyperreagible Atemwege (intrinsisch durch Infekte, Medikamente/Additiva, Psyche) oder gemischt bedingt ist. Bis zu 10% der Jugendlichen und 5% der Erwachsenen leiden darunter.

■ Klinik

Die Klinik ist durch die Triade Husten, Kurzatmigkeit und Giemen bestimmt. Die Betroffenen haben den Eindruck, sie bekommen keine Luft, wobei aber das Problem in der Expiration liegt, was zu einer Überblähung der Lungen führt. Grundlage ist eine prinzipiell reversible Bronchokonstriktion, die mit zähem Schleim, einem Ödem der Atemwege und einer Hypertrophie der glatten Atemmuskulatur einhergeht. Diese Effekte werden durch IL-4/IL-13 produzierende CD4⁺-T-Lymphozyten hervorgerufen und durch Mediatoren wie TNF so aggraviert, dass sich TNF-Antagonisten bei schwerem Asthma als wirksam erwiesen haben. Asthmaanfälle werden häufig durch externe Trigger wie spezifische Allergene, Kälte, Rauch, Medikamente (Aspirin) und Anstrengung provoziert. Sie treten oftmals frühmorgens zwischen 3:00 und 6:00 Uhr auf, da der Tonus der glatten Muskulatur stark durch den Parasympathikus reguliert wird.

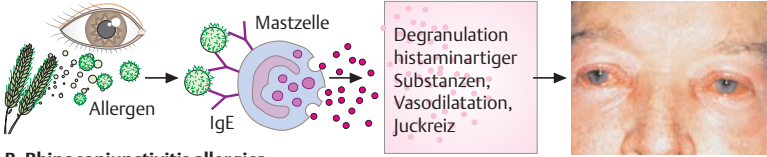
■ Diagnostik

Von allen 3 atopischen Krankheiten korreliert das Asthma am stärksten mit dem Gesamt-IgE. Nach Anamnese, Kutantest und IgE sind bronchiale Funktions- und Provokationstests zentral. Zeigt die Bestimmung des FEV₁, dass eine bronchiale Obstruktion vorliegt, muss geklärt werden, ob sie reversibel ist; liegt primär keine Obstruktion vor, stellt sich die Frage, inwieweit Allergene oder unspezifische Stimulanzen eine Obstruktion verursachen.

■ Therapie

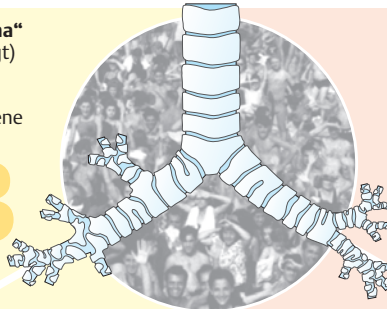
Die Behandlung richtet sich nach der Schwere und umfasst das Meiden von Provokationsfaktoren, ein Atemtraining, antientzündlich wirkende Medikamente und Bronchodilatoren sowie Mastzellstabilisatoren. Glukokortikoide und β_2 -Sympathomimetika werden i. d. R. aufgrund des geringeren Risikos systemischer Nebenwirkungen inhalativ verabreicht. Zu den oral verabreichten Therapeutika zählen insbesondere Leukotrienantagonisten, seltener auch Glukokortikoide und β_2 -Sympathomimetika.

Atopisches Ekzem, Rhinitis



„Extrinsic Asthma“ (allergisch bedingt)

- Milben
- tierische Allergene
- Pollen
- Schimmelpilze
- Mehlstaub
- Enzyme

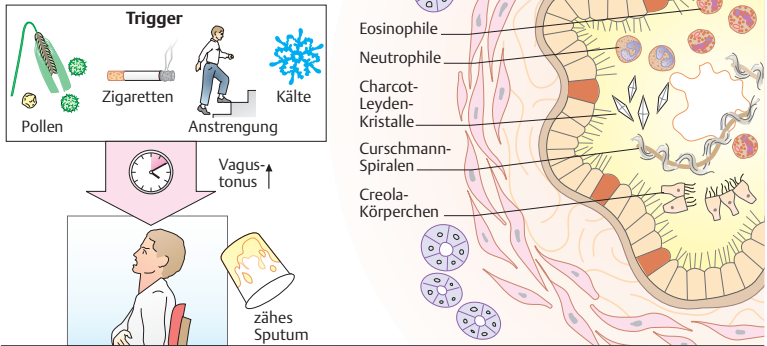


„Intrinsic Asthma“ (nichtallergisch bedingt)

- Infekte
- Medikamente (z. B. ASS)
- Konservierungsmittel (z. B. Sulfite)
- Stress

Ätiologie

Mischbilder



Klinik

Triade
Husten
Kurzatmigkeit
Giemen



Therapieprinzipien je nach Schweregrad:

- Glukokortikoide
- β_2 -Sympathomimetika
- Leukotrienantagonisten
- Theophyllin

C. Asthma bronchiale

A. Definition und Psoriasistypen

Die Psoriasis ist eine entzündliche Erkrankung der Epidermis, bei 2–3% der Bevölkerung mit sehr starker Proliferation und inkompletter Differenzierung der Keratinozyten. Etwa 10% leiden an einer Begleitarthritis und 3–5% an einer schweren Psoriasisarthritis. Anlage und Ausprägung sind genetisch prädestiniert mit 60% Konkordanz bei eineiigen Zwillingen. Die Realisation bedarf eines Triggers, entweder eines lokalen Proliferationsreizes oder einer Aktivierung von oligoklonalen T-Lymphozyten. Etwa $\frac{2}{3}$ leiden an einer Typ-I-Psoriasis mit positiver Familienanamnese und Manifestationsgipfel um das 20. Lebensjahr, Neigung zu ausgedehntem Befall und Gelenkerkrankung. Die Erstmanifestation der Typ-I-Psoriasis folgt bei 90% einem Streptokokkeninfekt. Die Typ-II-Psoriasis manifestiert sich nach dem 40. Lebensjahr, meist ohne Familienanamnese und eher lokalisiert. Wie alle Autoimmunerkrankheiten tritt die Psoriasis in Schüben auf, meist 1–2-mal jährlich, mit Möglichkeit der Vollremission außer an den Gelenken.

B. Histopathologie

Die Epidermis ist verdickt, insbesondere wegen der starken Verlängerung und Auftreibung der Reteleisten. Im Bereich der Papillenspitzen kann die Epidermis dünn sein, die anatomische Grundlage des für Psoriasis typischen „blutigen Taus“. Nach oben ist die Epidermis nicht ausgereift, es fehlt das *Stratum granulosum* und die Zellkerne sind bis in die oberste Epidermis erhalten (Parakeratose). In der Dermis finden sich aktivierte Mastzellen, DC, T-Lymphozyten und Neutrophile. Letztere wandern in die Epidermis und bilden dort die Munro-Mikroabszesse. In der Dermis dominieren verlängerte, stark vaskularisierte Reteleisten sowie das entzündliche Infiltrat.

C. Pathogenese

Das Risiko einer Psoriasis Typ I ist besonders hoch bei den HLA-Mustern Cw6, B13, Bw57 und DR7. Die Erkrankung geht mit dem Influx von IFN- γ -produzierenden T_{H1} - und IL-17-produzierenden T_{H17} -Lymphozyten einher, wird häufig durch Streptokokkeninfekte erstmals getriggert, durch Medikamente, die T_{H1}/T_{H17} -Antworten verstärken, aggraviert (IFN- α , Beta-blocker, Lithium, Chloroquin). Obgleich die Daten eindeutig zeigen, dass eine Psoriasis durch IL-23-produzierende APC und T_{H1}/T_{H17} -Immunantworten ausgelöst und unterhalten werden kann, gibt es umgekehrt auch klare Be-

weise, dass ein lokaler Zellschaden wie ständiges Reiben oder eine Verletzung eine Psoriasis in loco triggern können, was als Köbner-Phänomen (spezifische Reaktion auf unspezifischen Reiz) bezeichnet wird. Da bei einem Teil der Psoriasispatienten in den Keratinozyten bereits Störungen der AP_1 - oder NF κ B-Signalkaskade nachweisbar sind, ist davon auszugehen, dass die Psoriasis eine gestörte Keratinozytenproliferation darstellt, die entweder indirekt, durch T_{H1}/T_{H17} -Lymphozyten und TNF oder direkt, durch einen physikalischen Stimulus, ausgelöst werden kann.

D. Klinik

Die Klinik wird durch verschiedene Kriterien beeinflusst: die Ausdehnung, die Lokalisation der befallenen Körperregionen, die Schwere der Ausprägung, die Häufigkeit der Rezidive. Besonders belastend sind Erkrankung von Kopf, Gesicht, Händen oder Nägeln sowie sehr ausgedehnte, stark schuppigende oder pustulöse Formen der Psoriasis. Charakterisiert ist jede Form der Psoriasis durch sehr scharf begrenzte erythematöse Plaques mit mehr oder minder ausgeprägter groblamellärer Schuppung. Die Plaques oder Papeln weisen nie Bläschen, Krusten oder Schuppenkrusten auf. Allerdings können bei starkem exanthematischem Druck Pusteln auftreten; dann kann eine Psoriasis ausnahmsweise auch unscharfe Ränder aufweisen. Wegen der dicken Hornschicht konfluieren die sonst unsichtbaren Munro-Abszesse palmoplantar häufig zu großen Pusteln.

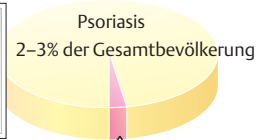
■ Exanthematische Psoriasis guttata

Typischerweise infekttgetriggert treten am gesamten Integument meist bis zu 3 cm große Papeln und Plaques auf, die therapeutisch gut auf Vitamin-D-Derivate, Dithranol und UVB ansprechen.

■ Stationäre Plaque-Psoriasis

Sie tritt prinzipiell überall, besonders häufig aber in mechanisch belasteter Haut über Gelenkstreckseiten und am Rücken auf und neigt zu starker Schuppung. Sie spricht in der Regel nicht so gut auf Vitamin-D₃-Derivate und UVB an und bedarf entweder einer Dithranol-, Psoralen- und PUVA-Therapie oder einer Kombination aus Dithranol und Phototherapie oder Vitamin D₃-Derivate in Kombination mit einem Glukokortikoid.

Psoriasis

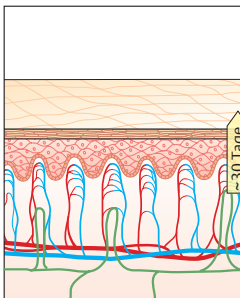


(2/3)

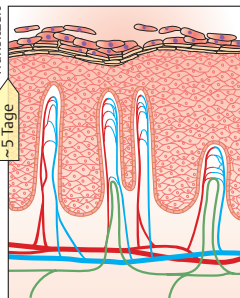
(1/3)

	Typ I	Typ II
Familienanamnese	HLA positiv [Cw6, B13, Bw57, DR7]	keine
Erstmanifestation	~ 20. Lebensjahr	>40. Lebensjahr
Trigger	oft Streptokokkeninfekt	?
Verteilung	oft exanthematisch	eher lokalisiert
Arthritis	häufiger	seltener

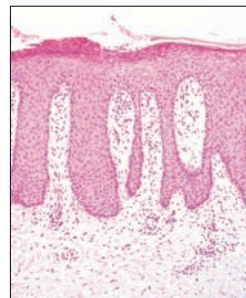
A. Psoriasistypen



gesunde Haut

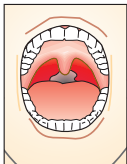


Psoriasis



Psoriasis

B. Histopathologie

Streptokokken-
infekt/Angina

Trigger



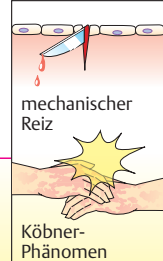
Medikamente

 Betablocker
Lithium
Chloroquin
IFN- α

 T_{H1} -Antwort $\uparrow\uparrow\uparrow$
 T_{H17} -Antwort $\uparrow\uparrow\uparrow$

 IL-23*APC
 IL-12*APC
TNF $\uparrow$

Störung der Keratinozytenproliferation

mechanischer
ReizKöbner-
Phänomen

Psoriasissschub

C. Pathogenese

14.5 Psoriasis

■ Psoriasis inversa

In den Intertrigines kommt es besonders bei mechanischer Belastung durch Adipositas zur Psoriasis inversa. Sie entspricht scharf begrenzten, mazerierten erythematösen Infiltraten. Trockenlegen in Kombination mit Vitamin-D₃-Derivaten führt meist zum therapeutischen Erfolg. Ohne Beseitigung des Milieufaktors ist die Behandlung problematisch.

■ Psoriasis palmoplantaris

Hier kommt es aufgrund der dicken Hornschicht entweder zur Pustelbildung oder zur ausgeprägten Hyperkeratose. Die Behandlung ist schwierig, da Medikamente kaum penetrieren. Kombinationen aus Dithranol und PUVA oder Vitamin-D₃-Derivate und Glukokortikoide können erfolgreich sein; oft ist eine Systemtherapie erforderlich.

■ Psoriasis pustulosa

Sie stellt eine Maximalvariante bei starkem Eruptionsdruck dar, bei der die mikroskopischen Munro-Abszesse zu makroskopischen Pusteln konfluieren. Dies kann entweder lokalisiert sein, wenn die Haut stark toxisch gereizt ist, oder generalisiert bei Infekten oder anderen Triggern, wie nach dem Absetzen einer systemischen Glukokortikoidtherapie. Diese Krankheit ist potenziell lebensbedrohlich und bedarf der PUVA- und/oder der Methotrexattherapie.

■ Psoriasis-Erythrodermie

Hier liegt ebenfalls eine lebensbedrohliche Maximalvariante vor, bei der über 95% der Körperfläche einer Plaquesoriasis entsprechen. Sie bedarf einer PUVA- und/oder Methotrexattherapie.

■ Psoriasis unguium

Sie zeichnet sich durch Ölfleckphänomene, distale Onycholyse oder Krümelnägel aus und kann mit einer Pustulation des Nagelbettes (Psoriasis Halloveau) einhergehen; Letztere ist fast nur durch TNF-Antagonisten zu behandeln. Auch wenn nur ein Finger erkrankt ist, kann die Erkrankung schwer mutilierend sein.

■ Psoriasis arthropatica

Sie kann entweder relativ häufig einer selbst heilenden Arthritis entsprechen oder – bei etwa 3–5% – einer mutilierenden Arthritis, insbesondere der beiden distalen Interphalan-

gealgelenke. Seltener ist eine Sakroileitis oder ein der rheumatoiden Arthritis ähnlicher Verlauf. Methotrexat kann den Verlauf vermutlich häufig verzögern, wirklich aufhalten können ihn vermutlich nur TNF-Antagonisten. Eventuell könnten Fumarsäurederivate mildernd wirken.

Das seborrhoische Ekzem ist wahrscheinlich eine Minimalvariante der Psoriasis. Außerdem Fehlen anderer Psoriasismanifestationen gibt es kein streng trennendes Merkmal. Auch die reaktive Arthritis (früher: Morbus Reiter) ist klinisch teilweise einer Psoriasis ähnlich. Von manchen dermatologischen Schulen werden beide Erkrankungen auch als Psoriasisvarianten angesehen. Von HIV-/AIDS-Patienten weiß man, dass alle 3 Erkrankungen gleichzeitig auftreten können. Der Begriff Seborrhiasis bezeichnet solche Übergangsformen.

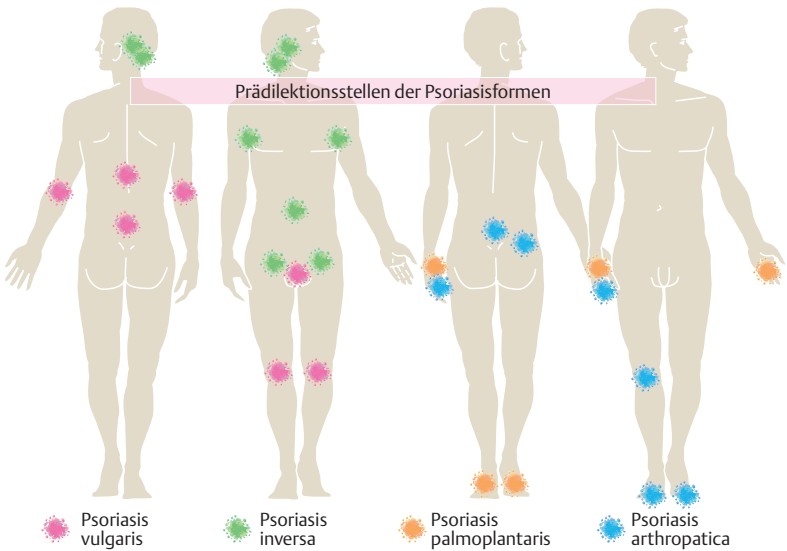
E. Verlauf

Die Erkrankung verläuft unvorhersagbar chronisch rezidivierend, über Jahrzehnte, bei den meisten lebenslang. Daher sind bei der Therapieplanung bei den meist jugendlichen und jungen Patienten neben der Wirksamkeit und Praktikabilität unbedingt Langzeitnebenwirkung und kumulative Toxizität der verschiedenen Therapieregime zu beachten. Etwa 30% der Patienten leiden unter einer schweren Psoriasis mit > 10% Befall der Körperfläche, dicken, stark schuppenden Plaques. An ausgedehnten und komplizierten Psoriasismanifestationen leiden etwa 5–10% der Patienten, entsprechend 0,2% der Gesamtbevölkerung.

F. Therapie

Es existieren 3 prinzipiell unterschiedliche Ansätze: Als Externa die relativ schwach wirksamen Vitamin-A- und Vitamin-D₃-Derivate, die in Kombination mit System- und UV-Therapien eine wichtige Ergänzung darstellen und bei milder Psoriasis wertvoll sind. Dithranol ist sehr wirksam, aber schwer anzuwenden und verlangt in der Regel eine stationäre Therapie. Als UV-Therapien (nicht bei Patienten mit Cyclosporintherapie) eignen sich UVB bei exanthematischer Psoriasis und UVB-311 nm – oder besser PUVA – bei Plaquesoriasis. Wichtigste Systemtherapeutika sind Methotrexat (15–20 mg/Woche) oder, in Deutschland, Fumarsäurederivate. TNF- und IL-12/IL-23p40-Antagonisten, meist in Kombination mit Methotrexat, sind wegen der ausgeprägten Immunsuppression Reservetherapeutika. Schwerere Psoriasis unguium oder arthropatica sind fast nur durch TNF-Antagonisten wirksam zu behandeln.

Psoriasis



Plaques-Psoriasis



Psoriasis inversa

Nagelbefall
mit Ölflecken

Gelenkbeteiligung

D. Klinik

umschriebene Psoriasis
chron. stationärer Plaquetypgeneralisierte Psoriasis
exanthematische Formschwere Psoriasis
pustulöse Psoriasis
Psoriasis arthropathica
Nagelpsoriasis

Externa

+

Phototherapie

+

systemische Therapie

Vit.-D₃-Derivate
+/- topische
Glukokortikoide
DithranolUVB-311nm
Psoralen
+ UVA
systemische Therapie
Fumarate
MTXMTX
Fumarate
TNF-Antagonisten
IL-12/IL-23-p40-
Antagonisten

F. Therapie

A. Seborrhoisches Ekzem

Epidemiologie. Die Epidemiologie ist unklar, da Sonderformen von Psoriasis, atopischem Ekzem, evtl. die perinasale Pyodermie durch *Malassezia* spp. hier subsummiert werden.

Pathogenese. Wahrscheinlich eine Sonderform der Psoriasis, da sich bei sorgfältiger Untersuchung meist eine Psoriasis zeigt. Die Assoziation mit HIV/AIDS zeigt den Einfluss des Immunsystems. Starke Seborrhö kann ein prädisponierender Faktor sein; gehäuft bei Morbus Parkinson.

Klinik. An der Stirnhaargrenze, am äußerem Gehörgang, retroaurikulär, nasolabial, Augenbrauen und Wimpern, scharf begrenzte erythematöse Makulä und diskret erhabene Plaques mit feinen, fettig-gelblichen Schuppen. Bei Kindern sind oft der behaarte Kopf und die Windelregion betroffen. Bei stärkerer Ausprägung zeigen sich nummuläre Plaques prästernal, am Stamm und am Hals. Bei älteren Patienten ist der Übergang in eine Psoriasis-Erythrodermie möglich.

Histopathologie. Häufig Akanthose und Parakeratose wie bei Psoriasis; subakute Dermatitis mit Spongiose, wie bei initialer Psoriasis.

Differenzialdiagnose. Bei Kindern kann die Differenzierung zwischen atopischem Ekzem und Psoriasis anfangs schwierig sein; selten Pityriasis rosea. Ein Befall des äußeren Gehörgangs kann zur Fehldiagnose Otomykose führen. Retroaurikulär oder nasolabial allergische Kontaktdermatitis gegenüber Brillengestellen.

Therapie. Topisch: Medizinische Shampoos mit Antimykotika/Salizylsäure zur Reduktion von *Malassezia* spp. Schwache Glukokortikoide mit Vitamin-D-Derivaten, Imidazole oder Calcineurininhibitoren sonst wie bei der Psoriasis.

B. Reaktive Arthritis (Morbus Reiter)

Epidemiologie. Seltene Erkrankung mit Assoziation mit HLA-B27. Häufiger bei HIV-/AIDS-Patienten, $\leq 10\%$.

Pathogenese. Reaktive Arthritis getriggert durch Mykoplasmen oder Chlamydien, Urethritiden, unterschiedliche gastrointestinale Infektionen (Shigella, Salmonella, Yersinia).

Klinik. Typische Trias:

- Urethritis,
- Arthritis,
- Konjunktivitis.

Haut:

- Keratoderma blennorrhagicum: Palmar und plantar plaqueförmige Erytheme mit groblamellären Schuppen und Pusteln.
- Balanitis circinata: Glans mit weißlichem Schuppensaum scharf begrenzte, scheibenförmige Erytheme; so an den Labia minora.

Charakteristisch ist eine Enthesiopathie, die schmerzhaft Entzündung der Sehnen- und Ligamentansätze, oft an Füßen. Beteiligung der großen Gelenke mit Überlappungen zur Psoriasisarthritis. Häufig auch Iridozyklitis.

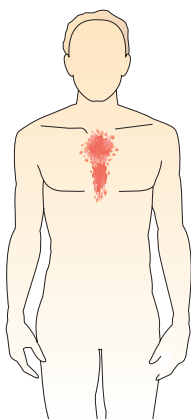
Histopathologie. Wie Psoriasis pustulosa.

Differenzialdiagnose. Psoriasis und Psoriasisarthritis; reaktive Arthritiden bei entzündlichen Darmerkrankungen.

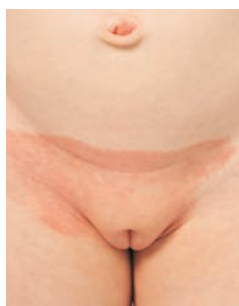
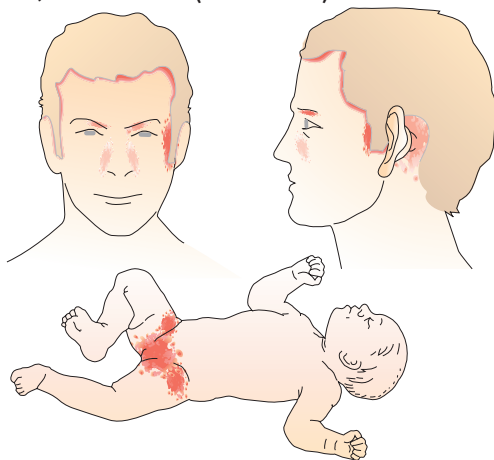
Verlauf. Äußerst variabel von Spontanheilung bis zum lebenslangen Verlauf.

Therapie. Bei Nachweis intestinaler und urethraler Erreger spezifische Behandlung nach mikrobiologischer Diagnostik. Bei posturethritischer reaktiver Arthritis Doxycyclin, 2×100 mg/d für mehrere Wochen, unter Mitbehandlung des Partners. Symptomatisch: nichtsteroidale Antiphlogistika. Systemisch: Methotrexat, Retinoide, TNF-Antagonisten wie bei Psoriasis. Bei Gelenkerkrankung mit TNF-Antagonisten.

Psoriasis als seborrhoisches Ekzem, reaktive Arthritis (Morbus Reiter)

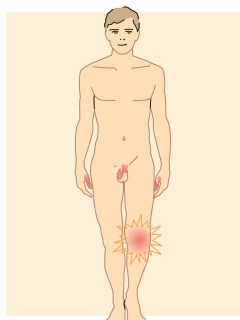


Prädilektionsstellen



Klinik

A. Psoriasis als seborrhoisches Ekzem



Prädilektionsstellen und Klinik



B. Reaktive Arthritis (Morbus Reiter)

Keratoderma blennorrhagicum Balanitis circinata

14.7 Pityriasis lichenoides, Pityriasis rosea, Pityriasis rubra pilaris

Pityriasiform bezeichnet eine feine kleieförmige Schuppung. Die folgenden Erkrankungen haben außer dem Namen und der klinischen Schuppung nichts gemeinsam.

Cave Bei Unklarheiten und Schwangerschaft auf Luesserologie nicht verzichten.

A. Pityriasis lichenoides

Der Begriff beinhaltet folgende Dermatosen:

- Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA, Mucha-Habermann-Erkrankung),
- Pityriasis lichenoides chronica.

Pathogenese. Obwohl eine virale Genese vermutet wird, fehlt bisher ein Beweis.

Klinik. Plötzliches exanthematisches Auftreten von hämorrhagischen, schuppenden Makulä und Papeln. Patienten beklagen ihr Aussehen, fühlen sich aber gesund. Selten ulzerierend.

Meist spontane Abheilung. Gelegentlich Übergang in wenig entzündliche Makulä mit fest haftender Schuppung (*Pityriasis lichenoides chronica*) oft erheblich therapieresistenter.

Histopathologie. Prototyp einer lymphozytären hämorrhagischen Vaskulitis. Epidermale Exozytose von Lymphozyten. Tiefes, keilförmiges Entzündungsinfiltrat.

Differenzialdiagnose. Psoriasis vom Guttata-Typ und Pityriasis rosea. Bei Persistenz oder rezidivierendem Auftreten lymphomatoide Papulose.

Therapie. Topisch: Glukokortikosteroide bei Juckreiz. Systemisch: Makrolide oder Tetrazykline über Monate, auch Phototherapie.

B. Pityriasis rosea

Pathogenese. Sehr häufige Erkrankung ungeklärter Genese. Unterschiedlichste Viren und Goldsalze wurden angeschuldigt, jedoch ohne überzeugenden kausalen Nachweis.

Klinik. Typischer klinischer Verlauf mit ovalen, erythematösen, randbetonten, colleretteartig schuppenden Makulä. Ausbreitung und Anordnung am Stamm in den Hautspaltlinien (Weihnachtsbaum-Muster). Initial meist eine einzelne größere Läsion (Primärmedaillon), die oft als Tinea oder nummuläres Ekzem fehl-diagnostiziert wird.

Üblicherweise Abheilung in 3–4 Wochen. Selten Rezidive.

Histopathologie. Selten spezifisch. Fokale Spongiose und Parakeratose weisen auf die Diagnose hin.

Differenzialdiagnose. Lues II, PLEVA und Psoriasis vom Guttata-Typ können klinisch ähnlich sein. Kein Primärmedaillon, andere Anordnung.

Therapie. Vermeidung austrocknender irritierender Maßnahmen. Aufklärung des Patienten. Glukokortikosteroide Klasse II, UVB-Therapie.

C. Pityriasis rubra pilaris

Pathogenese. Unklar, keine Verwandtschaft zur Psoriasis.

Klinik. In der Frühphase Erytheme und pityriasiforme Schuppung an Handflächen und Kapillitium. Später charakteristisch mit follikulären keratotischen Papeln, lachsfarbenen Plaques vom oberen Stamm her sich ausbreitend und inselartig unbefallener Haut („nappes claires“). Oft ausgeprägter Befall von Handflächen und Kapillitium.

Histopathologie. Wenig spezifisch, Wechsel von Hyperkeratose und Parakeratose perifollikulär.

Differenzialdiagnose. In der Frühphase ähnlich einer Psoriasis. Bei papulöser Ausprägung Lichen ruber planus.

Verlauf. Übergang in Erythrodermie möglich. Bei Erwachsenen chronisch, bei Kindern Abheilung innerhalb eines Jahres.

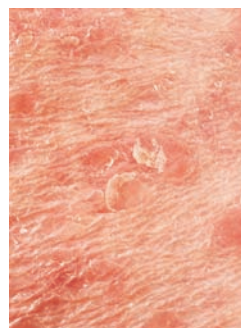
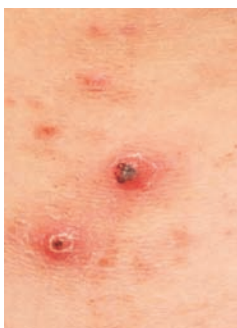
Therapie. Systemisch: Cyclosporin A für 3–4 Monate und länger; Phototherapie wird meist schlecht vertragen.

Pityriasis lichenoides, Pityriasis rosea, Pityriasis rubra pilaris



Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta

A. Pityriasis lichenoides



Pityriasis lichenoides chronica

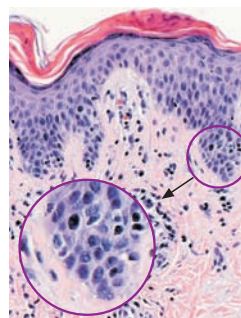


„Weihnachtsbaum-Muster“

B. Pityriasis rosea



Primärplaque



fokale Spongiose/Parakeratose



Nappes claires

C. Pityriasis rubra pilaris



Palmoplantare Hyperkeratose

14.8 Lichen ruber planus

Der Lichen ruber planus (LP) ist eine entzündliche, durch zytotoxische T-Zellen verursachte Erkrankung der Haut und Schleimhäute entlang der dermoepidermalen Junktionszone.

A. Pathogenese

Der LP wird als durch CD8⁺, zytotoxische T-Zell-vermittelte Erkrankung angesehen. Die Immunantworten könnten gegen Antigene des Hepatitis-C-Virus oder humanen Herpesvirus Typ 8 gerichtet sein, da Immunantworten gegen diese Viren eindeutig mit dem LP, v. a. der Mundschleimhaut, korrelieren. Dies wird dadurch unterstützt, dass der LP während der Hepatitistherapie mittels Immunstimulation durch IFN- α stark exazerbieren kann. Auch kann der LP eine kontaktallergische Reaktion – besonders auf Metalle – sein.

B. Klinik

Der LP betrifft besonders Erwachsene mit einer Inzidenz zwischen 0,22 und 1 %. Die Manifestationen sind vielfältig: Charakteristisch sind polygonale, scharf begrenzte, oft juckende Papeln an den volaren Handgelenken. Typisch ist eine feine, lichenoid Netzzeichnung an der Oberfläche, die der Hypergranulose entspricht (Wickham-Zeichnung). Die Papeln können an jeder Körperstelle auftreten und verschiedenste Konfigurationen einnehmen: follikulär, anulär oder auch linear. Überwiegt die Reparatur sehr stark, wird der LP auch einmal verruiform, hyperkeratoisch, besonders bei follikulären Papeln. Gerne manifestiert er sich in frischen oder alten Narben im Sinne eines Köbner-Phänomens.

Oral und genital neigt der LP zu Erosionen. Man sieht dort als Zeichen der Hypergranulose eine netzförmige oder anuläre, weiße Zeichnung der Mukosa. Am Kapillitium verursacht der LP follikuläre Papeln mit persistierender Alopezie, die manchmal schwer von einem Lupus erythematosus abgrenzbar sind. Im Bereich der Nägel führt der LP zu Längsriffelung, Verdünnung und schließlich zur Trachyonychie und kann eine dauerhaft vernarbende Nageldystrophie verursachen, wenn das Nagelbett durch ein Pterygium überwachsen wird.

C. Histopathologie

Histologisch imponiert ein lineares Band aus T-Lymphozyten entlang der Basalmembran mit fokalem Durchbruch und Induktion von Civatte-Körperchen (apoptotischen Keratinozyten). Ist das entzündliche Infiltrat sehr ausgeprägt, so spricht man von einer Interface-

Dermatitis, bei der die dermoepidermale Junktionszone verwaschen ist. Es kommt zu Blasen, im Verlauf auch zu Erosionen, v. a. an den Schleimhäuten und plantar, schließlich zur Destruktion der Nagelanlage oder zur Zerstörung des Haarfollikels. Überwiegt die Reparatur, kommt es zur Orthohyperkeratose mit fokaler Hypergranulose. Der Wechsel zwischen Reparatur und Zerstörung führt zur sägezahnartigen Verankerung der Epidermis. Basal kann es zu IgM, IgG und Komplement sowie zu Fibrinogenablagerungen um die Gefäße kommen.

D. Differenzialdiagnose

An der Haut ist ein lichenoides Arzneiexanthem, ein follikuläres Ekzem oder eine Pityriasis rubra pilaris abzuwägen. Im Mund kann der LP einem Pemphigus vulgaris, Lupus erythematosus oder einer erosiven, lichenoiden kontaktallergischen Reaktion, v. a. auf Metalle, ähneln. Am Kapillitium gilt es, die Alopezie vom chronisch diskoiden Lupus erythematosus (CDLE) und der Pseudopelade Brocq zu trennen.

E. Therapie

Der LP kann akut exanthematisch mit guter Prognose oder chronisch über Jahre und Jahrzehnte verlaufen. Der mukosale und der verruköse LP sind eine fakultative Präkanzerose. Die Behandlung verlangt eine topische Immunsuppression bis tief in die Dermis. Standard sind hochpotente topische Glukokortikoide oder topische Calcineurinantagonisten, auch in Kombination. Weiter kann eine Bad-PUVA-Therapie helfen; systemisch haben sich Retinoide, z. B. Isotretinoin 10 mg/d bewährt, evtl. Alitretinoin.

F. Sonderformen

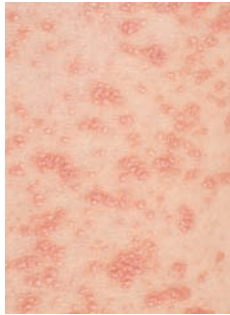
Der Lichen nitidus entspricht feinsten, bis 2 mm großen, manchmal follikulären Papeln.

Die Ashy-Dermatose ist ein sehr diffuser, i. d. R. flacher LP oder eine lichenoid Dermatitis, bei der die Entzündung nicht nur lokal, sondern sehr diffus die Melanozyten stimuliert und eine Hyperpigmentierung verursacht.

Lichen ruber planus



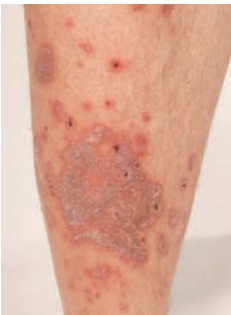
Polygonale Papeln mit Wickham-Zeichnung



Exanthematischer Lichen ruber planus



Konfluierende, polygonale Papeln in typischer Lokalisation



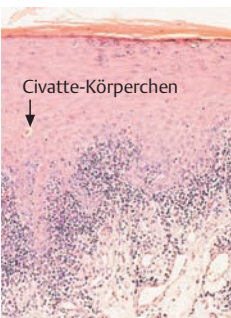
Verruköser Lichen ruber planus am Unterschenkel



Wickham-Zeichnung der Mundschleimhaut



Trachyonychie bei Lichen ruber planus

B. Klinik

Interface-Dermatitis, sägezahnartige Verankerung der Epidermis

C. Histopathologie

Lichen nitidus

F. Sonderformen

Ashy-Dermatose bei Lichen ruber planus

14.9 Graft versus Host Disease

Die Graft versus Host Disease (GvHD) ist eine immunologische Reaktion, die in der Folge einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation auftreten kann. Bei der GvHD reagieren v. a. die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten eines Spenders gegen den Empfängerorganismus. Unterteilt wird die GvHD in eine akute Form (aGvHD) der ersten 99 Tage und eine chronische Form (cGvHD) ab Tag 100.

A. Pathogenese

Nach einer Knochenmarktransplantation treten häufig T-Zell-vermittelte Entzündungen auf, die entweder gegen HLA-Moleküle bestimmter Antigene, so gegen das HY-Gen des Mannes, insbesondere bei weiblichen Donorlymphozyten, oder gegen Infektionserreger gerichtet sind. Dies scheint v. a. in der sehr frühen Krankheitsphase von Bedeutung zu sein. Mit der Wiederherstellung des Immunsystems findet eine ausgeprägte Erregerabwehr statt, die zusammen mit der Erregerkontrolle zu schweren Zerstörungen der befallenen Organe führt. So erkranken insbesondere keimreiche Gewebe wie die Mundschleimhaut und der Darm; an der Haut sind Virusexantheme, v. a. gegen HHV6, nicht von der aGvHD zu trennen und wahrscheinlich identisch. Die lichenoidale GvHD könnte dann die „Chronifizierung“ einer inkompletten Erregerkontrolle darstellen; möglicherweise kann auch eine Erregerabwehr in eine Abstoßungsreaktion des Empfängers übergehen. Mit Ausnahme der sklerodermiformen GvHD sind alle Formen T-Zell-abhängig. Donorlymphozyten reagieren ebenfalls direkt gegen Antigene des Wirtes selbst.

B. Klinik

Die frühe aGvHD ist gekennzeichnet durch sehr schmerzhaftes Erosionen der Schleimhaut und ödematöse Makulä und Papeln, besonders an den Händen und Handflächen, die zu großflächigen Plaques konfluieren können, bis hin zur Erythrodermie. Ab etwa Tag 30 treten lichenoidale Papeln auf, die von einem Lichen ruber planus in all seinen Variationen nicht zu trennen sind. Auffallend häufig kommt es auch zu einer vernarbenden lichenoiden Entzündung aller Nägel. Ab Tag 100, mit der cGvHD, treten vermehrt derbe Ödeme anfangs oft um die Handgelenke auf, die dann in eine sklerodermiforme cGvHD übergehen, bis hin zu ausgeprägten Pansklerosen.

C. Histopathologie

Die Histologie hängt stark vom Typ und Stadium der Reaktion ab. Histologisch kann man eine Frühform der aGvHD von einer lichenoiden und sklerodermiformen GvHD trennen. In der akuten Phase, zu Beginn des „Take“ um Tag 20, dominieren, ähnlich wie beim Erythema exsudativum multiforme, die Apoptose der Keratinozyten, ein dermales Ödem mit kissenförmigen, insbesondere perivaskulären Infiltraten, in denen T-Lymphozyten überwiegen. Ab etwa Tag 30 kann es zur lichenoiden GvHD kommen, mit einem linearen Band, überwiegend aus CD8⁺-T-Lymphozyten entlang der Basalmembran. Die T-Lymphozyten durchbrechen fokal die Basalmembran und induzieren apoptotische Keratinozyten wie beim Lichen ruber planus. Häufig ist die Zerstörung ausgeprägt und es kommt zu Erosionen, insbesondere an den Schleimhäuten. In der Spätphase kann sich neben der lichenoiden GvHD eine sklerodermiforme GvHD entwickeln; dieser geht eine ödematöse Entzündung mit Eosinophilie, T-Lymphozyten und Plasmazellen voraus, bevor sie in eine, von der Sklerodermie nicht zu unterscheidende, zellarme, homogene, kollagenreiche dermale Narbe übergeht.

D. Therapie

Die aGvHD weist, wenn sie nicht zu stark verläuft, eine sehr gute Prognose auf; die lichenoidale GvHD ist meist mit Immunsuppressiva kontrollierbar; die Prognose der sklerodermiformen GvHD ist oft problematisch. Die Behandlung verlangt häufig eine kombinierte systemische Immunsuppression. Die lichenoidale und sklerodermiforme GvHD kann auch durch eine Photochemotherapie, wahrscheinlich in Kombination mit niedrig dosierten Retinoiden (Isotretinoin 10 mg/d) am besten kontrolliert werden. Im Mund sind topische Calcinurinantagonisten oft gut wirksam.

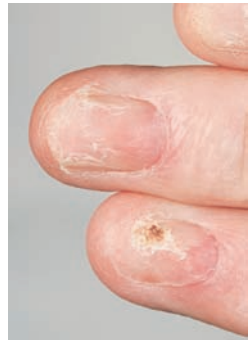
Graft-versus-Host-Disease

Klassifikation	Grad	Klinische oder histologische Kriterien
Subklinisch	I	klinisch keine GvHD evident, aber positive Histologie
Begrenzt (limitiert)	II	1. lokalisierter Hautbefall und/oder 2. Leberdysfunktion durch cGvHD
Ausgedehnt (extensiv)	III	1. generalisierter Hautbefall oder 2. lokalisierter Hautbefall und/oder Leberdysfunktion durch GvHD und zusätzlich: Leberhistologie mit chronisch-aggressiver Hepatitis oder Brücken bildenden Nekrosen oder Zirrhose oder Augenbeteiligung (im Schirmer-Test weniger als 5 mm Befeuchtung) oder Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut, gesichert durch Lippenbiopsie oder Beteiligung eines anderen Zielorgans (z. B. Darm, Lunge)

Klinisch pathologische Klassifikation der chronischen GvHD



Lichenoide GvHD der Lippen und Mundschleimhaut



Vernarbende lichenoid GvHD der Nägel



Sklerodermiforme GvHD mit hypo- und hyperpigmentierter Sklerose der Haut
B. Klinik



A. Pruritus

Pruritus oder Juckreiz sind die häufigsten Beschwerden an der Haut. Patienten mit Juckreiz klagen über Schlaflosigkeit oder Konzentrationschwierigkeiten. Juckreizinduzierte Manipulationen beinhalten Kratzen und Scheuern, die zu Exkorationen und Erosionen bis hin zu Ulzera führen können. Juckreiz kann auch ganz ohne Effloreszenzen ablaufen und wird als Pruritus sine materia bezeichnet. Zu den häufigsten mit Juckreiz assoziierten Hauterkrankungen zählen atopisches Ekzem, Tinea, Lichen ruber planus, Iktusreaktionen und Urtikaria. Nicht übersehen werden dürfen Seborrhoe, Mastozytose, Dermatitis herpetiformis Dühring, bullöses Pemphigoid, Morbus Grover und dialysebedingter Pruritus. Bei Pruritus sine materia ist abzuklären:

- Lebererkrankungen insbesondere mit Cholestase einhergehend,
- Malignome, am häufigsten Morbus Hodgkin und Polycythaemia vera,
- terminale Niereninsuffizienz,
- Diabetes mellitus,
- Schilddrüsenerkrankungen,
- Schwangerschaft (Kap. 28.2),
- HIV,
- medikamentenbedingter Juckreiz.

Merke Wird keine Grunderkrankung gefunden, spricht man von idiopathischem Pruritus. Eine Ursachenforschung sollte stets erfolgen.

B. Umschriebener Pruritus

Sehr schwierig ist die Einordnung und Therapie lokalisierter Juckreizformen. Die Notalgia paraesthetica ist interskapulär lokalisiert und manchmal mit einem Kompressionssyndrom sensorischer Nerven assoziiert. Das chronische Kratzen führt zur Schädigung von Keratinozyten mit nachfolgender lokalisierter Amyloidose durch AK-Ablagerung in den Papillenspitzen (Kap. 27.1).

Sowohl Diabetes mellitus als auch Eisenmangel können zu anogenitalem Juckreiz führen, häufiger sind aber Oxyuren. Weitere Ursachen des Pruritus ani sind mangelnde Hygiene, Wurmerkrankungen und scharfe Speisen. Pruritus vulvae und scroti sind häufiger bei Atopikern zu finden, oft mit psychischer Überlagerung und therapeutisch schwer kontrollierbar.

C. Prurigo

Prurigo bezeichnet i. A. Papeln, die meist von einem unerträglichen Pruritus begleitet sind, sowie die durch Kratzen induzierten Hautläsionen. Unterschieden werden:

- Prurigo simplex – exkorierte Papeln und Knoten oft als Iktusreaktion.
- Lichen simplex chronicus – lokalisierte Lichenifizierung der Haut (Vergröberung der Hautfaltung) oft am Fußrücken und Nacken infolge chronischen Reibens oder Kratzens.
- Prurigo nodularis Hyde – kuppelförmige Knoten anfangs mit einem Seröbläschen, das meist nicht sichtbar ist, da es unerträglich juckt und durch mechanische Manipulationen in aller Regel exkoriert ist.

■ Histopathologie

Oft perifollikuläre Knoten mit Epidermishyperplasie, ungewöhnlichen, oft vergrößerten neuronalen Strukturen. Die erworbene dialysebedingte perforierende Kollagenose und deren Verwandte werden als Variante angesehen.

D. Therapie

Abklärung einer zugrundeliegenden systemischen oder dermatologischen Grunderkrankung. Bei Erkrankungen wie bei Lichen ruber planus und bei akuten Exkorationen erfolgt die topische Gabe von Glukokortikosteroiden. Polidocanol, Capsaicin und andere topische Anästhetika wie Menthol in Cremegrundlage können hilfreich sein. Hydrierende Basistherapie bei Seborrhoe und Calcineurininhibitoren in Kombination mit Glukokortikosteroiden sind antipruriginös effektiv, ebenso Capsaicin, das zur Depletion von Neuropeptiden peripherer Nerven führt. Der Lichen simplex chronicus und die Prurigo sprechen gut auf intraläsionale Steroidunterspritzungen an.

Systemisch: Antihistaminika (akut nicht sehr effektiv, nur bei Dauertherapie) und Opiatantagonisten. Bei Schlafstörungen Tranquilizer oder sedierende Antihistaminika. Bei renalem Juckreiz gute Erfolge mit Aktivkohle, während hepatischer Juckreiz mit Ursodeoxycholsäure oder Cholestyramin behandelt wird. Beide Formen bessern sich deutlich unter einer Breitspektrum-UVB-Therapie. Psychosomatische Betreuung erlaubt vielen Patienten, mit ihrem Juckreiz besser umzugehen.

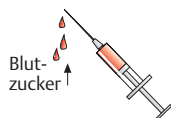
Pruritus und Prurigo



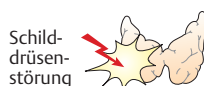
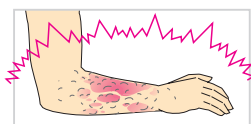
Leber- und
Nierenfunktions-
störungen



Medikamente



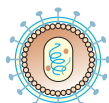
Blut-
zucker ↑



Schild-
drüsen-
störung



Xerose bei
Malignomen
Morbus Hodgkin



HIV/AIDS



Schwanger-
schaft

A. Pruritus – Ursachen



Notalgia paraesthetica



Lichen simplex chronicus



teils exkorierte Prurigo-
knoten

B. Umschriebener Pruritus

C. Prurigo

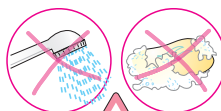
Juckreiz-
hemmende
Externa

Menthol
Capsaicin
Polidocanol

anti-
inflama-
torische
Externa

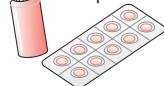
Calcineurin-
inhibitoren
Glukokortikosteroide

konsequente Basistherapie
mit harnstoffhaltigen Cremes



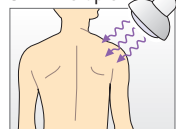
Reizung
Austrocknung
meiden

systemische
Therapie



Antihistaminika
Opiatantagonisten
bei hepatischem
Pruritus

UVB-Therapie



bei
renalem
Juckreiz

D. Therapie

14.11 Pemphigus

A. Definition

Dem Pemphigus foliaceus, Pemphigus vulgaris und paraneoplastischen Pemphigus liegt eine durch spezifische Autoantikörper verursachte Dissoziation der Keratinozyten zugrunde. Die Inzidenz liegt um 0,7–5 Neuerkrankungen pro 10⁶ Einwohner; bei jüdischer Abstammung liegt sie mit 16–32 deutlich höher. Die Pemphiguskrankheiten können in jedem Lebensalter auftreten, die mittlere Erstmanifestation liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Außer in Finnland, Tunesien und Brasilien ist der Pemphigus vulgaris die häufigere Variante.

B. Pathogenese

Grundlage sind i. d. R. IgG-Antikörper gegen Desmoglein 1 (Pemphigus foliaceus) oder 3 (Pemphigus vulgaris). Seltener sind es IgA-Antikörper gegen Desmocollin 1 und beim paraneoplastischen Pemphigus IgG-Antikörper gegen eine Reihe von interzellulären Molekülen, wie Desmoplakine. Ursache ist eine durch IL-4-produzierende, von T-Lymphozyten dominierte Immunantwort, die in B-Lymphozyten die Immunantwort gegen die oben genannten Strukturen induziert. Unklar ist, wie es zu diesem Verlust der Selbsttoleranz kommt.

Wichtig für das Verständnis der unterschiedlichen Verläufe von Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus ist, dass Desmoglein 3 das zentrale Adhäsionsmolekül der Mundschleimhaut darstellt, während Desmoglein 1 hier nur eine untergeordnete Rolle zukommt. An der Körperhaut übernimmt Desmoglein 1 größtenteils die Adhäsionsfunktion. Daher leiden Patienten mit einem Pemphigus foliaceus nie unter Schleimhauterosionen, während Patienten mit einem Pemphigus vulgaris oft zuerst Munderosionen entwickeln. Im Verlauf entwickelt sich häufig ein Epitop-Spreading mit neuen Antikörpern gegen Desmoglein 1. Penizillamin und Captopril können medikamentös einen Pemphigus auflösen.

C. Klinik

An der Haut fällt der Pemphigus foliaceus primär wegen schlecht heilender Krusten und Erosionen im Bereich von Kopf und Stamm auf, während sich der unbehandelte Pemphigus vulgaris eher über Erosionen darstellt, die randständig dünne Schuppen oder sogar Bläschen zeigen. Es können auch Blasen auftreten. Besonders gerne zeigen sich Blasen und Erosionen an mechanisch oder durch Schweiß belasteter Haut. Bisher ist unverständlich, warum die Blasen und Erosionen an den einen und

nicht an anderen Stellen auftreten, obgleich die Antikörper relativ gleichmäßig verteilt sind. Heilt ein Pemphigus vulgaris rudimentär, dann kann es anstelle der Erosionen zu mächtigen, verrukösen Hyperkeratosen kommen. Der paraneoplastische Pemphigus ist durch ausgeprägte Erosionen, besonders des Mundes, und durch Therapieresistenz charakterisiert.

Als Pemphigus erythematosus wird die Kombination von Pemphigus foliaceus und Lupus erythematosus gesehen mit typischen Merkmalen wie Hautfluoreszenzen und Serumantikörper beider Erkrankungen.

D. Histopathologie und Immunfluoreszenz

Histologisch dominieren kleine akantholytische Blasen, intraepidermale Hohlräume mit schwimmenden Keratinozyten, darunter ein geringes entzündliches Infiltrat. Diagnostisch auffallend ist die direkte Immunfluoreszenz, die beim Pemphigus foliaceus in der oberen Epidermis, beim Pemphigus vulgaris in der suprabasalen Epidermis IgG-Antikörperablagerungen zwischen den Keratinozyten zeigt

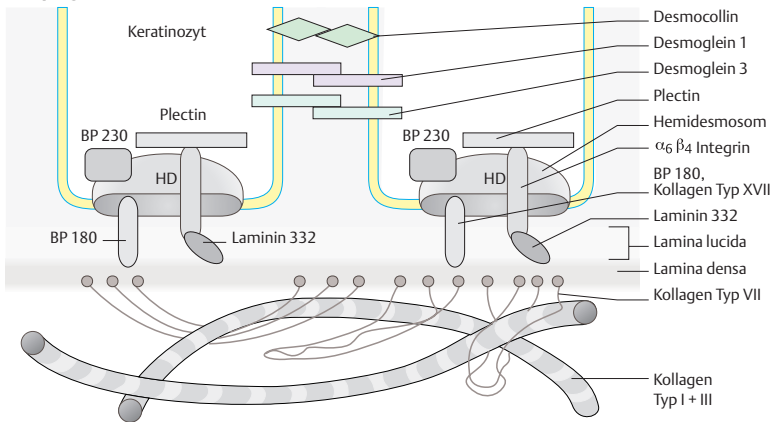
E. Verlauf

Vor Einführung der Glukokortikoide verlief ein Pemphigus vulgaris innerhalb von 2 Jahren tödlich. Heute entspricht er einer chronischen, strikt antikörperabhängigen Autoimmunerkrankung, die selten nach langjähriger Therapie zur Ruhe kommt. Potenziell tödlich ist er auch unter adäquater Therapie, aber selten.

F. Therapie

Zu Beginn ist immer eine Kombination aus systemischen Glukokortikoiden (1–2 mg/kgKG Prednisolonäquivalent) und einem Basistherapeutikum angezeigt, meist Azathioprin (± 150 mg/d) oder Mycophenolatmofetil (± 2 g/d). Nach klinischem Abheilen wird die Basistherapie beibehalten und das Glukokortikoid langsam über Monate auf 5 mg/d Prednisolonäquivalent gesenkt. Eine weitere Reduktion sollte nur bei negativen Antikörpern versucht werden. Bei Therapieversagen kommen Immunglobuline, Kortison-Puls-Therapie, Plasmapherese, Anti-CD20-Antikörper oder Cyclophosphamid infrage.

Pemphigus



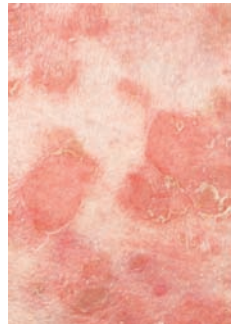
B. Pathogenese



Pemphigus vulgaris

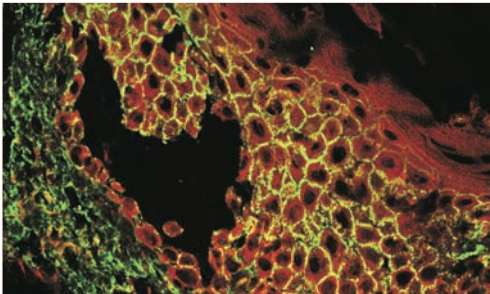


Pemphigus vulgaris oral



Pemphigus foliaceus

C. Klinik



DIF Pemphigus vulgaris

Epidermale Blase. In der direkten Immunfluoreszenz netzförmiges Muster von IgG-Ablagerungen (gelb) gegen Desmoglein 3 typisch für Pemphigus vulgaris. Anfärbung der Epidermis in Rot.

D. Histopathologie und Immunfluoreszenz

15.1 Pemphigoiderkrankungen und Morbus Duhring

Pemphigoiderkrankungen umfassen 3 größere Gruppen, die alle durch eine antikörpermedierte Entzündung an der dermoepidermalen Grenzzone charakterisiert sind:

- nicht vernarbende bullöse Dermatosen,
- vernarbende Pemphigoide,
- Epidermolysis bullosa acquisita.

A. Pathogenese

Grundlage sind i. d. R. IgG-Antikörper gegen Moleküle, die entweder die basalen Keratinozyten in der Basalmembran verankern – die nicht vernarbenden Formen – oder die Basalmembran mit der Dermis, dann sind sie oft vernarbend. Beim bullösen Pemphigoid (BP) richten sich die Antikörper primär meist gegen extrazelluläres Typ-XVII-Kollagen/BP180 und sekundär gegen intrazelluläres Plakin/BP230. Beide Moleküle verankern die basalen Keratinozyten in der Basalmembran. Bei der linearen IgA-Dermatose erkennen die Antikörper einen N-terminalen Anteil der extrazellulären BP180-Domäne. Beim vernarbenden Schleimhautpemphigoid und dem Brunsting-Perry-Typ richten sich die Antikörper gegen Laminin 332, $\alpha 6\beta 4$ -Integrin (okuläre Form) oder C-terminale Determinanten des BP180. Die 3. Variante ist die Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) mit Antikörpern gegen Typ-VII-Kollagen.

Die Manifestation aller bullösen Dermatosen hängt von der durch Komplement und Mastzellen vermittelten Entzündung ab. Somit scheint die Antikörperbindung die Krankheit durch die antikörperinitiierte Entzündung auszulösen. Zusammen mit der Eosinophilie im Blut und im Gewebe entsteht Juckreiz, der oft der wirklichen Krankheitsmanifestation um Wochen vorausgeht.

B. Klinik

■ Bullöses Pemphigoid

Mit Abstand die höchste Inzidenz ($6\text{--}10/10^6$) hat das bullöse Pemphigoid, wobei es vor dem 60. Lebensjahr selten auftritt und mit zunehmendem Alter häufiger wird. Das BP beginnt meist schleichend mit Juckreiz und exkorierten Papeln, die primär an ein Ekzem denken lassen. Auffallend sind urtikariell erhabene, erythematöse Plaques. Trotz langanhaltendem Pruritus tritt keine Lichenifikation wie beim chronischen Ekzem ein. Klinisch sollte bei jedem nicht auf konventionelle Therapien ansprechenden „Ekzem“ älterer Menschen ein BP erwogen und mittels Immunhistologie oder Serologie abgeklärt werden. Oft treten die Blä-

sen erst nach Wochen oder Monaten auf. Sie befallen fast nie die Schleimhäute, sind stabil, wachsen zu größeren Blasen heran und sind wegen ihrer Lage an der dermoepidermalen Junktionszone, direkt über den Papillenspitzen, häufig hämorrhagisch. Der Herpes gestationis wird als Variante des bullösen Pemphigoids in der Schwangerschaft gesehen.

■ Lineare IgA-Dermatose (LAD)

Es kommt zu feinen, aber derben Bläschen mit ödematösen Erythemen in anulärer, herpetiformer oder rosettenartiger Anordnung, aber auch ohne Begleitentzündung. Die Erkrankung kann schon bei Kindern und Jugendlichen auftreten, hier mit feinen, diffus verteilten Bläschen, oft im Gesicht. Bei persistierenden, untypischen erythematösen Papeln im Gesicht sollte die Diagnose mit abgeklärt werden, da die Bläschen im Gesicht selten deutlich sind.

■ Vernarbendes Schleimhautpemphigoid

Es führt im Mund-, Augen- und Genitalbereich zu einer meist wenig schmerzhaften, aber therapeutisch schwer beeinflussbaren Entzündung, die langsam zu Narben und verstümmelnden Strikturen führt. Bei Erkrankung der Bindehaut ist eine sekundäre Erblindung möglich (Symblepharon).

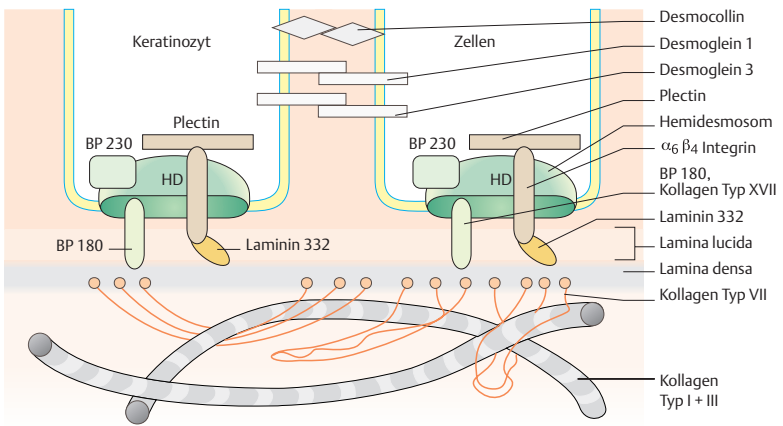
■ Vernarbendes Pemphigoid Brunsting-Perry

Es wird vermutlich durch Antikörper gegen Laminin 332 ausgelöst und führt zu einer vernarbenden Alopezie. Klinisch imponiert meist eine sich zentrifugal ausbreitende, superinfizierte, mit Krusten belegte Erosion. Blasenreste sind selten an den Rändern zu sehen. Im Gegensatz zur Folliculitis decalvans ist die Entzündung nicht follikulär gebunden, der CDLE ist oft multifokal, neigt nicht zur Superinfektion, der Lichen ruber planus zeigt follikuläre Papeln und ist nur selten erosiv. Bei weniger als 10% der Patienten kommt es zur Miterkrankung anderer Körperregionen.

■ Epidermolysis bullosa acquisita (EBA)

Sie wird durch Antikörper gegen Kollagen Typ VII ausgelöst. Sie manifestiert sich anfangs oft in Regionen besonderer mechanischer Belastung und führt zu derben, plaqueartig konfluierenden Papeln mit derben Bläschen, Blasen, Erosionen und Narben. Bei allen Pemphigoiderkrankungen können sich Milien finden, am häufigsten bei der EBA.

Pemphigoiderkrankungen und Morbus Duhring



A. Pathogenese



Exkorierte Papeln und Plaques bei bullösem Pemphigoid



Urtikarielles Stadium des bullösen Pemphigoids



Teils hämorrhagische, stabile Blasen auf urtikariellen Erythemen und Plaques



IgA-lineare Dermatitis mit Bläschen und Papeln

B. Klinik



Vernarbendes Pemphigoid Brunsting-Perry, Kapillitium

C. Histopathologie

Histologisch dominieren bei den nicht vernarbenden Formen relativ große Blasen an der dermoepidermalen Grenze. Die Blasen enthalten keine Keratinozyten und sind von einem ausgeprägten entzündlichen Infiltrat, reich an eosinophilen Granulozyten, umgeben. Diagnostisch auffällig ist die direkte Immunfluoreszenz mit Komplement-, oft IgG-, selten auch IgA-Antikörperablagerungen entlang der dermoepidermalen Basalmembran. Differenziert wird über die Ig-Isotypen, wie auch deren Verteilung entlang der Junktionszone: lineare IgG-Ablagerungen beim BP oder lineares IgA bei der IgA-Dermatose. Bei EBA dermale Antikörper gegen Kollagen VII.

D. Verlauf

Vor Einführung der Glukokortikoide verliefen die Erkrankungen sehr schwer, heute sind sie i. d. R. therapeutisch gut beherrschbar. Die immunsuppressive Behandlung muss oft lebenslang erfolgen. Problematisch sind die vernarbenden Erkrankungen. Sie können auch heute nicht immer erfolgreich behandelt werden und führen zu Verwachsungen und Strikturen, auch genital, und zu Blindheit.

E. Therapie

Bei BP, vernarbendem Pemphigoid und EBA wird die Therapie mit einer Kombination aus systemischen Glukokortikoiden, zu Beginn (1–2 mg/kg Prednisolonäquivalent), und einem Basistherapeutikum, meist Azathioprin (± 150 mg/d) oder Mycophenolatmofetil (± 2 g/d) eingeleitet. Nach klinischem Abheilen wird die Basistherapie beibehalten und das Glukokortikoid über Monate schrittweise auf 5 mg/d Prednisolonäquivalent gesenkt. Eine weitere Reduktion sollte nur bei negativen Antikörpern versucht werden; bei manchen Patienten beruhigt sich die Erkrankung ganz, sodass die Therapie nach 2 oder mehr Jahren ausgeschlossen werden kann. Bei Therapieversagern kommen „High Dose IvIG“, Kortison-Pulstherapie, Plasmapherese, Anti-CD20-Antikörper oder Cyclophosphamid infrage. Bei Patienten mit milden Verläufen eines BP kann versucht werden, die Entzündung durch eine Kombination von hochpotenten Glukokortikoiden extern und einer systemischen, antientzündlichen Therapie mit Tetracyklinen oder Antihistaminika zu behandeln.

In der Schwangerschaft werden Glukokortikoide primär extern empfohlen. Glukokortikoide systemisch in Kombination mit Azathioprin

erfolgen in Abstimmung mit dem Gynäkologen und sind bei schweren blasenbildenden Erkrankungen indiziert. Die lineare IgA-Dermatose wird wie die Dermatitis herpetiformis behandelt. Die EBA bedarf oft eingreifender Therapien wie der Plasmapherese. Anti-CD20-Antikörper könnten sich in Zukunft als hilfreich erweisen. Bei den vernarbenden Formen des BP sind, über eine systemische Immunsuppression hinaus, insbesondere eine lokale Immunsuppression mit starken Glukokortikoiden – wenn möglich in einer die Resorption fördernden Salbengrundlage – wichtig.

F. Dermatitis herpetiformis

■ Pathogenese

Die Dermatitis herpetiformis Duhring beruht auf IgA-Antikörpern gegen Gliadin sowie Haut- und Gewebetransglutaminase.

■ Klinik

Auf der Haut zeigen sich i. d. R. eher wenige, gruppierte erythematöse, zentral exkorierte Papeln, selten auch mit derben Bläschen, die einen sehr unangenehmen, brennenden Juckreiz verursachen, der fast pathognomonisch ist. Sie geht immer mit einer glutensensitiven Enteritis einher, die zu Zottenatrophie und Malabsorption führt.

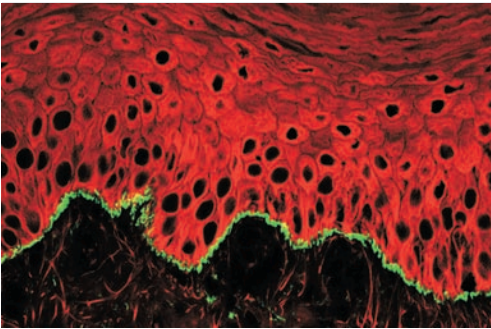
■ Histopathologie

Typisch sind subepidermale Bläschen, zahlreiche Eosinophile und granuläres IgA in den Papillenspitzen.

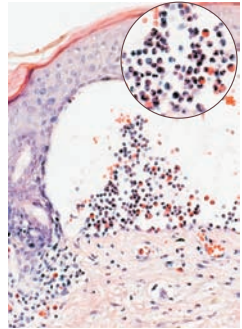
■ Therapie

Der Morbus Duhring bedarf einer konsequenten Diät. Der Verzicht auf Substanzen, die Gluten und Halogene enthalten, wie Jodsalz, schützt vor der Krankheitsprovokation. Die Krankheit wird systemisch in aller Regel mit Sulfonamiden, 50–200 mg Diaminodiphenylsulfon (DADPS), behandelt.

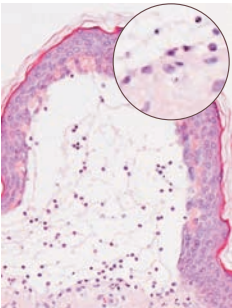
Pemphigoiderkrankungen und Morbus Duhring



DIF: Spezifische IgG-Ablagerungen (grün) an der BMZ bei BP



Subepidermale Blase mit zahlreichen Eosinophilen bei BP



Subepidermale Blase mit zahlreichen Neutrophilen bei IgA-linearer Dermatoze

C. Histopathologie

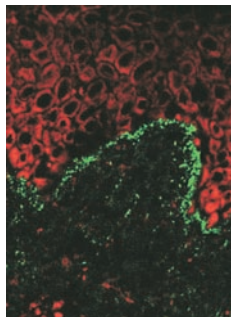


Gruppierte Makulä, Bläschen und Erosionen

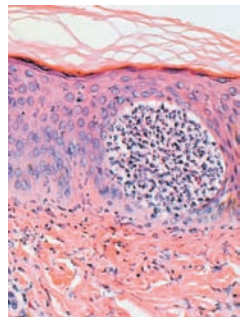


Gruppierte Makulä, Bläschen und Erosionen am Ellenbogen

F. Dermatitis herpetiformis



Granuläre IgA-Ablagerungen in den Papillenspitzen



Zahlreiche Neutrophile in den Papillenspitzen

16.1 Epidermolysis bullosa

A. Definition

Epidermolysis bullosa (EB) beinhaltet eine heterogene Gruppe blasenbildender Erkrankungen. Ein genetisch bedingter Defekt unterschiedlicher Proteinstrukturen der dermoepidermalen Junktionszone und des Zytoskeletts führt bei Minimaltraumata zu Blasen bei einer leicht verletzlichen Haut.

B. Pathogenese

Entsprechend der Blasenebene werden 3 Gruppen unterschieden:

- EB simplex (EBS) – epidermolytische Blase,
- EB junctionalis (EBJ) – junktionale Blase,
- EB dystrophica (EBD) – dermolytische Blase.

Unterschiedliche Vererbungsmodi wurden für jede Gruppe berichtet. Hautanhangsgebilde wie Haare und Nägel, aber auch die Mukosa können ebenso beteiligt sein wie innere Organe. Assoziationen mit Pylorusatresie, Ösophagusstenose und Muskeldystrophie wurden beschrieben. EB wird autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt, ist mit einer Inzidenz von 1 : 100 000 in der kaukasischen Bevölkerung aber selten.

C. Klinik

Das klinische Bild der EB variiert stark je nach Lokalisation der Blasenbildung. Minimaltraumata führen aufgrund der leichten Verletzbarkeit zu Blasen und Erosionen. Je nach Lokalisation heilen sie narbenfrei, mit Pigmentverschiebungen, Milien oder Narben.

EB simplex. Aufgrund der Kontinuitätstrennung innerhalb der basalen Keratinozyten durch Mutation für Keratin 5 und 14 Abheilung ohne Narben. Die mildeste Form ist die EBS Weber-Cockayne, bei der die Patienten akral sportbedingt oder nach langen Märschen belastungsabhängig Blasen entwickeln. Eher generalisierte Varianten sind die EBS Köbner oder bei herpetiformer Gruppierung und ausgeprägten Blasen schon bei Geburt die EBS Dowling-Meara. Patienten mit einer Mutation für Plectin, ein Protein, das Keratinfilamente mit den Hemidesmosomen verbindet, entwickeln eine generalisierte EBS mit Muskeldystrophie. Hyperhidrosis und Palmo-plantarkeratosen können assoziiert sein.

EB junctionalis. Oft narbenlose Abheilung bei Kontinuitätstrennung in der Lamina lucida. Die schwerste Verlaufsform ist die innerhalb der ersten 2 Lebensjahre letal verlaufende EBJ Herlitz. Laminin-Gendefekte führen zu generalisierten, schlecht heilenden Erosionen mit

Flüssigkeitsverlust und Infektionsneigung. EBJ Non-Herlitz oder generalisierte atrophische bullöse Epidermolysis bullosa (GABEB) zeigt meist Kollagen-XVII-Mutationen mit Alopezie, Nagel- und Zahndefekten, aber guter Prognose. Integrin-Mutationen sind mit EBJ und Pylorusatresie assoziiert.

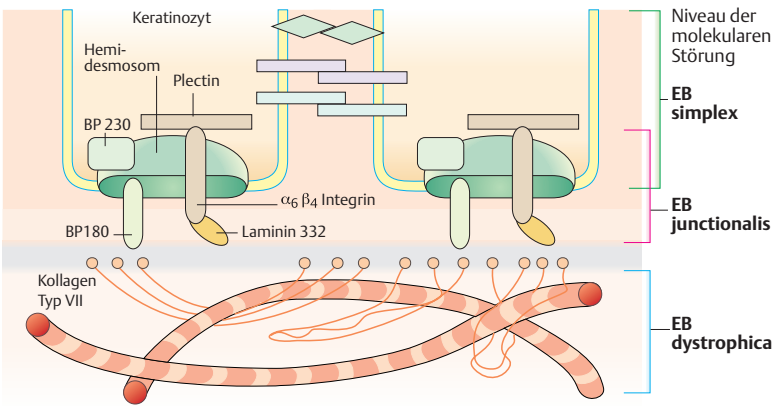
EB dystrophica. Eine Blase in der oberen papillären Dermis führt immer zur narbigen Abheilung mit 20-fach erhöhtem Risiko der Entstehung von spinözellulären Karzinomen. Die schwerste Verlaufsform ist die autosomal-rezessiv vererbte EBD Hallopeau-Siemens. Kollagen-VII-Mutationen führen zu defekten Verankerungsfibrillen. Disseminierte Erosionen mit Ösophagusvernarbung, sekundärer schmerzbedingter Obstipation und digitalen Synechien. Die EBD Non-Hallopeau-Siemens ist klinisch ähnlich, aber ohne Syndaktylien. Auch eine autosomal-dominant vererbte Variante wurde beschrieben.

D. Therapie

Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt. Aufgrund der schlechten Prognose mancher Verlaufsformen wird mit gentechnischen Methoden die Möglichkeit einer Gensatztherapie oder Stammzelltherapie intensiv erforscht.

Die unterstützende Pflege und Betreuung kann für die betroffenen Eltern emotional und körperlich sehr belastend sein und verursacht große Kosten. Ein spezielles Training wird von Referenzzentren angeboten.

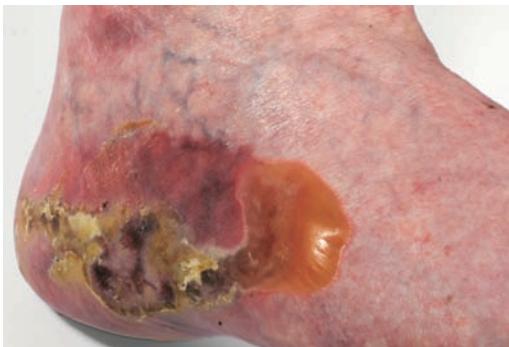
Vermeidung mechanischer Traumata und adäquate Versorgung der Blasen und Erosionen mit Säuberung, Desinfektion und Verwendung nicht klebender Wundauflagen. Maßnahmen zum Infektionsschutz sind ebenso wichtig wie physikalische Therapie und, wenn nötig, chirurgische Maßnahmen zur Korrektur der Syndaktylien.

Epidermolysis bullosa

Niveau der Spaltbildung

B. Pathogenese

Epidermolysis bullosa simplex



Epidermolysis bullosa dystrophica

C. Klinik

17.1 Urtikaria, Quincke-Ödem, Anaphylaxie

Urtikaria, Quincke-Ödem und, als Maximalvariante, die Anaphylaxie sind Erkrankungen, die 25% aller Menschen mindestens einmal betreffen.

A. Pathogenese

Die Urtikaria der Haut ist Folge einer Vasodilatation mit Serumextravasation und nachfolgendem Ödem. Im Nasen-Rachen-Raum und im Respirationstrakt führt die gleiche immunologische Reaktion zu Hypersekretion, zu Bronchospasmus und im Gastrointestinaltrakt und in der Blase zu kolikartigen Kontraktionen.

Ausgelöst wird die Urtikaria durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen. Diese Mediatorfreisetzung kann durch allergische, pseudoallergische, toxische, physikalische und andere Faktoren verursacht werden. Weiter wird die Funktion der Mastzellen über Adrenalin, Azetylcholin des vegetativen Nervensystems und über Substanz P der Nervenzellen beeinflusst. Zu den wichtigen Regulatoren zählen auch pharmakologisch wichtige Mediatoren wie Angiotensin-Converting-Enzym oder C_1 -Inaktivatoren.

Eine Urtika ist *allergisch* bedingt, wenn spezifische Antigene (Hymenopterengift, Penzillinderivate) IgE-Antikörper kreuzvernetzen, die mit ihrem Fc-Teil an Mastzellen gebunden haben. Alternativ dazu ist eine Mediatorfreisetzung direkt, also *pseudoallergisch*, durch Chemikalien möglich, z.B. durch bestimmte Medikamente oder Nahrungsmittel. Schließlich können endogene oder exogene Substanzen die Sensitivität der Mastzellen verändern, mit der sie auf einen Stimulus hin Histamin freisetzen. Hierzu zählen Opiate, Kodein, Komplementprodukte (C_3a , C_5a). Die Quaddel selbst ist Folge der Histaminfreisetzung. Die Bedeutung des Histamins zeigt sich darin, dass Urtikaria teilweise mit H_1 -Antagonisten und weitgehend durch die Kombination von H_1 - mit H_2 -Antagonisten geblockt werden. Allerdings wird eine Urtikaria durch zahlreiche andere Mastzellmediatoren Leukotriene oder Prostaglandine und Zytokine wie IL-8 oder TNF beeinflusst, aber auch durch gegen IgE gerichtete Autoantikörper (Autoimmunurtikaria) ausgelöst, sodass Antihistaminika nicht bei allen Urtikariaformen helfen.

B. Klinik und Einteilung

Urtikaria. Sie manifestiert sich in Form einzelner, lokalisierter, seltener zahlreicher über den ganzen Körper verteilter Quaddeln (Urtikaria). Der Durchmesser variiert von 1–2 mm bis zur Fläche eines ganzen Rückens. Oft ist eine Urtikaria ein einmaliges Geschehen von wenigen Tagen und grundsätzlich gutartig. Sie kann jedoch dramatisch das Leben beeinflussen und wird bedrohlich, wenn die Urtikaria Atmung oder Kreislauf betrifft.

Selten tritt eine Urtikaria wiederholt oder langanhaltend auf. Klinisch unterteilt man sie in:

- akute und akut rezidivierende Formen (Schub < 6 Wochen),
- chronische Urtikaria (Schub > 6 Wochen).

Klinik und Auslöser sind altersabhängig. Bei Kindern sind nahrungsmittelbedingte Allergien möglich, während sie bei Erwachsenen selten sind. Bei der schwer behandelbaren chronischen Urtikaria sind neben allergischen und pseudoallergischen Triggern wie Salizylaten oder Wurminfektionen insbesondere physikalische Ursachen abzuklären.

Die *physikalische Urtikaria* ist eine Sonderform der chronischen Urtikaria, die durch physikalische Traumen ausgelöst wird. Ursachen können sein: Reiben und Scheuern bei *Urticaria factitia*, langanhaltender Druck bei *Druckurtikaria*, so beim Gehen, Kälte bei *Kälteurtikaria*, Wärme bei *Wärmeurtikaria*, geringe Mengen ultravioletter oder gar sichtbarer Strahlung bei *Lichturtikaria*, Schwitzen bei *cholinergischer Urtikaria* (meist punktförmige Quaddeln), emotionaler Stress bei *adrenerger Urtikaria*, Wasser bei *aquagener Urtikaria* (so nach dem Duschen) und Kontakt mit obligat histaminfreisetzenden Toxinen bei der *Kontakturtikaria*. Am bekanntesten sind die Brennnessel oder Insektenstiche.

Seltene Sonderformen sind das Schnitzler-Syndrom mit Urtikariavaskulitis (Persistenz der Urtika > 24 h), Fieber, Arthralgien und IgM-Paraproteinämie. Das familiäre Muckle-Wells-Syndrom ist ein Inflammasomdefekt und führt zu Urtikaria, Fieber, zunehmender Taubheit und Nephropathie mit Amyloidose.

Urtikaria, Quincke-Ödem, Anaphylaxie

1. Physikalisch

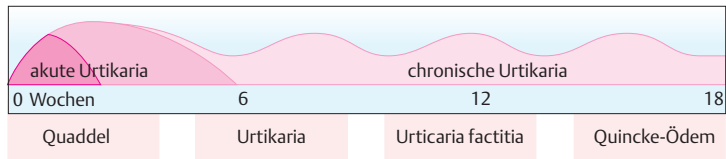
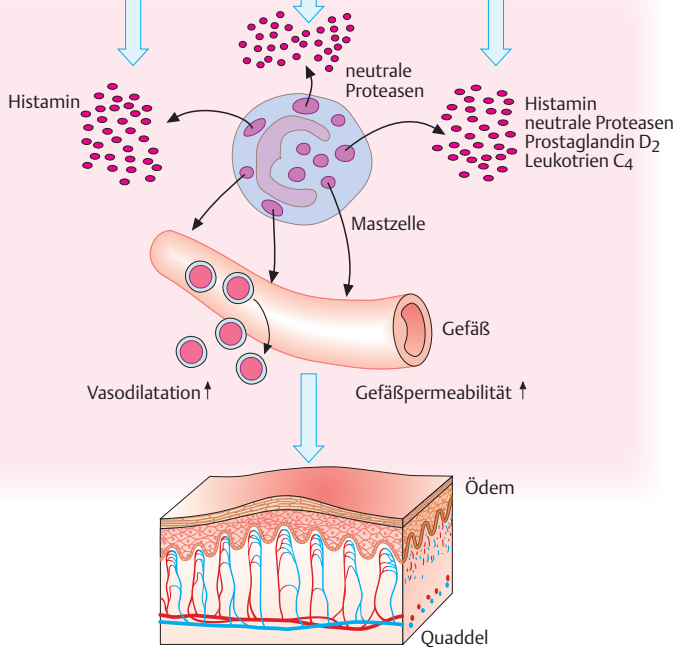
- Dermographismus
- Kälte
- Wärme
- Röntgen
- Druck
- adrenerg Stress

2. Pseudoallergisch

- ASS
- Konservierungsstoffe
- Röntgenkontrastmittel

3. Allergisch

- Arzneimittel
- Nahrungsmittel
- „Bridging“ der IgE-Moleküle
- IgE



A. Pathogenese der Urtikaria

17.1 Urtikaria, Quincke-Ödem, Anaphylaxie

Quincke-Ödem. Es ist eine lokale, tief sitzende Schwellung der Schleimhäute und der Bindegewebe anderer Körperregionen (Angioödem). Dieses kann bei starker Ausprägung auch über 24h andauern und bei Befall der Rachen-schleimhaut lebensbedrohlich sein.

Anaphylaxie. Jede Quaddel ist eine anaphylaktische Reaktion in Miniatur. Bei wiederholter Applikation meist von Medikamenten oder Hymenopterengiften kann sie sich zum lebensbedrohlichen Schock ausweiten. Auch Pseudoallergien können einen anaphylaktischen Schock auslösen, der auch als singuläres Ereignis abgeklärt werden sollte. Die Suszeptibilität wird durch Infekte oder Belastung modifiziert.

Orales Allergiesyndrom (OAS). Menschen mit Typ-I-Allergie gegen Birken-, Hasel- und einigen andere Blütenpollen können Reaktionen gegen Möhren, Sellerie, Äpfel, Haselnüsse, Steinobst, Kräuter oder Gewürze zeigen. Dies geschieht insbesondere beim Verzehr im Mund, mit Schwellung von Zunge und Lippe. Seltener ist die Proteinkontakturtikaria beim Gemüseschalen oder bei Fischkontakt.

C. Histopathologie

Es dominiert ein Ödem, meist der oberen und mittleren Dermis, mit einzelnen neutrophilen Granulozyten, manchmal Lymphozyten und Eosinophilen. Die Gefäße sind erweitert oder komprimiert. Leukozytoklasie, Erythrozyten und Fibrin gehören zur Urtikariavaskulitis.

D. Diagnostik

Bei der Ursachensuche spielen eine genaue Ganzkörperuntersuchung (Mastozytose; physikalische Urtikaria) und die zielgerichtete Anamnese eine zentrale Rolle. Es müssen Verlauf und mechanische Ursachen, z.B. Licht, Temperatur, Schweiß, Wasser, mechanischer Reiz oder Druck abgeklärt werden. Abhängig von der zeitlichen Korrelation lassen sich oft mögliche Auslöser eruieren.

Da eine akute Urtikaria ein einmaliges Ereignis ist, wird sie nur dann abgeklärt, wenn der wahrscheinliche Auslöser klar erfragbar und von klinischer Relevanz (Penizillin, Hymenoptergiftallergie) und Schwere ist.

Gute Chancen einer Abklärung bestehen bei akut rezidivierender Urtikaria. Die Anamnese umfasst topische und systemische Medikamente, Genuss- und Nahrungsmittel sowie alle Substanzen mit Schleimhautkontakt. Hierzu zählen auch Zahnpasta, latexhaltige Präservative oder Sperma, das, wenn auch selten, eine allergische Proteinkontakturtikaria auslösen

kann. Meist ist ein genaues Patiententagebuch wichtig, in dem alles verzeichnet wird, was die Schleimhaut berührt: Medikamente (ASS und nichtsteroidale Antiphlogistika), alle Nahrungs- und Genussmittel bis hin zu Kaugummi, Bonbons und Gewürzen.

Bei chronischer Urtikaria lässt sich der „Auslöser“ häufig nicht herausfinden. Physikalische Urtikaria, Suche nach Darmparasiten und bakteriellen Infektoküssen im Nasennebenhöhlenbereich sind essenziell. Bei einer chronischen Urtikaria > 6 Monate ist eine Heilung selten.

Zu den wichtigen Auslösern des Quincke-Ödems zählen Medikamente, insbesondere ACE-Hemmer, Infekte, Nahrungsmittel und selten ein hereditärer oder erworbener C₁-Esterase-Inhibitor-mangel mit Angioödem bei körperlicher Anstrengung oder Infekten.

E. Therapie

Bei Urtikaria und Quincke-Ödem sind nicht sedierende H₁-Antihistaminika (Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin) indiziert. Bei chronischer Urtikaria kann bis zur 4-fachen Dosis gesteigert werden. Gerade bei chronischer Urtikaria oder stark rezidivierender akuter Urtikaria ist eine Kombination mit H₂-Antihistaminika (Ranitidin) oder Leukotrienantagonisten (Montelukast) möglich. Glukokortikoide sind nur im Notfall indiziert.

Merke Bei der Anaphylaxie gilt die ABCD-Notfallregel; gefährdeten Patienten muss ein Notfallbesteck mit einem flüssigen Antihistaminikum und Glukokortikoid sowie einem Sympathikomimetikum und einem Adrenalin-Injektor verschrieben und erklärt werden. Erstes Ziel ist die Ursachenabklärung und Meidung, so meistens bei Medikamentenallergie, oder die Hypo-sensibilisierung bei Hymenopterenallergie.

Urtikaria, Quincke-Ödem, Anaphylaxie



Urtikaria Übersicht



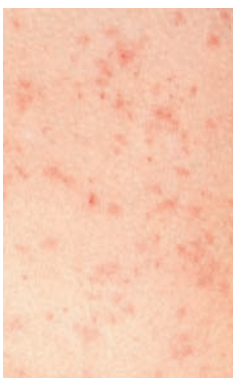
Urtikä



Kälteurtikaria



Urticaria factitia



Kontakturtikaria durch
Raupen-Brennhaare



Quincke-Ödem



Orales Allergiesyndrom -
Minimalausprägung



Orales Allergiesyndrom -
Maximalausprägung

B. Klinik

17.2 Erythema exsudativum multiforme, figurierte und nodöse Erytheme

A. Erythema exsudativum multiforme

Das Erythema exsudativum multiforme (EEM) ist gekennzeichnet durch erythematöse, scheibenförmige, kokardenartige Plaques oder Irisläsionen.

■ Pathogenese.

Die rezidivierende Verlaufsform tritt überwiegend nach oralem Herpes simplex, selten nach genitalen Infektionen auf. Einmalige Episoden werden durch andere Infektionen wie Mykoplasmen ausgelöst und verlaufen schwerer. Medikamentenbedingt kommt es zu EEM-artigen Exanthemen (Kap. 29.1).

■ Klinik.

Beim klassischen EEM, auch als Minorform bezeichnet, entstehen hellrote Erytheme und später Plaques mit zentraler Blase, Hämorrhagie oder Nekrose. Die charakteristische Kokarden- oder Iriseffloreszenz zeigt im Randbereich der Blase eine zyanotische Zone, begrenzt von einem ringförmigen Erythem.

Insbesondere bei der postherpetischen Form entwickeln sich Erosionen der Mundschleimhaut und der Lippen. Prädilektionsstellen sind Handrücken, Vorderarme, auch Ellenbogen, Knie sowie Handinnenflächen und Fußsohlen.

Bei der Majorform stehen die oralen Schleimhautläsionen im Vordergrund. Auch eine Mitbeteiligung der Augen ist selten möglich und kann ein Teilsymptom des Stevens-Johnson-Syndroms sein (Kap. 29.1).

■ Histopathologie.

Interface-Dermatitis mit epidermaler Nekrose und einem lymphozytären, perivaskulären Infiltrat.

■ Therapie.

Bei geringer Ausprägung symptomatisch mit topischen Glukokortikosteroiden. Systemisch bei schweren Verlaufsformen, aber auch Mitbehandlung des Infekts. Das rezidivierende postherpetische EEM wird zusätzlich antiviral behandelt, entweder als Dauerprophylaxe oder kurzzeitig bei ersten Prodromi. Auch Patienten ohne klinische Herpes-simplex-Infektion scheinen davon zu profitieren, was auf eine subklinische Verlaufsform der Herpesinfektion hindeutet.

B. Figurierte Erytheme

Eine Vielzahl von Dermatosen zeigt sich als figurierte, manchmal schuppende, anuläre bis polyzyklische Erytheme.

Erythema anulare centrifugum. Urtikarielle, bogenförmige, ringförmige oder polyzyklisch begrenzte Erytheme, manchmal schuppend. Oft idiopathisch, aber auch Assoziationen mit malignen Tumoren, Infektionen, Infestationen, Nahrungsmitteln und Arzneimitteln wurden beschrieben. Die familiäre Form wurde als *Erythema gyratum perstans* beschrieben.

Erythema gyratum repens. Paraneoplastisch urtikariell eklezierte, rasch wandernde, 1–2 cm breite, streifige Erytheme anulär, girlandenartig oder spiralig ineinander geschwungen. Die Erythemfiguren ändern sich wesentlich rascher (in Stunden) als bei Erythema anulare centrifugum (Kap. 27.9).

Erythema necrolyticum migrans. Zirzinäre oder anuläre, schuppende Erytheme mit Bläschen akral, genital, aber auch am Oberschenkel und inguinal. Assoziation mit glukagonproduzierenden Tumoren (Kap. 27.9).

Erythema migrans. Frühstadium einer Borreliose mit sich langsam randwärts ausbreitendem Erythem (Kap. 33.4).

Figurierte Verlaufsformen:

- anulärer Lupus erythematoses und Rowell-Syndrom (EEM-artiger LE; Kap. 17.5),
- Erythema-anulare-artige Psoriasis,
- Erythema marginatum (rheumatisches Fieber).

C. Nodöse Erytheme

Umfasst das klinische Spektrum Erythema-nodosum-artiger, rotbrauner Plaques und Knoten. Oft Infekt- oder medikamentenassoziiert, aber auch klassisch als Erythema nodosum der häufigsten Pannikulitisform.

Sweet-Syndrom. Bei dem auch als akute febrile neutrophile Dermatoze bekannten Krankheitsbild finden sich druckschmerzhaft Papeln sowie ödematöse, sukkulente erythematöse Plaques, die sich zentral pustulös entwickeln können. Begleitend Fieber, erhöhte Entzündungswerte und Krankheitsgefühl. Ursächlich wurden Medikamente, Infektionen und Tumoren (Lymphome, Leukämien) beschrieben. Histologisch findet sich ein ausgeprägtes neutrophiles Infiltrat mit Ödem und vaskulitischen Veränderungen. Die Dermatoze spricht sehr gut auf systemische Glukokortikoide an.

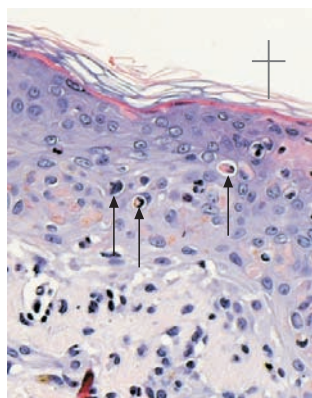
Erythema exsudativum multiforme, figurierte und nodöse Erytheme



Ödematöse, kokardenartige Plaques



Erosive Stomatitis



Interface-Dermatitis mit Nekrose von Keratinozyten (Pfeile)

A. Erythema exsudativum multiforme



Erythema anulare centrifugum

B. Figurierte Erytheme



Sweet-Syndrom: erythematöse Plaques mit Pseudopustel

C. Nodöse Erytheme



Detail

17.3 Dermatomyositis

Die Dermatomyositis ist eine fakultative paraneoplastische Autoimmunkrankheit der Haut und der quergestreiften, meist stammnahen Muskulatur.

A. Pathogenese

Die Dermatomyositis ist eine durch CD8⁺-T-Lymphozyten vermittelte Autoimmunkrankheit; dennoch ist die Erkrankung eher mit MHC-Klasse II/HLA-DR als mit MHC-Klasse I/HLA-A-, HLA-B-Genotypen assoziiert. Obgleich über 90% der Patienten antinukleäre Antikörper (ANA) haben, sind spezifische Antikörper gegen Jo-1, Mi-2, mRNP oder PM-Scl selten ($\pm 30\%$). Die Dermatomyositis ist vermutlich antigengetriggert im Sinne des molekularen Mimikry. Sie ist sowohl mit anderen Autoimmunkrankheiten, zahlreichen Virusinfekten und, bei etwa 30% der Erwachsenen, mit einem Karzinom assoziiert: insbesondere des weiblichen Uro-Genital-Traktes sowie des Magen-Darm-Traktes.

B. Klinik

Die Inzidenz beträgt 2–7/10⁶. Frauen erkranken 6-mal häufiger. Klinisch kann bei der Dermatomyositis eher die Erkrankung der Haut oder die Myositis deutlich dominieren. Neben der juvenilen Dermatomyositis gibt es die Erwachsenenform, die mit oder ohne Neoplasie auftreten kann.

Gemeinsam ist allen Formen die Sonnenempfindlichkeit mit Poikilodermie (Atrophie, Teleangiektasen, Hyper-, Depigmentierung) im Gesicht, periorbital an den Augenlidern und den Fingerstreckseiten. Dies führt zu den diskret ödematös erhabenen, zart lividen Erythemen; die Patienten sehen infolge der Ödeme verweint aus. An den Interphalangealgelenken der Finger und Ellenbogen kann die atrophisierende Entzündung der Epidermis überkorrigiert werden und zu scharf begrenzten, livid erythematösen Papeln führen, den Gottron-Papeln. Periungual finden sich Nagelfalzhyperkeratosen und in der Kapillarmikroskopie vergrößerte, teils knäuelartig verzweigte Gefäße mit Einblutungen.

Die Myositis betrifft insbesondere die stammnahen Trizeps- und Quadrizepsmuskeln. Die Patienten haben Beschwerden beim Hochhalten der Arme, beim Kämmen oder Aufstehen. Tückisch ist der Krankheitsbeginn in der Pharyngealmuskulatur mit Schluck- und

Atembeschwerden. Die schnellsten und einfachsten Laborparameter, die mit einer validen Aussage über die Muskelzerstörung und dem therapeutischen Ansprechen korrelieren, sind die Muskel-Kreatinkinase (CK) und die Aldolase.

Eine schwere Komplikation, besonders bei Kindern, ist die Kalzinose der Haut, des subkutanen Fettgewebes und des Muskels, insbesondere streckseitig über den Gelenken. Sie scheint mit spätem Therapiebeginn assoziiert. Weiterhin können eine Lungenfibrose und eine Myokarditis auftreten. Letztere besonders mit Reizleitungsstörungen.

C. Histopathologie

Atrophie der Epidermis mit Degeneration der basalen Keratinozyten, die zu einer vakuolären Interface-Dermatitis führt. Das lymphozytäre Infiltrat ist eher diskret. Einzige Ausnahme sind die Gottron-Papeln, die eine Akanthose zeigen und denen ein ausgeprägtes lichenoides Infiltrat unterliegt.

Die Muskelbiopsie zeigt typischerweise ein Nebeneinander von Atrophie, Apoptose, Regeneration und Hypertrophie. CD8⁺-T-Lymphozyten umgeben und infiltrieren die Muskelfasern.

D. Differenzialdiagnose

Bei Kalzinosen und Lungenfibrose muss insbesondere an ein Polymyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom gedacht werden. Insgesamt tritt bei etwa 10% der Patienten ein Overlap mit anderen Autoimmunkrankheiten wie Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis auf.

E. Verlauf und Therapie

Ohne Tumor kann die Krankheit nach 2–3 Jahren ausheilen. Bei Kindern ist die Prognose problematischer, insbesondere bei Kalzinose. Entscheidend für die Prognose scheint eine frühe und wirksame Therapieeinleitung.

Die Basistherapie besteht aus 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent, in Kombination mit niedrig dosiertem Methotrexat oder 150 mg/d Azathioprin. Bei ausgeprägtem Muskelzerfall ist eine High-Dose-Immunglobulintherapie schnell wirksam und schützt vor einem myosinbedingten Nierenversagen.

Dermatomyositis

Ödematöse, livide Erytheme im Gesicht



Poikilodermatische livide Erytheme: Detailaufnahme



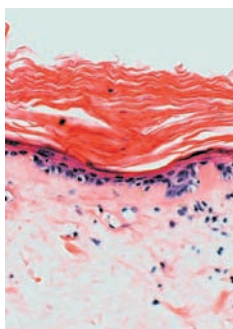
Ausgeprägte Dermatomyositis des oberen Stammes



Poikilodermatische Erytheme am Auge



Livide Papeln, teils mit Atrophie an den Fingerstreckgelenken (Gotttron-Papeln), Nagelfalzhyperkeratose mit Einblutungen

B. Klinik

Atrophie Epidermis mit Interface-Dermatitis

C. Histopathologie

A. Systemische Sklerosen

Die systemischen Sklerosen (SSc) werden in die limitiert kutane systemische Sklerose (lSSc) und die diffus kutane systemische Sklerose (dSSc) unterteilt. Sie betreffen die Haut und innere Organe.

■ Pathogenese

Das wichtigste Charakteristikum der Sklerose ist die überschießende Ablagerung von Molekülen der extrazellulären Matrix, wie Kollagen, und von anderen Glykoproteinen, so Fibronektin und Fibrillin. Die SSc sind Folge einer langsam fortschreitenden Entzündung, die erst zu Gefäßspasmen, dann Gefäßrarifizierung und Vernarbung führt. Eine T_{H2} -Immunantwort scheint initial pathogenetisch wichtig, da eine IL-4/-IL-5/-IL-13-abhängige Eosinophilie und Gewebezellschädigungen zu Anfang dominieren. Die T_{H2} -Immunantwort scheint in eine chronische Entzündung überzugehen, in der TGF- β und Connective-Tissue Growth Factor (CTGF) dominieren und einen pathologischen Vernarbungsvorgang einleiten, an dessen Ende die Sklerose übrig bleibt.

Die pathophysiologische Bedeutung der Autoantikörper ist unklar, mit Ausnahme von Scl-70-Antikörpern, die mit der Entwicklung einer Lungenfibrose verbunden sind. Stimulierende Antikörper gegen Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR) scheinen die Transition von Perizyten in Fibroblasten zu fördern. Dafür sprechen auch die hohen Spiegel an PDGF und dessen Rezeptor in sklerotischer Haut und die positiven Effekte von PDGF-Inhibitoren auf die Hautsklerose. Aufgrund des therapeutischen Erfolgs scheint das Endothelin wichtige pro-sklerotische Signale zu übertragen. Obwohl Endothelin zusammen mit TGF- β die Konversion von Fibroblasten in Myfibroblasten fördert, ist der Mechanismus weiter ungeklärt.

■ Klinik

Frauen erkranken 15-mal häufiger. Die Inzidenz beträgt 7/10⁶. Das CREST-Syndrom (Kalzinose, Raynaud, Ösophagussklerose, Sklerodaktylie, Teleangiectasien) geht mit relativ milder Systemsklerose und Anti-Zentromer-Antikörpern einher.

Die Sklerosen beginnen meist subklinisch mit einem Raynaud-Syndrom (fokale weiße Ischämie, anschließend Zyanose, arterielle Hyperämie) und einer Cutis marmorata. Auffällig werden die Befunde, wenn das Raynaud-Syndrom zunimmt: Die Phasen der Ischämie dehnen sich aus und die Finger schwellen längere

Zeit teigig ödematös an. Es handelt sich um das Stadium oedematosum. Dieses geht langsam in das Stadium sclerosis über: Die Haut wird glatt, straff und letztlich zu klein. Dies geht über in dermogene Kontrakturen, punktförmige Nekrosen der subungualen Fingerspitzen, Verkürzung der distalen Fingerphalangen und langsame sklerotische Destruktion des Fingernagels. Die Zehen sind sehr selten betroffen.

Über Jahre zieht die Sklerose mehr oder weniger schnell nach proximal. Meist zeitlich versetzt zu den Fingern beginnt die Sklerose zentrofazial um den Mund (Amimie, Mikrostomie), evtl. sind das Zungenbändchen und der Ösophagus betroffen. Der Gastrointestinaltrakt ist bei fast 90% miterkrankt. Primär und klinisch oft dominant ist die fehlende Ösophagusperistaltik, die auch zu Sklerose, Atrophie und Stenosen im distalen Drittel führen kann.

Häufig erkrankt die Lunge, anfangs meist mit einer ausgeprägten Entzündung, die zu einer ausgeprägten Fibrose und pulmonalen Hypertonie mit Leistungseinbruch führen kann. Das Herz kann vielfältig miterkranken: Cor pulmonale, interstitielle Myokardfibrose und insbesondere im Rahmen einer akut einsetzenden Hypertonie, die mit einer sich schnell entwickelnden Niereninsuffizienz einhergeht. So sind regelmäßige Blutdrucküberwachungen und eine schnelle, konsequente Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren wichtig.

Die dSSc sind seltener, bei Männern und Frauen gleich häufig, gehen mit Scl-70-Antikörpern einher und beginnen häufig stammbetont mit einem schnell eintretenden Stadium oedematosum, das rasch in eine kaum zu beeinflussende Pansklerose übergeht.

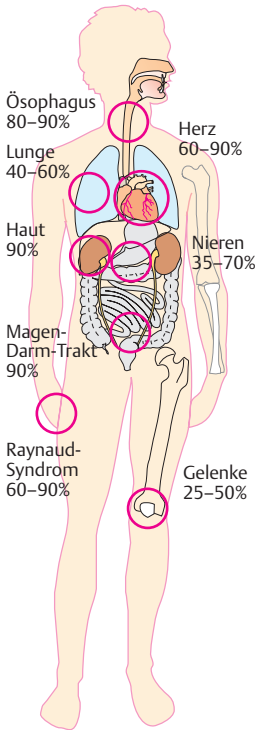
■ Histopathologie

Im Frühstadium dominieren perivaskulär angeordnete Infiltrate aus CD4⁺-T-Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen um den oberen und unteren Gefäßplexus und eine ödematöse Verquellung der kollagenen Fasern. Dieses entzündliche Stadium geht in ein narbig/sklerotisches über, das ausgesprochen zellarm ist und vorwiegend aus parallel zur Epidermis angeordneten Kollagenfaserbündeln besteht. Adnexe, Gefäße und subkutanen Fettgewebe werden eingemauert und atrophisch.

■ Differenzialdiagnose

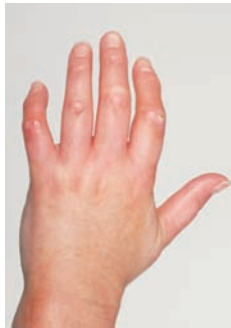
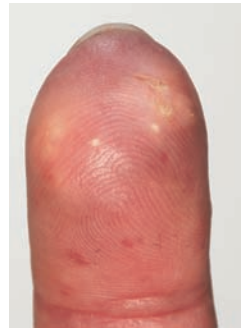
Bei Kalzinosen und Lungenfibrose kann ein Polymyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom (PM-Scl-Antikörper) vorliegen; die sklerodermiforme GvHD ist klinisch fast identisch; to-

Sklerosen, Lichen sclerosus et atrophicus



Organbeteiligung


Mikrostomie, Amimie,
zahlreiche Teleangiektasien

Typische radiäre periorale
Fältelung

Akrosklerose, zugespitzte
Finger (Madonnenfinger) und
dermatogene Kontrakturen


Kalzinose


Vernarbende Entzündung der
Endglieder mit Nagelverlust,
Hyperkeratose des Nagelfalzes

Subunguale Hyperkeratosen.
Nekrosen mit Verkürzung der
Endglieder


Raynaud-Syndrom

A. Systemische Sklerose

17.4 Sklerosen, Lichen sclerosus et atrophicus

xin- oder medikamenteninduzierte Eosinophiliesyndrome können schwer von dSSc-Formen abgrenzbar sein. Das gilt auch für die durch gadoliniumhaltige Kontrastmittel induzierte, nephrogene systemische Sklerose.

■ Verlauf und Therapie

Bei der dSSc gibt es Patienten, die in Monaten bis Jahren an Herz- und Nierenversagen sterben, während die ISSc mit einer fast normalen Lebenserwartung einhergeht. Die Basistherapie ist eine optimale Physiotherapie. Einen Fortschritt in der Therapie der pulmonalen Hypertension erbrachte die Einführung von Endothelin-1-Rezeptor-Inhibitoren. Die Behandlungsansätze richten sich gegen die 3 entscheidenden pathogenetischen Faktoren:

- Entzündungshemmung mittels Glukokortikoiden, Cyclophosphamid, Azathioprin und anderen Immunsuppressiva,
- Fibrose mit Bad-PUVA oder UVA₁,
- Inhibition der Thrombozytenaggregation,
- Vasodilatation mit Prostaglandinderivaten, Endothelinantagonisten wie Bosentan oder Sildenafil.

B. Morphea

Sich nur kutan manifestierende Sklerodermie, die je nach Erscheinungsbild auch als zirkumskripte Sklerodermie, lineare Sklerodermie/Morphea und Disabling-pansclerotic-Morphea bezeichnet wird.

■ Pathogenese

Man findet lokal und manchmal im Blut eine Eosinophilie; ANA sind nur bei lineärer Morphea nachweisbar. Entzündung und Sklerose manifestieren sich nur kutan; Borrelien als Trigger wurden ausgeschlossen.

■ Klinik

Die klassische Morphea beginnt mit einer livid erythematösen Makula, die sich als Lilac-Ring zentrifugal ausbreitet und zentral in eine zarte oder derbe, sklerotische Narbe übergeht. Besonders bei betroffenen Jugendlichen kann die lineare Morphea zu Kontrakturen und Wachstumsretardierung der Extremität führen. Sonderformen sind die Sklerodermie „en coup de sabre“ von Stirn und Schädel, die Hemiatrophia faciei, die beide eine Gesichts- oder Schädelatrophy verursachen, und die Disabling-pansclerotic-Morphea, ähnlich der dSSc, die aber nur die Haut betrifft. Die Histopathologie ähnelt den SSC-Formen.

■ Differenzialdiagnose

Das Anfangsstadium einer Morphea kann klinisch einem Erythema migrans gleichen; zum LSA gibt es Übergangsformen und Koexistenzen. Die Disabling-pansclerotic-Morphea muss von der dSSc abgegrenzt werden.

■ Verlauf und Therapie

Die Morphea ist meist nach 3–5 Jahren selbstlimitierend; auch die Sklerose kann sich zurückbilden. Die lineare Morphea führt bei etwa 10% der Jugendlichen zu schweren bleibenden Schäden, besonders in Form von Extremitätenhypoplasie und Kontrakturen. Neben der physikalischen Therapie sind Bad-PUVA- und UVA₁-Therapien essenziell, da sie bei vielen Patienten die Sklerose reduzieren.

C. Lichen sclerosus et atrophicus

■ Klinik

Der Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) der Schleimhäute betrifft besonders die Genitalschleimhaut und führt zu starkem Juckreiz. Klinisch imponiert eine porzellanweiße Atrophie. Sie kann erosiv sein und, wegen des Verstreichens der Reteleisten, hämorrhagisch. Am Stamm imponieren porzellanweiße, bis 1 cm große, atrophe Narben, die oft großflächig konfluieren. Sie laufen in glatte, lichenoid Papeln aus und sind häufig von Komedonen umgeben.

■ Histopathologie

Anfangs dominiert ein subepidermales Ödem mit einem schütterten Infiltrat aus T-Lymphozyten. Die Epidermis ist atroph, stellenweise mit Orthohyperkeratose, besonders an Follikelausgängen, und verstrichenen Reteleisten. Subepidermal Verlust der Elastika und Homogenisierung des Kollagens.

■ Differenzialdiagnose

Morphea, Lichen ruber planus und wegen der Hämatome sexueller Missbrauch.

■ Verlauf und Therapie

Die konsequente mehrmonatige Therapie mit hochpotenten Glukokortikoiden, wie Clobetasol, führt zur Heilung. Beim LSA der Glans penis ist eine Zirkumzision indiziert. Calcineurinantagonisten topisch können auch helfen.

Sklerosen, Lichen sclerosus et atrophicus



Disseminierte Morphea



Lilac-Ring bei entzündlichem Stadium



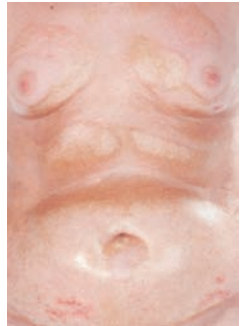
Postinflammatorische Hyperpigmentierung bei abgeheilter Morphea



Lineare Sklerodermie „en coup de sabre“



Disabling Morphea mit Beinverkürzung



Pansklerotische Morphea

B. Morphea



Disseminierter LSA



Konfluierende, glatte, porzellanfarbige Papeln und Plaques



Bullöser LSA mit Einblutung

C. Lichen sclerosus et atrophicus

17.5 Lupuserkrankungen

Der Lupus erythematodes (LE) umfasst 3 Krankheitsentitäten, die nur selten ineinander übergehen, pathogenetisch und morphologisch aber verwandt sind:

- chronisch diskoider LE (CDLE),
- subakut kutaner LE (SCL),
- systemischer LE (SLE).

Gemeinsam ist allen 3 Formen, dass sie immer, der SLE fast immer, zur Erkrankung der Haut führen und dass alle 3 durch UV-Strahlung, UVA und UVB, auslösbar sind.

■ Pathogenese

Die LE-Formen werden als eine generelle Störung in den Vorgängen von Zelltod und anschließendem Aufräummechanismus angesehen. Hierzu passen die Komplementstörungen beim SLE und letztlich die ANAs, die wahrscheinlich auf diese Weise eng mit der LE-Entstehung verknüpft sind. Man nimmt an, dass nukleäre Glykoproteine und DNA/RNA fehlerhaft aufgeräumter Zellen einerseits über die Stimulation von TLR direkt die Immunantwort einleiten. Zum anderen führt die abnorme Präsentation von nukleären Proteinen dazu, dass eine spezifische Immunantwort induziert wird. Dies erklärt auch die UV-Empfindlichkeit. Der UV-induzierte Zellschaden führt über eine Störung von Reparatur, Sterben und Aufräumen der Keratinozyten zur pathologischen Präsentation von nukleären Antigenen wie Ro. Passend zu dem Konzept sind zahlreiche Medikamente, interessanterweise auch Chemotherapeutika, mögliche Auslöser.

A. Chronisch diskoider Lupus erythematodes

■ Klinik

Der CDLE ist am häufigsten (Inzidenz 0,05%). Es handelt sich um eine reine Erkrankung der Haut und der Hautanhangsgebilde. Er kann zu Vernarbungen der Haut führen. Primär ist er an Gesicht und Nacken lokalisiert. Bei Ausbreitung auf die Unterarme, Hände oder Beine spricht man von einem disseminierten diskoiden LE (DDLE). Schleimhautbefall ist meist ein Hinweis auf SLE, außer an der Unterlippe. Die Plaques werden später von feinen, fest haftenden Schuppen überzogen (follikuläre Hyperkeratosen). Manche Plaques sind früh, andere später erosiv. Anschließend werden sie zentral narbig atroph, häufig mit einem leicht erhabenen Randwall. Wiederholte LE-Schübe können so zu tiefen Gewebedefekten mit de- oder hyperpigmentierten Narben führen, die sich 3 Wochen nach einer stärkeren UV-Exposition

neu entzünden. Ein Übergang in einen SLE ist selten, etwa 5%, bei disseminiertem CDLE. Dennoch ist zu beachten, dass der CDLE eines der Kriterien der American Rheumatism Association (ARA) für den SLE ist.

Wichtige Sonderformen sind die Lupus-Panikulitis, mit Entzündung im Fettgewebe, der Lupus tumidus mit pseudolymphomartigen Knoten und der Chilblain-Lupus, der den Perionychien der Finger, Zehen und Nase ähnlich ist. Die retikuläre erythematöse Muzinose (REM) mit netzförmigen Plaques am Stamm ist auch dem LE zuzuordnen. Ebenso wie beim Lupus tumidus ist die Abheilung fast narbenlos.

■ Histopathologie

Es dominiert ein perivaskuläres und peradnexielles Infiltrat. Die Epidermis zeigt teils Orthohyperkeratosen, besonders follikulär (Hornpfropfen), ist teils atrophisch, mit apoptotischen Keratinozyten, besonders basal. Die Basalmembran ist in der PAS-Färbung oft stark verdickt, die Hautanhangsgebilde werden infiltriert und zerstört. Ablagerung von Muzin. Die Immunglobuline entlang der Basalmembran sind Folge unspezifischer Ablagerung und werden mittels direkter Immunfluoreszenz nachgewiesen.

B. Subakut kutaner Lupus erythematodes

■ Klinik

Der SCL ist die am deutlichsten UV-assoziierte Form. Sie tritt nur in sonnenexponierter Haut, wie Gesicht, Oberarmen, Dekolleté oder oberem Rücken, auf. Der Übergang zur UV-geschützten Haut ist scharf. Im akuten Schub kommt es zu feinlamellär schuppenden, manchmal diskret erosiven, erythematösen Infiltraten. Bei sehr starkem Eruptionsdruck kommt es am Rande zu kolleretteartigen Schuppen. Der SCL führt kaum zu Narben, dafür aber zu bleibenden Pigmentverschiebungen mit hypo-, aber auch hyperpigmentierten Makulä. Der SCL zeigt nicht selten Übergänge zum Sjögren-Syndrom mit Trockenheit von Mund und Augen. Wichtig ist, dass der SCL eng mit Anti-Ro- (SS-A; 75–90%) und Anti-La-Antikörpern (SS-B; 30–40%) gekoppelt ist und sich diese Assoziation beim Sjögren-Syndrom noch ausgeprägter zeigt. Insbesondere beim anulären SCL ist diese Koppelung von Bedeutung. Im Gegensatz zum CDLE geht der SCL bei etwa 10–15% der Patienten mit einem SLE, insbesondere mit Nieren- oder ZNS-Beteiligung, einher.

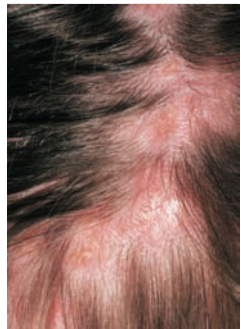
Lupuserkrankungen



Chronisch diskoider LE



Zentralnarbige Abheilung



Vernarbende Alopezie



Chilblain-Lupus



Lupus tumidus



Lupus-Pannikulitis

A. Chronisch diskoider Lupus erythematoses

Subakut kutaner LE



Anuläre Verlaufsform



Psoriasiforme Plaques bei subakut kutanem LE

B. Subakut kutaner Lupus erythematoses, SCLE

■ Histopathologie

Auch hier findet sich der Keratinozytenschaden wieder, ist aber ausgeprägter. Er zeigt sich in Form von eosinophilen, postapoptotischen Keratinozyten. Unter der atrophischen Epidermis, ohne Hypergranulose, liegt ein bandförmiges Infiltrat aus Lymphozyten, das nicht explizit in die Epidermis einwandert (Interface-Dermatitis). In der PAS-Färbung kann die Basalmembran infolge unspezifischer Immunglobulinablagerung fleckförmig verdickt, aber als Folge der Entzündung auch leicht bullös abgehoben sein.

C. Systemischer Lupus erythematoses

■ Klinik

Der SLE der Haut beginnt klassischerweise akut als Schmetterlingserythem, als akuter kutaner LE. Wichtig ist es, Sonnenbrände, Akne und Rosazea oder eine polymorphe Lichtdermatose (PLD) abzugrenzen. Die Rosazea tritt in einem Alter auf, in dem niedrigtitrige ANA häufig sind, und führt oft zur Verwechslung. Patienten mit ACLE müssen akut und kritisch auf einen SLE hin untersucht werden. Die Bestimmung der ANA und Anti-DNS-Antikörper ist obligat. Da Haut, Niere und Blut die am häufigsten erkrankten Organe beim SLE darstellen, kann mit einer sorgfältigen klinischen Untersuchung, mit Urinstatus und Differenzialblutbild rasch der Verdacht auf einen SLE grob abgeklärt werden. Zusammen mit den ANA und Anti-DNS-Antikörpern überprüfen diese Untersuchungen schnell und günstig die meisten ARA-Kriterien! Akute SLE-Schübe breiten sich auch kokardenförmig aus, ähnlich einem Erythema exsudativum multiforme. Die Patienten sind oft schwer krank. Bei Verdacht auf SLE ist insbesondere eine genaue Abklärung und Überwachung der Nieren erforderlich. Weitere Organmanifestationen (ZNS, Pleuritis und Perikarditis, nichterosive Arthritis) werden klinisch oder mittels Zusatzuntersuchungen (EKG) abgeklärt. Sonderformen sind das Rowell-Syndrom als EEM-artige Verlaufsform eines LE und die medikamentös getriggerten SLE oder SCLE.

■ Histopathologie

Der akute LE, so beim SLE des Gesichts, zeigt ein eher unspezifisches Bild mit einem Ödem der oberen Dermis, einem eher schütterten mononukleären Infiltrat. Typisch ist der auffallende Keratinozytenschaden in Form von hydropischer Degeneration oder Apoptose.

D. Verlauf und Therapie

Der Verlauf wird vom konsequenten Lichtschutz, von der Konsequenz in der Therapie, der Organverteilung und auch dem Eruptionsdruck der Erkrankung bestimmt. Vor Einführung der Glukokortikoide verlief der SLE in kurzer Zeit meist tödlich.

Die Behandlung der Erkrankung beruht auf 2 Prinzipien: konsequenter Schutz vor UVA und UVB (vornehme Blässe!) und antientzündliche Therapie. Topisch wirken Glukokortikoide und Calcineurinantagonisten. Bei stärkerer Hauterkrankung sind Antimalariamittel (Hydroxychloroquin 200–400 mg/d; Chloroquin 125–250 mg/d, auch in Kombination) Therapie der Wahl. Um die Entzündung schneller einzudämmen und den Gewebeschaden zu reduzieren, ist eine additive, kurzfristige, systemische Glukokortikoidtherapie sinnvoll.

Bei schwer zu kontrollierendem CDLE oder SCLE ist auch eine Immunsuppression mit Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Thalidomid indiziert.

Beim SLE hängt die Therapie oft von der bedrohlichsten Erkrankung ab. Etabliert ist eine Kombination von Glukokortikoiden mit Cyclophosphamid oder auch wieder zunehmend Azathioprin oder Mycophenolatmofetil. Auch hier ist der konsequente UV-Schutz essenziell!

Cave Schwangere mit SCLE oder SLE können die Erkrankung auf Neugeborene übertragen. Anti-Ro-Antikörper können während der Schwangerschaft beim Kind einen lebensbedrohlichen AV-Reizleitungsblock auslösen.

Lupuserkrankungen

Anamnese

körperliche Untersuchung

- Hautbefund
- Arthritis
- Lymphadenopathie

Labor

- ANA-Profil
- Urinstatus
- Differenzialblutbild
- Harnstoff, Kreatinin
- BSG
- Komplement (C3, C4)

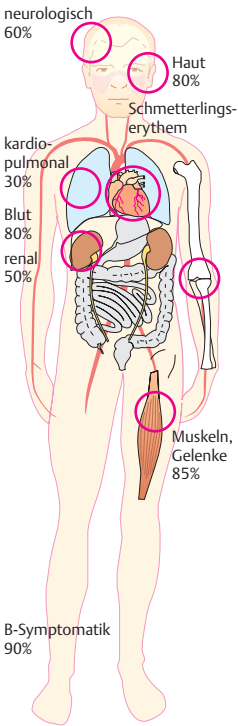
- Schmetterlingserythem
- kutaner LE, vernarbende Alopezie
- erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Ulzeration der Mukosa
- Arthritis, Arthralgien
- Serositis (Pleuritis, Perikarditis)
- Nephritis
- ZNS-Beteiligung
- hämatologische Störungen
- immunologische Befunde (Autoantikörper, Antiphospholipidantikörper)
- antinukleäre Antikörper (ANA)

Screening	ANA
SLE, Korrelation mit Krankheitsaktivität	ds-DNA
SCLE, neonataler LE, SLE, Sjögren-Syndrom	Ro (SS-A), La (SS-B)
medikamenten induzierter LE	Histon
Antiphospholipid-Syndrom (Thrombosen, Aborte)	Antiphospholipid

Vorgehen bei LE-Verdacht

ACR-Kriterien

wichtige Autoantikörper



Häufigste SLE-Manifestationen



Schmetterlingserythem



Erosionen der Mundschleimhaut bei SLE



Kokardenförmige Erytheme im Schub

C. Systemischer Lupus erythematoses

17.6 Eosinophilieassoziierte Erkrankungen

Eosinophilie im Blut ($> 5\%$; $> 0,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ Zellen absolut) oder Gewebe tritt bei zahlreichen Erkrankungen auf. Eine Eosinophilie tritt *physiologisch* am Ende schwerer Infektionskrankheiten auf. Sie ist typisch für Infektionen mit extrazellulären Parasiten, zu deren Elimination eosinophile Granulozyten beitragen. Als *pathogenetisch relevant* werden eosinophile Granulozyten bei allergischen Krankheiten, insbesondere allergischem Asthma und Rhinitis allergica, angesehen. Weiter kommt ihnen eine zentrale Bedeutung bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten (bullöses Pemphigoid), Arzneimittelreaktionen, Graft-versus-Host-Erkrankung und bei den Eosinophilieerkrankungen zu. Letztere sind eine heterogene Gruppe seltener Krankheiten, mit deutlicher Hypereosinophilie im Gewebe, Neigung zur Chronizität und Androtropie. Möglicherweise werden Eosinophilieerkrankungen durch Allergene, Tumoren oder andere Stimuli provoziert.

A. Hypereosinophiliesyndrom

Diese Systemerkrankung beginnt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr und ist durch eine > 6 -monatige Persistenz von $> 1500/\mu\text{l}$ Eosinophilen charakterisiert. Alle Organe können von eosinophilen Granulozyten infiltriert sein. Besonders problematisch sind der Befall von Herz, herznahen großen Gefäßen und Nervensystem. Ein Teil der Patienten entwickelt eine Leukämie. An der Haut führt das Hypereosinophiliesyndrom zu lang persistierenden, überwärmten urtikariellen Plaques und kalottenförmigen Papeln. Für Ekzeme sind die Knötchen zu glatt, für eine Urtikaria die Schwellungen zu derb und sie persistieren zu lange. Die *hypereosinophile Dermatitis* gilt als eine Form der frustrierten Hypereosinophiliesyndroms. Hier dominieren die kalottenförmigen bis erbsgroßen, erythematösen, stark juckenden Papeln, die therapeutisch schwer zu beeinflussen sind.

B. Eosinophile Zellulitis

Die auch als *Wells-Syndrom* bezeichnete Erkrankung ist durch einen 2-phasigen Verlauf gekennzeichnet: Es beginnt mit entzündlichen, ödematös erhabenen, erythematösen Schwellungen, die eine unregelmäßige Begrenzung aufweisen. Dieses Stadium kann an ein Erysipel oder das frühe Stadium einer Morphea erinnern. Auch Blasen werden beobachtet. Im weiteren Verlauf kommt es zur eosinophilen, granulomatösen Dermatitis, die sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren kann: von urtikariellen Plaques bis zu juckenden Papeln.

Oft geht die eosinophile Zellulitis mit erheblichem Juckreiz, Fieber, Gelenkschmerzen und Fazialislähmung einher. Histologisch dominiert ein Infiltrat aus Eosinophilen und Histiozyten, das flammenartige Kollagennekrosen umgeben. Die Befunde bessern sich deutlich unter Glukokortikoiden.

C. Eosinophile Faszitis

Das *Shulman-Syndrom* beginnt mit starker Blut- und Gewebeeosinophilie und geht in eine ausgeprägte Sklerose der betroffenen Körperareale über. Der Verlauf zeigt viele Überlappungen mit der Entwicklung einer Sklerodermie. Die Krankheit beginnt mit umschriebenen, teigig ödematösen, überwärmten Schwellungen, Erythem und deutlich erhöhter BSG. Im Anfangsstadium kann die Erkrankung einem Erysipel, einer tiefen Urtikaria oder einer lokalen Typ-III-Reaktion auf eine Impfung ähneln. Die Hautvenen sind strichförmig eingedellt (negatives Venenzeichen). Die Diagnose lässt sich durch das typische histologische Bild sichern. Nicht selten tritt eine eosinophile Faszitis zu Beginn der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung symmetrisch an den Extremitäten auf, und zwar vor dem Übergang in die Sklerose. Eine Abgrenzung von einer streptokokkeninduzierten Faszitis kann Schwierigkeiten bereiten, da Letztere bei diesen Patienten auch ohne Fieber beginnen kann.

D. Granuloma eosinophilicum faciei

Braune, erythematöse, derbe, persistierende Knoten des Gesichts. Histologisch ein gemischtzelliges Infiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.

E. Eosinophile pustulöse Follikulitis

Juckende Papeln im Gesicht und am Stamm, die zu ödematösen Plaques mit zentralen Pusteln konfluieren. Sowohl in der Histologie der Pustel als auch im Blut findet sich eine ausgeprägte Eosinophilie. Eine HIV-Infektion muss ausgeschlossen werden. Als Behandlung scheint die Photochemotherapie besonders wirksam.

Eosinophilieassoziierte Erkrankungen



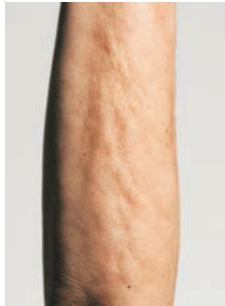
Urtikarielle persistierende Papeln und Plaques

A. Hypereosinophiliesyndrom


Exkorierte Papeln



Erythematöse, ödematöse Plaques

B. Eosinophile Zellulitis


Negatives Venenzeichen

C. Eosinophile Fasziitis


Diffuse Sklerose der Haut



Braune, erythematöse Knoten

D. Granuloma eosinophilicum faciei

A. Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung, die zu nicht verkäsenden Granulomen führt. In Europa beträgt die Inzidenz 10–40/10⁵. Bei Dunkelhäutigen ist die Inzidenz höher. Das Lebenszeitriskobeträgt 1–2%.

■ Pathogenese

Die Sarkoidose wird durch IFN- γ produzierende TH₁-Lymphozyten getriggert, die auf einen unbekannten Stimulus reagieren. Infektiöse Ursachen konnten bisher nie nachgewiesen werden. TH₁-Lymphozyten vermitteln eine Entzündung teils über die Induktion von TNF-produzierenden Makrophagen. Dazu passend bessern TNF-Antagonisten die Sarkoidose, ohne disseminierte Infekte zu provozieren; dies spricht gegen nichtvirale Infektionen.

■ Klinik

Die Sarkoidose kann sich in jedem Organ manifestieren. Sie scheint primär eine Erkrankung des Mediastinums und der Lungen zu sein; bei etwa 50% erkrankt die Haut. Man unterteilt die Sarkoidose der Haut in 6 Subtypen. Bei der Diaskopie der Haut nach Glasspatelndruck zeigt sich ein apfelgeleeartiges Infiltrat.

Makulopapulöse Sarkoidose. Charakterisiert durch multiple, stecknadelkopf- bis erbsgroße, livid erythematöse Papeln tritt sie häufig im Gesicht und an den proximalen Extremitäten auf. Nicht selten hinterlässt sie eine postinflammatorische Hyperpigmentierung.

Subkutane Sarkoidose. Sie führt zu derben Knoten in der Subkutis. Die darüberliegende Haut kann bläulich verfärbt sein. Bei der Narbensarkoidose treten die Papeln als Köbner-Phänomen in Narben auf.

Plaquetyp der Sarkoidose. Er entspricht einer exanthematischen Eruption von mindestens münzgroßen, flach erhabenen, livid erythematösen Infiltraten und Plaques. Diese Form scheint präferenziell mit einem Lymphknoten- und Milzbefall einherzugehen.

Lupus pernio. Entspricht großknotigen, derben, blauroten, polsterartigen Infiltraten von distalen Extremitäten wie Nase, Wangen, Stirn, Ohr läppchen oder Fingern. Lunge und innere Organe sind häufig mitbeteiligt.

Erythema nodosum. Sarkoidose kann mit einem Erythema nodosum assoziiert sein (Kap. 18.1)

Sonderformen. Folgende Sonderformen sind möglich:

- **Löfgren-Syndrom:** rasche Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Fieber, Abge-

schlagenheit, Arthritis, Erythema nodosum, bililärer Lymphknotenschwellung.

- **Mikulicz-Syndrom:** Parotis- und Tränen- oder Speicheldrüschenschwellung.
- **Heerfordt-Syndrom:** Löfgren-Syndrom mit Iridozyklitis, Tränendrüschenebefall, bilateraler Parotisschwellung und ZNS-Erkrankung, z. B. einer akuten, sterilen Meningoenzephalitis.
- **Parinaud-Syndrom:** Konjunktivitis, papilläre Knötchen und Granulome der Tränendrüse.

■ Diagnostik

Eine Röntgenuntersuchung der Lunge sollte in jedem Verdachtsfall durchgeführt werden. Ferner sollten in Abhängigkeit vom klinischen Bild Lungenfunktionsuntersuchungen und eine bronchoalveoläre Lavage veranlasst werden. Hinzu kommt die Bestimmung des Angiotensin-converting-Enzyms. Ein erhöhter Kalziumspiegel wird bei Sarkoidose beobachtet und sollte daher kontrolliert werden. Eine Kooperation mit Internisten, Radiologen und Ophthalmologen wird empfohlen.

■ Histopathologie

In der Dermis finden sich gut abgrenzbare Knoten, wie „Kartoffeln im Sack“, aus aktivierten Makrophagen, hellen Epitheloidzellen und mehrkernigen Langerhans-Riesenzellen. Die nicht verkäsenden Granulome enthalten nur wenig T-Lymphozyten.

■ Differenzialdiagnose

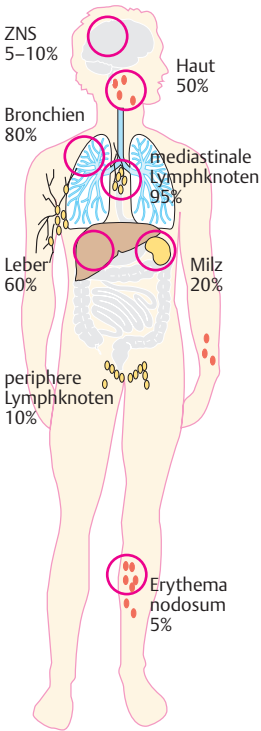
Sie ist tückisch, da Infektionen (Mykobakterien, Pilze) ähnliche Krankheiten hervorrufen und alle Organe erkranken können, so das Herz mit einer AV-Reizleitungsstörung, die Meningen oder das ZNS.

■ Verlauf und Therapie

Der Verlauf ist unvorhersagbar, bei > 50% der Patienten ist eine Spontanheilung möglich.

Glukokortikoide scheinen nur morbo statisch wirksam zu sein, sind aber bei starker Beeinträchtigung oder bedrohlichen Formen notwendig. Alternativ hilft Methotrexat. Mit anderen antientzündlichen Therapien besteht weniger Erfahrung; TNF-Antagonisten könnten neue Wege eröffnen.

Nichtinfektiöse granulomatöse Erkrankungen



Organbeteiligung



Makulopapulöse Sarkoidose



Plaquetyp der Sarkoidose



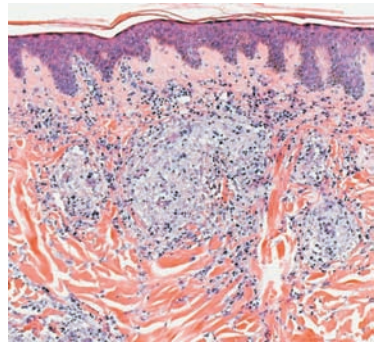
Lupus pernio



Narbensarkoidose



Anulär konfigurierte Sarkoidose



Nicht verkäsende Granulome mit nur wenig Lymphozyten

A. Sarkoidose

B. Granuloma anulare

Das Granuloma anulare (GA) ist eine relativ häufige, auf die Haut begrenzte, granulomatöse Krankheit. Die Pathogenese ist unbekannt.

■ Klinik

Lokal oder disseminiert entstehen wenige Millimeter große, erythematöse Papeln, die dazu neigen, bogen- oder ringförmig zu konfluieren und zentral eine flache, atrophisch wirkende Plaque umgeben. Sonderformen sind derbe, subkutane Knoten der Extremitäten, die Rheumaknoten ähneln, und das anuläre elastolytische Riesenzellgranulom um UV-degeneriertes Kollagen.

■ Histopathologie

Fokale Kollagendegeneration mit Muzinablagerung. In diese zentrale Degeneration wandern Histiozyten und Lymphozyten ein, die das klassische Granulom palisadenförmig umlagern und durchsetzen.

■ Differenzialdiagnose

Rheumaknoten, andere granulomatöse Erkrankungen.

■ Verlauf und Therapie

Meist selbstlimitierend nach Jahren. Immunsuppressive Therapien mittels Bad-PUVA, topischer Immunsuppression (okklusiv) oder systemisch mit Retinoiden oder Dimethyl-Fumarat.

C. Necrobiosis lipoidica

Die Necrobiosis lipoidica (NL) ist eine zur Atrophie führende granulomatöse Entzündung unbekannter Pathogenese; 10–20% der Patienten haben einen Diabetes mellitus.

■ Klinik

Die NL beginnt als gelblich erythematöse Pape mit Teleangiektasien. Sie breitet sich zu einer atrophischen, leicht verletzlichen Narbe aus, mit diskret erhabenem Randwall und Exulzationsgefahr. Meist tritt sie an den Schienbeinen auf, selten an UV-exponierter Haut.

■ Histopathologie

Von der oberen/mittleren Dermis reichen nekrobiotische Kollagenbezirke bis in das Fettgewebe. Sie sind von palisadenförmigen Histiozyten und Lymphozyten umgeben.

■ Differenzialdiagnose

Granuloma anulare, evtl. Morphea.

■ Verlauf und Therapie

Meist chronisch. Topische Glukokortikoide im entzündlichen Rand, Clofazimine.

D. Rheumaknoten

Granulomatöse Knoten der Haut bei rheumatoider Arthritis.

■ Klinik

Besonders ulnar und an Hand-/Fingerrücken finden sich subkutane, prallelastische Knoten, die ulzerieren können.

■ Histopathologie

Ähnlich dem tiefen GA; die Nekrobiose enthält mehr Fibrin und Immunglobulinablagerungen.

■ Differenzialdiagnose

Tiefes GA, besonders bei Jugendlichen.

■ Therapie

Abwartend. Bei Ulzeration Exzision einzelner Knoten oder intraläsionale Glukokortikoide.

E. Fremdkörpergranulom

Multiple Fremdkörper können eine zelluläre Abwehrreaktion in Form von Granulomen induzieren.

■ Pathogenese

Zelluläre Immunreaktion auf Fremddantigene.

■ Klinik

Mal derbe, mal mehr ödematöse, erythematöse Knötchen, Knoten und Plaques im Bereich von Verletzungen, die ulzerieren können.

■ Histopathologie

Es dominiert eine histiozytäre Antwort um Fremdkörpergewebe; alle granulomatösen Erkrankungen können imitiert werden. Fremdkörper oft positiv mit Polarisation.

■ Therapie

Lokal antientzündlich; wenn möglich, operative Entfernung der Fremdkörper.

Nichtinfektiöse granulomatöse Erkrankungen



Übersicht

B. Granuloma anulare



Multiple girlandenförmige erythematöse Papeln



Anuläre Plaques



Atrophische Narben mit Teleangiectasien

C. Necrobiosis lipoidica

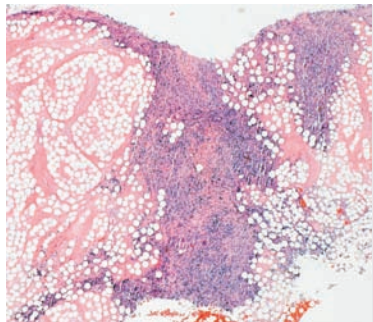


D. Rheumaknoten



Fremdkörpergranulome nach Filler-Unterspritzung

E. Fremdkörpergranulom



Sarkoide Granulome um multiple, dicht gepackte, runde und scharf begrenzte, optisch leere Fremdkörper einschüsse gleicher Größe und Form

18.1 Pannikulitis

Die häufigste Erkrankung des Fettgewebes ist die Pannikulitis. Über den endarteriellen Gefäßschenkel erreichen diverse Noxen, toxische Substanzen, Stoffwechselprodukte, Enzyme, Mikroben oder auch physikalische Traumen wie Kälte das empfindliche Fettgewebe und können so Entzündungen auslösen. Klinisch zeigen sich subkutane, erythematöse bis livid bräunliche, überwärmte, schmerzhafte Knoten. Prädilektionsstellen sind die Unterschenkel, bei Kälte auch die Oberschenkel.

■ Histopathologie

Die Entzündung kann unterschiedlich lokalisiert sein:

- Septal – hauptsächlich Befall der fibrösen Septen zwischen den Fettlobuli.
- Lobulär – Entzündungsschwerpunkt in den Fettlobuli.

Überlappungen beider Formen sind nicht selten. Pathogenetisch wichtige histologische Befunde sind:

- Vaskulitis mit Beteiligung tieferer Gefäße.
- Verseifung, Verflüssigung des Fettgewebes als Hinweis auf Pankreaserkrankung.
- Fremdkörperreaktion als Hinweis auf artefizielle Pannikulitis durch Injektion.

A. Klinische Typen

Erythema nodosum. Häufigste Pannikulitis mit äußerst schmerzhaften, lividen Knoten der Unterschenkel, streckseitig bei jungen Frauen. Auslöser sind Infektionen (meist Streptokokken, Tuberkulose, Chlamydien, Yersinien), Hormone (Kontrazeptiva) und Sarkoidose. Histologisch septale Pannikulitis. Nicht steroidale Antiphlogistika, selten Steroide intern. Bei Infekt Antibiose. Kompressionstherapie. Meist Spontanheilung.

Merke Ulzeriert nie; im Falle eines Ulkus andere Diagnose suchen. Ohne Infektnachweis Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, in Europa Sarkoidose, in USA Kokzidioidomykose suchen!

Nodularvaskulitis. Idiopathisch oder Tuberkulid als Erythema induratum Bazin. Parallelastische, anfangs schmerzhafte, subkutane Knoten an Unterschenkeln laterodorsal. Histologisch lobuläre Pannikulitis mit Vaskulitis. Chronischer Verlauf mit Reziden in der kalten Jahreszeit; selten Ulzeration. Antibiose bei Tuberkulosenachweis, Glukokortikosteroide wirken morboastatisch.

Metabolische Pannikulitis. α 1-Antitrypsinmangel, insbesondere bei Emphysem abklären.

Klinisch spontane Perforation oder bei Biopsie Absonderung ölgiger Flüssigkeit.

Merke Immer nach einer Pankreatitis oder einem Pankreastumor suchen.

Pannikulitis bei Bindegewebeerkrankungen.

Bei Lupus profundus (Kap. 17.5), bei systemischer Sklerose (Kap. 17.4), Dermatomyositis (Kap. 17.3) mit sekundärer Kalzinose und bei rheumatoider Arthritis.

Trauma. Physikalische Traumen, Kälte und Silikoninjektion.

Artefakte. Fettgewebeeinjektionen von Fremdkörpern (Urin, Stuhl, Medikamente).

Merke Nach Fremdkörpern in Biopsie suchen.

B. Lipotrophie und Lipodystrophie

Klinisch. Schwund des subkutanen Fettgewebes.

Lokalisiert. Nach Injektionen von Glukokortikosteroiden, Insulin, Druck oder idiopathisch (Lipotrophia semicircularis, anularis an Oberschenkeln, Knöcheln). Bei Morphea, Hemiatrophia faciei progressiva.

Generalisiert. Bei Kachexie jeglicher Genese, einschließlich Niereninsuffizienz und bei Insulinresistenz und Malignomen.

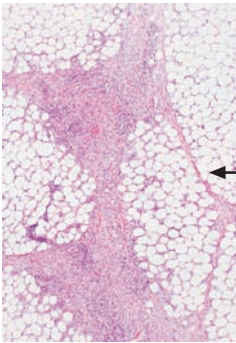
HIV. Fettverteilungsstörung mit Schwund im Gesicht, glutäal und an Extremitäten sowie Zunahme am Stamm unter HIV-Protease-Inhibitor-Therapie.

Neugeborene. Umschriebene Fettgewebenekrosen mit nachfolgendem Lipogranulom nach mechanischen Geburtstraumen. Schlechte Prognose bei Hyperkalzämie (Adiponecrosis subcutanea neonatorum).

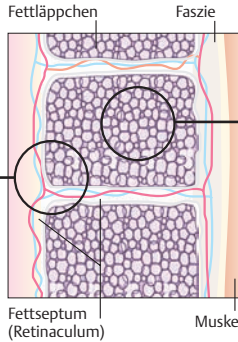
C. Zellulitis

Dellenförmige Unregelmäßigkeit des Hautreliefs an Oberschenkeln, Hüften und Gesäß jüngerer Frauen (Orangenhaut- oder Matratzenphänomen). Anlagebedingte, geschlechtsspezifische, umschriebene Adipositas mit Protrusion von dermalem Fettgewebe.

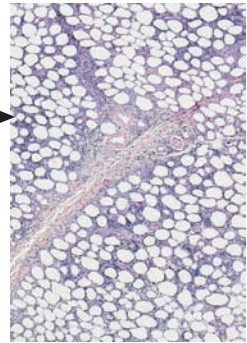
Pannikulitis



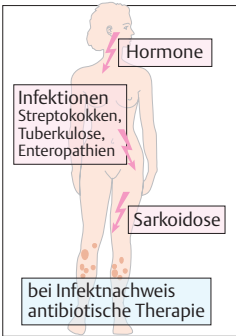
Septale Pannikulitis



Aufbau Fettgewebe (Schema)



Lobuläre Pannikulitis



Erythema nodosum



Erythema nodosum mit kontusiformen Knoten



Nodularvaskulitis



Lupus-Pannikulitis



Lipodystrophie bei HIV/AIDS

A. Klinische Typen

B. Lipoatrophie und Lipodystrophie

19.1 Kollagen- und Elastinstörungen

Membranen, Zell-Zell-Interaktionen und die interzelluläre Grundsubstanz werden von Fibroblasten und Epithelien gebildet. Störungen in der Synthese von Faserproteinen, Proteoglykanen oder Glykoproteinen (Kap. 2.3) können zu einer Reihe teils seltener Erkrankungen führen, denen Defekte der Bindegewebe-Produktion zugrunde liegen.

A. Ehlers-Danlos-Syndrom

Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) umfasst eine Gruppe von 6 heterogenen Erkrankungen, denen Hyperelastizität, erhöhte Verletzlichkeit der Haut, Hyperflexibilität der Gelenke und manchmal auch kardiovaskuläre Defekte gemeinsam sind. Zugrunde liegen verschiedene Störungen bei der Fibrillenbildung der Kollagene; sie werden durch *Major*- und *Minor*-Symptome beschrieben.

Klassischer Typ. Autosomal-dominant, Mutationen: Kollagen V, Kollagen I, Tenascin. *Major*: Haut mit Hyperelastizität und atrophen Narben (molluskoide Pseudotumoren), Gelenke mit Hypermobilität. *Minor*: Sugillationen, Striae distensae, Hiatushernie, Analprolaps, Zervixinsuffizienz. Subluxationen, später Arthrose der Gelenke. Systemisch: Mitralklappenprolaps und Skoliose. Fähigkeit, mit der Zunge die Nase zu berühren (Gorlin-Zeichen).

Hypermobiler Typ. Autosomal-dominant. *Major*: Hypermobilität der Gelenke, Hyperelastizität, aber geringer ausgeprägt.

Vaskulärer Typ. Autosomal-dominant. Mutation: Kollagen III. *Major*: Dünne, durchscheinender Haut, starke Hämatomneigung aufgrund Gefäßbrüchigkeit. Atrophie des subkutanen Gesichtsfettes mit Vogelgesicht. Gefahr von Arterien-, Darm-, Uterusruptur. *Minor*: Hypermobilität der kleinen Gelenke; Hautelastizität nahe normal.

Kyphoskoliotischer Typ. Autosomal-rezessiv. Mutation: Kollagen I. *Major*: Generalisierte Hypermobilität, muskuläre Hypotonie bei Geburt und progressive Skoliose, Fragilität der Skleren, Bulbusruptur. *Minor*: Marfanoider Hochwuchs, Hautfragilität.

Arthralgischer Typ. Autosomal-dominant. Mutation: Lysylhydroxylase. *Major*: Schwere generalisierte Hypermobilität der Gelenke. Wiederholt Subluxationen.

Dermatoparaktischer Typ. Autosomal-rezessiv. Mutation: N-terminale Prokollagen-I-Peptidase. *Major*: Ausgeprägte Hautfragilität und Cutis laxa.

B. Marfan-Syndrom

Autosomal-dominant mit einer Inzidenz von 1 : 5000. Mutation im Fibrillin-1-Gen führen an Augen zu Linsenektopie und Myopie, am Skelett zu Großwuchs mit langen, schlanken Fingern (Arachnodaktylie) und zur Gefahr der Ruptur oder Dissektion der Aorta ascendens. An der Haut verstärkt Striae distensae und Elastosis perforans serpiginosa.

C. Cutis laxa

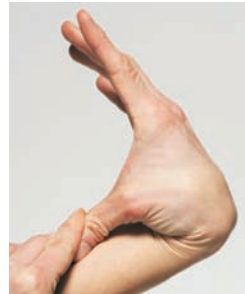
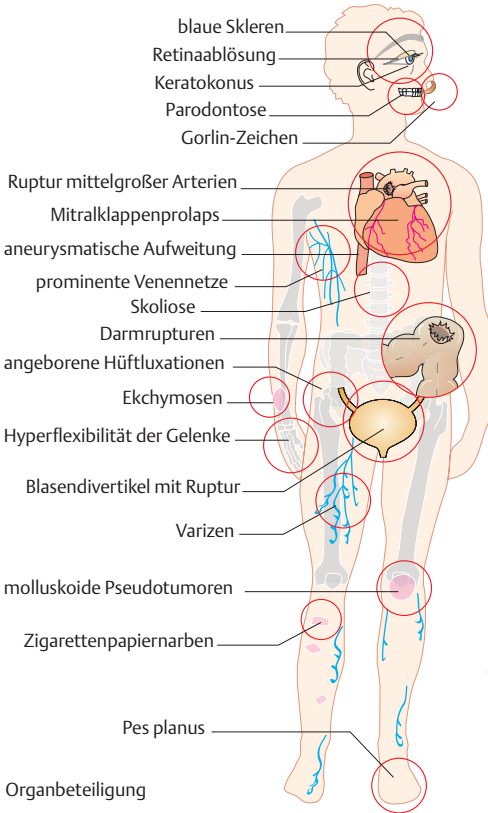
Heterogene Gruppe hereditärer Erkrankungen, die den Elastin-Metabolismus beeinflussen.

Klinik. Schlaffe unelastische Haut, die sackartig besonders vom Gesicht herabhängt. Patienten erscheinen vorgealtert. Bei den autosomal-rezessiven Formen zusätzlich Emphysem, Cor pulmonale, Pulmonalarterienstenosen und Divertikel. Erworbene Formen der Cutis laxa im Rahmen entzündlicher Dermatosen.

D. Pseudoxanthoma elasticum

Der Erbmodus ist autosomal-rezessiv (90%), am häufigsten sind Spontanmutationen in einem ABC-Transporterprotein (*abcc6*-Gen; hauptsächlich in Leber und Niere exprimiert). Pathogenetisch von Bedeutung sind die Fragmentierung und Kalzifizierung des elastischen Bindegewebes.

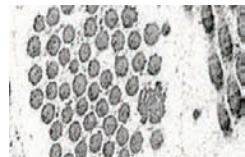
Klinik. Am Halsansatz und im Bereich der großen Beugen kommt es um die Pubertät zu gelblich-weißlichen, weichen Papeln, die anular konfluieren und verkrusten können. Das vaskuläre System leidet primär unter der Kalzifizierung der Elastica interna und der Media und deren Konsequenzen, bereits im 3. Lebensjahrzehnt. Am Auge bräunliche, verzweigte Streifen durch Defekte der Bruch-Membran, „angioid streaks“. Visusveränderungen bei 60–70% der Patienten in der 3.–4. Lebensdekade. Seltener gastrointestinale Blutungen. Erworbene Formen können durch Kaliumsalze (Salpetersäure) und Penizillamin (bei Behandlung des Morbus Wilson) entstehen und betreffen nur die Haut. Bei fehlender Therapie steht die Prophylaxe, insbesondere der Arteriosklerose, im Vordergrund (Rauchen, Übergewicht).

Kollagen- und Elastinstörungen


Hyperflexibilität



Genu recurvatum


Kaliberschwankungen der
kollagenen Fasern

Molluskoide Pseudotumoren
A. Ehlers-Danlos-Syndrom

Gelblich konfluierende Papeln
D. Pseudoxanthoma elasticum

A. Verteilung

Angeborene epidermale Entwicklungsstörungen können sich diffus (Ichthyosen), als Mosaik (epidermaler Nävus) oder lokalisiert (epidermolytische Akanthom, palmoplantare Ichthyosen) manifestieren. Mildere Ichthyoseformen können bei schweren Krankheiten sekundär erworben werden.

B. Ichthyosen

Heterogene Erkrankungsgruppe, die zur Verdickung der Epidermis, Diffusionsstörungen und ausgeprägter Schuppung führt. Folgende grobe Unterteilung ist möglich:

- Störungen der Keratine (*Keratinozyten*) oder Interzellulärsubstanz (*Lipide*, Filaggrine).
- Exklusive Erkrankung der Haut oder Beteiligung anderer Organe.

Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris. Einzige häufige Ichthyose mit einer Inzidenz von 1 : 300. Ein Filaggrindefekt führt zur Retentionshyperkeratose. Manifestation im ersten Lebensjahr mit symmetrischer, feinlamellär diffuser Schuppung bei Aussparung der Beugen. Oft assoziiert mit atopischem Ekzem.

X-chromosomal-rezessive Ichthyosis vulgaris mit Steroidsulfatase-mangel. Retentionshyperkeratose männlicher Patienten mit diffus verteilten, fest haftenden, dunklen Schuppen. Aussparung der Beugen. Kryptorchismus bei 20%, Hornhauttrübungen bei 50% der Patienten. Bei Überträgerinnen verzögerte Geburt wegen langsamer Muttermundöffnung.

Autosomal-rezessive lamelläre Ichthyose. Sie umfasst mehrere Krankheiten durch Mutation von Transglutaminase-, Lipoxigenase und anderen Genen. Bei Geburt Erythrodermie und eingehüllt in eine straffe Membran, Kollodiumbaby, Ektropion, dystrophe Nägel und Hitzeintoleranz. Miterkrankung von Beugen, Gesicht und Kapillitium.

Harlequin-Ichthyose. Schwerste Verhornungsstörung mit dicken Hornplatten, tiefen Rhagaden und Ektropion. Oft intrauteriner Fruchttod, hohe frühkindliche Letalität.

Autosomal-dominante kongenital bullöse ichthyosiforme Erythrodermie. Bei Geburt generalisiertes Erythem mit Blasen und Erosionen (Sepsisgefahr). Mit zunehmendem Alter verruiziforme Hyperkeratosen, insbesondere im Beugenbereich, Minderwuchs. Ausgeprägter bei Keratin-1- als bei Keratin-10-Mutation. Histologisch granuläre Degeneration mit intraepidermalen Vakuolen (epidermolytische Ichthyose).

■ Therapie

Nur symptomatisch möglich. Topisch: Keratolyse mit 5–10%iger Milchsäure oder Harnstoff in Cremes oder Salben. Systemisch: Retinoide.

C. Palmoplantare Keratosen

Unterschiedliche Keratosen der Handflächen und Fußsohlen durch Keratinmutationen.

Keratosis palmoplantis diffusa Vörner. Häufigste Variante, Keratin-1–9-Mutationen. Flächige, wachartige, scharf begrenzte Keratose mit entzündlichem Rand. Nageldystrophie. Histologisch epidermolytische Hyperkeratose. **Keratosis palmoplantis diffusa transgrediens et progrediens Greither.** Im ersten Lebensjahrzehnt beginnend, langsam progrediente Palmoplantarkeratose mit scharf begrenztem, entzündlichem Rand, punktförmigen Grübchen (Pits) und Hyperhidrose. Von palmoplantar auf Hand-, Fußrücken, Ellenbogen, Knie, Knöchel und Ferse übergreifend (Transgredienz).

Keratosis palmoplantis transgrediens et progrediens Mijet (Mal de Meleda). Mutation eines Glykoproteinrezeptors. In den ersten Monaten auftretendes Erythem, überlagert von einer gelblich-weißen Keratose mit Transgredienz, Hyperhidrose, Nageldystrophie, Brachyphalangie. Selten Erytheme perioral und perinasal.

Pachyonychia congenita. Palmoplantare Hyperkeratosen, bei denen verdickte Nägel dominieren. Weitere, follikuläre bis plaqueförmige Hyperkeratosen an Knien und Ellenbogen. Keratin-6- und Keratin-16-Mutationen sind zusätzlich mit oralen Leukoplakien (Typ 1) assoziiert; Typ 2: Keratin-17-Mutation mit konnatalen Zähnen und multiplen Zysten postpubertär.

Howel-Evans-Syndrom. Frühe Manifestation einer Palmoplantarkeratose und Leukokeratose mit fast 100%igem Risiko eines Ösophaguskarzinoms.

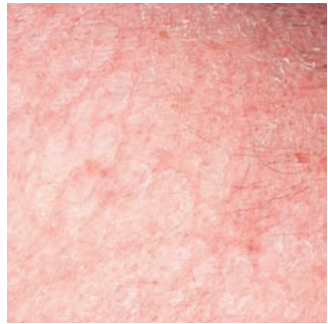
■ Therapie

Symptomatisch wie bei Ichthyosen.

Verhornungsstörungen



Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris



mit Eczema craquelé



Kongenital bullöse ichthyosiforme Erythrodermie

B. Ichthyosen

Keratosis palmoplantis papulosa



Keratosis palmoplantis striata

C. Palmoplantare Keratosen

D. Dyskeratotisch-akantholytische Dermatosen

Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey sind relativ häufige Genodermatosen mit Keratinisierungsstörungen und Adhäsionsverlust der Keratinozyten (Akantholyse) durch Defekte der Kalziumionenpumpen.

■ Dyskeratosis follicularis Darier

Autosomal-dominante Mutation des ATP2A2-Gens, kodierend für eine Kalziumpumpe. Häufigkeit 1 : 30 000.

Klinik. Oft juckende, dicht stehende, braune, follikuläre Knötchen großflächig in den seborrhoischen Arealen. Verruziforme Knötchen an den Handrücken (Acrokeratosis verruciformis Hopf), Nageldystrophien, Pits, pflastersteinartige Papeln der Mundschleimhaut. Verschlechterung durch Wärme und UV-Strahlung, Neigung zu Sekundärinfektion mit HSV und Bakterien.

Histopathologie. Dyskeratose (eosinophile Zellen im Stratum spinosum: „corps ronds“; im Stratum granulosum: „grains“), Akantholyse.

■ Morbus Hailey-Hailey

Autosomal-dominante Mutation im Kalziumtransportgen ATP2C1. Häufigkeit 1 : 20 000–30 000.

Klinik. Bevorzugt in den Intertrigines, Kommen und Gehen von superinfizierten Mazerationen, Erosionen und Fissuren. Aggravation bei Wärme und Okklusion und bei Superinfektion durch HSV und Candida.

Histopathologie. Ausgeprägte Akantholyse (einstürzende Ziegelmauer) mit Einzelzell-Dyskeratosen. Die mit Pemphigus (Kap. 14.11) assoziierte Akantholyse erklärt den alten Namen Pemphigus chronicus benignus familiaris aus der histologischen Ähnlichkeit.

Therapie. Beide Genodermatosen bessern sich unter systemischer Gabe von Retinoiden niedrig dosiert und topischen Antiseptika. Gezielte Behandlung der Sekundärinfektionen.

Langfristige Remissionen des Morbus Hailey-Hailey durch großflächige Dermabrasio.

■ Morbus Grover

Klinik. Unerträglicher Juckreiz, stammbetont bei älteren, hellhäutigen Männern mit kleinen, manchmal keratotischen Papeln; Sebstase.

Histopathologie. Histologisch unterschiedliche Typen (Pemphigus, Morbus Darier, Morbus Hailey-Hailey, spongiotisch-akantholytischer Typ).

Therapie und Verlauf. Gewöhnlich selbstlimitierend, oft nach Jahren. Guter Erfolg mit Bad-PUVA-Therapie.

E. Follikuläre Keratosen

■ Keratosis pilaris

Ab der Pubertät extrem häufig.

Klinik. Spitzkegelige, follikuläre Keratosen, besonders an Oberarmen und Oberschenkeln (wie Reibeisen), ohne Juckreiz. Assoziation mit atopischen Ekzem, Ichthyosis vulgaris.

Therapie. Keratolytische Externa.

■ Verwandte Erkrankungen

Ulerythema ophryogenes. Feine follikuläre Papeln an lateralen Augenbrauen und Wangen; Atrophie bis zum Verlust der lateralen Brauen.

Keratosis follicularis spinulosa decalvans. Angeborene, vernarbende follikuläre Keratose mit Alopezie und Augenbeteiligung (Lichtempfindlichkeit, Hornhauttrübungen).

F. Porokeratosen

Klinik. Atrophie mit randständiger Lamelle.

Histopathologie. Schlotförmige Parakeratose.

■ Porokeratosis Mibelli

Autosomal-dominant, auch sporadisch. Oft distal initial keratotische Papeln mit Übergang in flächige Atrophien, begrenzt von einer Lamelle.

■ Porokeratosis superficialis disseminata actinica

An lichtexponierter Haut 0,5–1 cm große, von einer Lamelle begrenzte Atrophien mit entzündlichem Erythem, UV-Provokation.

■ Porokeratosis palmoplantaris et disseminata

Autosomal-dominant mit keratotischen Papeln an Handinnenflächen und Fußsohlen. Später auch an nicht lichtexponierter Haut.

G. Erythrokeratodermien

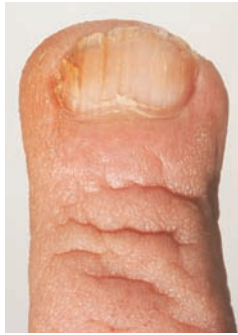
■ Erythrokeratoderma figurata variabilis Mendes da Costa

Autosomal-dominante Mutationen in Konnexinen, die für Gap Junctions, zellverbindende Kanäle, wichtig sind. Ab früher Kindheit distal betonte, migrierende Erytheme, stationäre Hyperkeratosen.

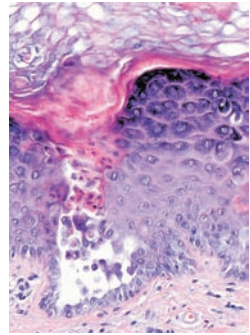
Verhornungsstörungen



Morbus Darier



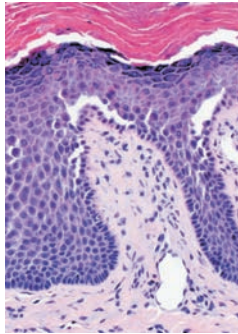
Morbus Darier



Histologie Morbus Darier



Morbus Hailey-Hailey



Histologie
Morbus Hailey-Hailey



Morbus Grover

D. Dyskeratotisch-akantholytische Dermatosen



Keratosis pilaris

E. Follikuläre Keratosen



Porokeratosis Mibelli

F. Porokeratosen



Porokeratosis superficialis
disseminata actinica

20.2 Mosaikerkrankungen

A. Mosaizismus

Definition. Mosaik beschreibt einen Organismus der aus genetisch verschiedenen Zellen besteht, die aber aus einer homogenen Zygote entsprungen sind. Im Gegensatz spricht man von Chimärismus bei Individuen aus genetisch unterschiedlichen Zellpopulationen.

Pathogenese. Ein Mosaik kann jedes Organ betreffen, ist aber an der Haut besonders leicht zu erkennen. Kommt es im Entwicklungsstadium der Morula (8–32 Zellen) zur Mutation einer Zelle, führt dies zu einem somatischen Mosaik. Ist ein wichtiges Gen für die Differenzierung der Haut betroffen, folgt das kutane Mosaik den Blaschko-Linien. Diese beschreiben den Ausbreitungsweg von Zellen während der Embryogenese im Rahmen der Entwicklung eines Menschen aus der embryonalen Morula. Ein gutes Beispiel dafür sind epidermale Nävi (Kap.20.3).

B. Epigenetische Mosaik

Definition. Alle Frauen sind aufgrund der Lyon-Hypothese epigenetische Mosaik, da es statistisch in jeder 2. Zelle zu einer zufälligen Inaktivierung eines X-Chromosoms kommt. Aufgrund des Mosaiks sind bei der Frau eine Reihe von Mutationen mit dem Leben vereinbar, die beim Mann letal verlaufen.

Klinik. Einige Genodermatosen kommen hauptsächlich bei Frauen vor. Beim Mann zeigen sie entweder lineare Ausprägung der Läsionen oder andere Mosaik-Zeichen. Eine wirkungsvolle Therapie besteht nicht.

■ Incontinentia pigmenti

Mutation des NFkB-essential-Modulator-Gens (NEMO), ein Inhibitor der TNF-induzierten Apoptose.

Klinik. 4 Stadien werden unterschieden:

- Bläschen in linearer Anordnung,
- verruköse Papeln auch subungual,
- postinflammatorische Hyperpigmentierung,
- atrophische Narben, speziell an den Beinen. Häufig Blut- und Gewebeeosinophilie. Assoziiert Zahn-, Augen und ZNS-Defekte.

■ Fokale dermale Hypoplasie

Mutationen im PORCN-Gen, das die Funktion von Signalmolekülen und damit praktisch alle Bereiche der Embryonalentwicklung kontrolliert.

Klinik. Systematisierte, streifenförmige, kutane, braunrote Aplasien. Bei Teleangiektasien

poikilodermatisches Bild. Hernienartige Vorwölbung des Fettgewebes, periorifizielle Angiofibrome.

Histopathologie. Fast vollständiges Fehlen der Dermis. Assoziiert Skelett-, Zahn- und Augen-anomalien.

C. Genomische Mosaik

■ Letale Mutationen

Einige Mutationen sind obligat letal. Ein Überleben ist nur im Mosaikstatus möglich. Beispiele dafür sind:

- *Hypomelanosis of Ito*: Hypopigmentierung entlang der Blaschko-Linien. Assoziation mit unterschiedlichen Fehlbildungen von Knochen, Haaren, Zähnen und des ZNS möglich.
- *McCune-Albright-Syndrom*: Große Café-au-lait-Flecken, endokrine und skelettale Defekte, mit Pubertas praecox. Aktivierende Mutation im GNAS1-Gen, welches für die α -Untereinheit eines G-Proteins kodiert. Dadurch wird die Funktion von cAMP reguliert.

■ Nichtletale Mutationen

Happle beschrieb 2 segmentale Mosaikmuster, die bei autosomal-dominante Erkrankungen auftreten können, so z.B. der Neurofibromatose:

- Typ I: segmentale Neurofibrome.
- Typ II: diffuse Neurofibromatose mit segmentaler Verstärkung der Symptome.

D. Erworbene Hautkrankheiten im Verlauf der Blaschko-Linien

Verschiedene erworbene Erkrankungen können linear den Blaschko-Linien folgen. Ein Umweltfaktor (Infektion, Trauma) führt dabei zur Aktivierung des vormals unsichtbaren Mosaiks.

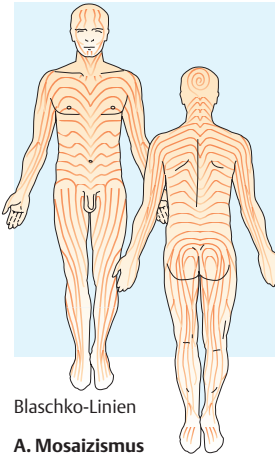
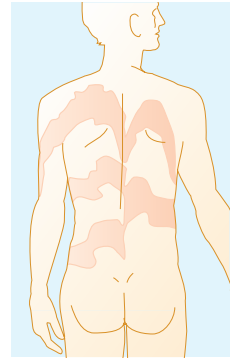
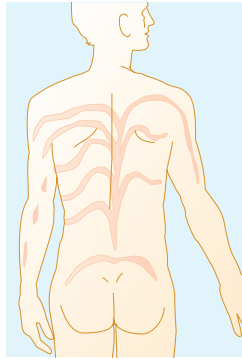
■ Lichen striatus

Meist bei Kindern lineare lichenoid Papeln mit Spontanheilung.

Differenzialdiagnose. Epidermaler Nävus, Lichen ruber planus, „inflammatory linear verrucous epidermal nevus“ (ILVEN).

■ Weitere erworbene Hautkrankheiten

Lineare Psoriasis, linearer Lichen ruber planus, Atrophodermia linearis (Moulin), lineare Porokeratose sind mögliche Mosaikbeispiele.

Mosaikerkrankungen**A. Mosaizismus**

Fokale dermale Hypoplasie

B. Epigenetische Mosaik**C. Genomische Mosaik**

D. Erworbene Hautkrankheiten im Verlauf der Blaschko-Linien

20.3 Epidermale Nävi

A. Epidermale Nävi

Epidermale Nävi gelten als Prototyp eines kutanen Mosaiks. Eine Mutation im frühen Embryonalstadium führt in einem umschriebenen Areal zu einer nävoiden Fehlbildung. Der Überbegriff „epidermaler Nävus“ ist weithin akzeptiert, obwohl auch viele andere Hautstrukturen betroffen sein können. Unterschiedliche Klassifikationen von epidermalen Nävi werden gebraucht:

- Epidermale Nävi im eigentlichen Sinn mit nur rein epidermalen Veränderungen gegenüber organoiden Nävi mit auch dermaler oder adnexaler Beteiligung.
- Harte oder verruköse Nävi versus weiche oder papillomatöse Nävi.
- Histologische Veränderungen: Muster wie bei epidermolytischer Hyperkeratose, Morbus Darier oder Morbus Hailey-Hailey werden gefunden.

B. Sonderformen

Manche epidermale Nävi sind klinisch identifizierbar.

■ Naevus sebaceus

Klinik. Kahle Stelle bei Geburt, oft am Kapillitium. Hyperkeratotisches Wachstum in der Pubertät.

Histopathologie. In der Kindheit papillomatöse, epidermale Hyperplasie ohne Vermehrung der Talgdrüsen. Im Verlauf organoide Vermehrung von Talg- und Schweißdrüsen sowie epidermale Proliferation. Komplizierend können sich Adnextumore, ganz selten auch Basalzellkarzinome entwickeln.

Therapie. Aus kosmetischen und funktionellen Gründen Exzision. Geringes Risiko der Entwicklung eines Basalzellkarzinoms.

■ Becker-Nävus

Klinik. Anfangs Hyperpigmentierung, typischerweise an der Schulter. In der Pubertät Wachstum von Haaren (Kap.24.2). Oft Gänsehaut, da Vermehrung von muskulären Faserbündeln (M. arrector pili). Beziehung zum glatten Muskelhamartom.

Histopathologie. Basale Hyperpigmentierung mit Vermehrung von Haarfollikeln und glatter Muskulatur. Der Becker-Nävus wird oft für einen melanozytären Nävus gehalten, es kommt aber nicht zu einer Proliferation von Melanozyten.

Therapie. Therapie nicht notwendig, bei Bedarf Epilation und Depigmentierung mit dem Laser. Oft ist der Becker-Nävus für eine Exzision zu groß.

■ Weitere Nävi

- *Naevus comedonicus*: erweiterte Haarfollikel mit Hornpföpfen ähnlich den Komedonen bei Akne.
- *ILVEN*: entzündlicher oder dauerhaft irritierter Nävus.
- *Munro-Nävus*: streifenförmiger epidermaler Nävus aus Akneläsionen aufgrund einer Mutation des „fibroblast growth factors“.
- Ekkriener, apokriner und Haarfollikelnävus mit Vermehrung der entsprechenden Adnexstrukturen.

C. Epidermalnävussyndrome

Verschiedene epidermale Nävi können mit unterschiedlichen Veränderungen assoziiert sein:

- *Becker-Nävus-Syndrom*: Skelettveränderungen, ipsilaterale Brusthypoplasie.
- *CHILD-Syndrom* („congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects“): X-chromosomale Vererbung mit Letalität für männliche Embryonen. Psoriasis-artige, aber persistierende, nicht die Mittellinie überschreitende Plaques.
- *Schimmelpenning-Syndrom*: Naevus sebaceus in den Blaschko-Linien, Lipodermoid der Bindehaut, Epilepsie.
- *Proteus-Syndrom*: weicher epidermaler Nävus in den Blaschko-Linien, zerebriformer Bindegewebenävus plantar, dysproportionierter Riesenwuchs mit Makrodaktylie oder asymmetrischer Makrozephalie.

D. Einzelne Läsionen

Gelegentlich offenbart sich eine banale Papel histologisch als epidermolytische Hyperkeratose, Morbus Darier oder Morbus Hailey-Hailey. Ursächlich ist eine späte, nur einen einzelnen Zellklon betreffende Mutation.

Epidermale Nävi



Epidermaler Nävus



Epidermaler Nävus

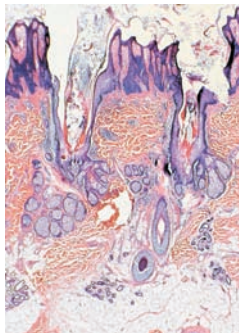


Verruköser epidermaler Nävus

A. Epidermale Nävi



Naevus sebaceus



Histologie Naevus sebaceus



ILVEN

B. Sonderformen



Proteus-Syndrom



C. Epidermalnävussyndrome

A. Verruca seborrhoeica, seborrhoische Warze oder Keratose

■ Epidemiologie

Ein häufiger und gutartiger Tumor, der mit zunehmendem Alter bei fast jedem Menschen auftritt.

■ Pathogenese

Manche Verrucae seborrhoeicae sind klonalen Ursprungs. Mutationen des Fibroblast Growth Factor (FGF) wurden gefunden.

■ Klinik

Verrucae seborrhoeicae können überall auftreten, Prädispositionsstellen sind die UV-exponierten Areale des Gesichts und Rumpfs; deutliche Zunahme im Alter. Sie beginnen als scharf begrenzte, rundlich-ovale, hautfarbene oder rötlich hellbraune Flecken, die sich langsam vergrößern, erhabener werden und stärker pigmentieren. Sie sitzen meist breitbasig auf und wirken oft wie aufgeklebt; charakteristisch sind die stumpfe, gepunte, papillomatös zerklüftete Oberfläche und der braunschwarzgraue Farbton. Differenzialdiagnostisch wichtig sind die durch Retention von Hornmassen entstehenden Hornpröpfe. Subjektiv besteht manchmal Juckreiz.

Klinische Sonderformen:

- **Melanoakanthom**: sehr stark und dunkel pigmentierte Verruca seborrhoeica.
- **Stukkokeratose**: meist an den Beinen lokalisierte, hyperkeratotische, unpigmentierte Variante, erscheint weißlich.
- **Eruptive Verrucae seborrhoeicae**, „**Leser-Trélat-Syndrom**“: plötzlich auftretende Aussaat von juckenden Verrucae seborrhoeicae vorwiegend am Stamm, obligate Paraneoplasie, insbesondere Adenokarzinome → Tumorsuche!

■ Histopathologie

Exophytische papillomatöse Proliferation v.a. basaloider Keratinozyten ohne Entartungszeichen, mit Akanthose und Orthohyperkeratose, von der gesunden Haut steilschulterig abgesetzt. Innerhalb der basaloiden Formationen oft verwirbelte Strukturen Pseudohornzysten und Hornperlen, basal und suprabasal oft stärkere Melaninpigmentierung.

■ Differenzialdiagnose

Das Hauptproblem ist die mögliche Ähnlichkeit zum malignen Melanom. Weitere Diffe-

renzialdiagnosen: Nävuszellnävus, pigmentiertes Basaliom. Im Zweifel helfen Dermatoskopie oder Exzision mit histologischer Beurteilung (Kap. 12.1).

■ Therapie

Prinzipiell nicht erforderlich, falls erwünscht Kürette mit Ringkürette oder scharfem Löffel und Histologie.

B. Acanthosis nigricans

Bei der Acanthosis nigricans handelt es sich um samtarartige verruköse Plaques in den großen Beugen, die aus hunderten von winzigen seborrhoischen Keratosen bestehen. Die Acanthosis nigricans scheint durch Störungen in der Signalübertragung durch den Insulin-like Growth Factor (IGF) hervorgerufen zu werden. Die Signalstörungen sind assoziiert mit Adipositas (häufig), Diabetes mit Insulinresistenz und Fettleibigkeit und, bei akutem Auftreten bei dünnen Erwachsenen, mit internen Malignomen (Kap. 27.9).

C. Papillomatosis confluens et reticularis (Gougerot-Carteaud)

Diese Verhornungsstörung entspricht einer Reaktion, meist auf *Malassezia* spp. Sehr flache, feinlamellär schuppige, verruziforme Papeln konfluieren netzförmig, meist am oberen Rumpf, intermamär, prästernal und am Nacken, meist bei jungen Menschen. Ästhetisch störend. Histopathologisch wie flache Verruca seborrhoeica.

■ Therapie

Makrolide oder Tetrazykline über 4 Wochen, bei Nachweis von *Malassezia* spp. systemisch Azol-Antimykotika.

D. Klarzellakanthom

Seltener, ab dem 50. Lebensjahr meist an den Beinen langsam wachsender, erythematöser, kuppelförmiger Knoten, bis 20 mm groß, mit typisch kolleretteartigem, schuppigem Randsaum und verkrusteter Oberfläche. Histologisch intraepidermal große, blasse Zellen mit viel Glykogen (→ PAS-Färbung!).

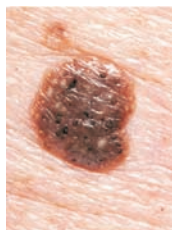
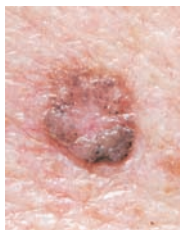
■ Therapie

Exzision.

Benigne epidermale Tumoren



Multiple
Verrucae seborrhoicae



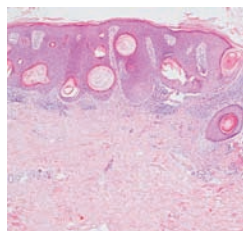
Unterschiedliche Ausprägungen einer
Verruca seborrhoica



Melanoakanthom



Flache Verruca seborrhoica



Histologie einer
Verruca seborrhoica

A. Verruca seborrhoica



B. Acanthosis nigricans der Axilla

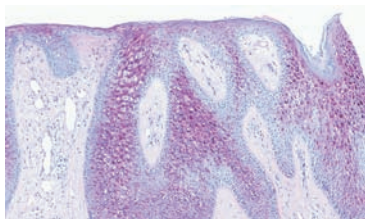


C. Papillomatosis confluens et reticularis



Klarzellakanthom an der Mamille (Pfeil)

D. Klarzellakanthom



Glykogen in der PAS-Färbung

A. Zysten

Zysten sind geschlossene, meist flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, die von einem Epithel ausgekleidet werden. Pseudozysten haben dagegen keine Epithelauskleidung.

Epidermale Zyste. Häufigste Zyste. Klinisch sich aus dem Haarfollikel entwickelnder Knoten von gummiartiger Konsistenz mit zentralem Porus. Manifestation oft nach Entzündung aufgrund Rupturation der Keratin enthaltenen Zyste. Durch eine kleine Exzision kann der Zystensack einfach herausgeschält werden.

Trichilemmalzyste. Gewöhnlich am Kapillitium, oft multiple Knoten. Bei größeren Zysten ist die darüberliegende Haut druckatrophisch und haarlos; Sonderform: proliferierende Trichilemmalzysten.

Steatokystom. Gelbliche, prallelastische, meist multiple Knoten im Brustbereich. Die Zystenwand enthält multiple Talgdrüsen. Im Lumen Talgmaterial und Haare. Bei multiplen Haaren Vellushaarzyste. Einzelne Läsionen können exzidiert werden. Zeitweises Ansprechen auf Retinoide wurde beschrieben.

Hydrokystom. Zystischer, häufig periorbital lokalisierter Tumor ekriner oder apokriner Differenzierung. Die Abgrenzung der pigmentierten Variante zu einem zystischen Basalzellkarzinom kann schwierig sein.

Mukoide Dorsalzyste. Meist an der Dorsalseite der Finger- und Zehenendglieder lokalisierte, mit muzinösem Material gefüllte 5–10 mm große Pseudozyste. Eventuell Ausstülpung der Synovia. Bei Inzision Entleerung von gallertartigem Sekret. Vollständige Exzision zur Therapie einer Nageldystrophie sinnvoll.

B. Adnextumoren

Gruppe meist benignen, schwer differenzierbarer Tumoren mit Adnexmerkmalen. Manchmal überlappende Merkmale. Klinisch meist als rotbraune Papeln und Knoten oft am Hals und Nacken. Selten spezifische Merkmale. Exzision bei solitärem Auftreten.

Haarfollikeltumoren. Am häufigsten epidermale und trichilemmale Zysten.

- **Pilomatrixom:** zweithäufigster Tumor im Kindesalter. Zystischer Tumor, manchmal mit Kalkeinlagerungen. Zahlreiche Pilomatrixome bei myotoner Dystrophie.
- **Trichoblastom:** Tumor rudimentärer Haarfollikel und -papillen.

Ekkrine Tumoren:

- **Porom:** gewöhnlich am Kapillitium oder an den Füßen. Porome sind gut vaskularisiert und werden daher oft als Hämangiom fehl-diagnostiziert. Histologie: Proliferation von Schweißdrüsenausführungsgängen. Rein epidermale Porome werden Hidroacanthoma simplex genannt. Ist der Tumor nur dermal ausgeprägt, so spricht man von einem dermalen Gangtumor.

Apokrine Tumoren:

- **Hidradenoma papilliferum:** derber Knoten im Genitalbereich aus trabekulär verzweigten Papillen und Plasmazellen.
- **Mischtumor der Haut:** derber Knoten. Histologisch unterschiedlich differenzierte epitheliale Strukturen mit mesenchymaler Komponente im Sinne einer chondroiden Differenzierung.
- **Spiradenom:** dermal, druckempfindlicher Knoten aus kleinen, chromatindichten und größeren, sekretorischen Klarzellen.
- **Syringom:** multiple, hautfarbene Knötchen, oft periorbital; selten disseminiert mit exanthematischen Auftreten als bräunlich rote Papeln. Histologisch verdrehte Gangstrukturen, die an Kaulquappen erinnern.
- **Syringocystadenoma papilliferum:** häufig am Kapillitium, oft in einem Naevus sebaceus. Bräunlich-verruköser, zystisch gekammerter Tumor.
- **Zylindrom:** gewöhnlich am Kapillitium. Als Turbantumor beschrieben, wenn multiples Auftreten. Multiples Auftreten zusammen mit Trichoepitheliom wird als Brooke-Spiegler-Syndrom bezeichnet.

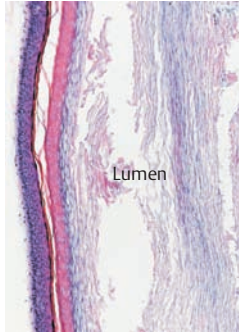
Talgdrüsentumoren:

- **Talgdrüsenhyperplasie:** umschriebene Anhäufung gelblicher Talgdrüsenläppchen um eine zentrale Pore; im höheren Alter auf UV-geschädigter Haut sehr häufig.
- **Talgdrüsentumoren:** wenn multipel und schwer klassifizierbar, an Muir-Torre-Syndrom (Kap. 30.3) denken. Assoziation mit inneren malignen Neoplasien.

Zysten und Adnextumoren



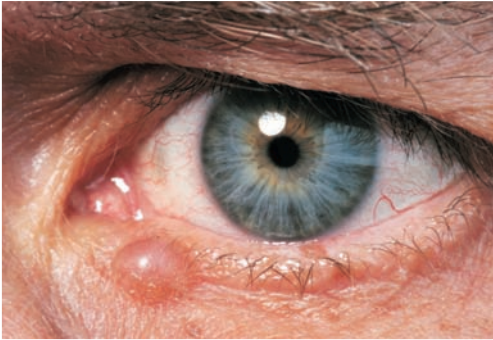
Epidermale Zyste



Aufbau der Zystenwand



Trichilemmalzyste



Hydrokystom



Mukoide Dorsalzyste

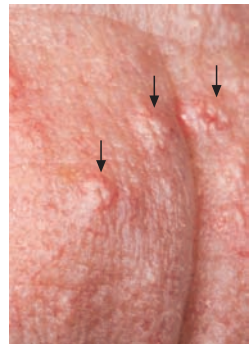
A. Zysten



Pilomatrixome



Syringome (Pfeile)



Talgdrüsenhyperplasien (Pfeile)

B. Adnextumoren

21.3 Maligne Adnextumoren und Morbus Paget

A. Maligne Adnextumoren

Der häufigste maligne Adnextumor ist das Basalzellkarzinom (Kap. 21.4), das als malignes Trichoblastom bezeichnet werden kann. Andere bösartige Adnextumoren sind entweder die maligne Variante gutartiger Adnextumoren oder eigenständige Entitäten. Ihr biologisches Verhalten ähnelt dem des spinözellulären Karzinoms. Die Therapie erfolgt durch Exzision mit lückenloser Schnitttrandkontrolle.

■ Porokarzinom

Am häufigsten am Fuß oder Unterschenkel älterer Patienten. Entstehung aus einem Porom wird diskutiert.

Klinik. Kalottenförmiger, oft nässender Knoten.

Histopathologie. Zellatypien mit infiltrierendem Wachstum, begleitet von squamöser Entdifferenzierung. Neben Lokalrezidiven kommt es zu regionalen Lymphknotenmetastasen mit sekundärem Lymphödem und schlechter Prognose.

■ Pilomatrixkarzinom

Meist ulzerierter Tumor am Kapillitium. Selten bei Älteren, Entwicklung aus Pilomatrixom.

■ Mikrozystisches Adnexkarzinom

Oft zentrofazial lokalisierter, derber Knoten oder derbe Narbe. Histologisch einem sklerosierenden Basalzellkarzinom oder Syringom mit perineuralem flächig und tief infiltrierendem Wachstum ähnlich. Das Fehlen von Atypien und Mitosen täuscht einen benignen Tumor vor. Da die klinische Ausbreitung meist viel kleiner ist als die histologische, histologisch kontrollierte Exzision mit komplexen Verschlussstechniken.

Cave Bei klinisch tiefliegenden Knoten, Nervenlähmung sollte die Diagnose eines Syringoms oder Basalzellkarzinom auf ein Adnexkarzinom überprüft werden.

■ Papilläres Adenokarzinom

Destruierend wachsender erythematöser Tumor der Hände und Füße, mit möglicher Metastasierung.

■ Muzinöses Karzinom

Uncharakteristischer Knoten periorbital. Inselformige atypischer ekkriner, von Muzin umgebener Drüsen. Verwechselbar mit Metastasen eines muzinösen Adenokarzinoms.

■ Talgdrüsenkarzinom

Zu 50% periorbital, leicht fehldiagnostizierbar als chronische Entzündung, am Augenlid als Chalazion. Intraepidermale Ausbreitung kann als Melanom oder Morbus Paget fehlgedeutet werden. In der Lidregion gehäuft Rezidive und Metastasierung. Bessere Prognose anderer Regionen zeigt die dort besseren chirurgischen Möglichkeiten.

B. Morbus Paget

0,5–1% der Mammakarzinome mit Ausbreitung in die Haut per continuitatem aus intraduktalem Karzinom.

Klinik. Scharf begrenztes, erythematöses, krustös schuppendes Infiltrat der Mamille, einem Ekzem ähnlich.

Histopathologie. Intraepidermale Ausbreitung großer Zellen mit hellem, PAS-positivem und muzinreichem Zytoplasma (Paget-Zellen). Keine desmosomalen Kontakte. Expression von karzinoembryonalem Antigen (CEA), epitheliale Membranantigen (EMA) und Zytokeratin 19.

Differenzialdiagnose. Mamillenekzem, das aber gewöhnlich beidseitig ist. Histologisch Abgrenzung von Morbus Bowen, SSM und der erosiven Adenomatose der Mamille.

Therapie. Behandlung des zugrundeliegenden Mammakarzinoms mit kontrollierter Exzision des extramammären Anteils.

C. Extramammärer Morbus Paget

Intraepidermale Ausbreitung eines Karzinoms der Ausführungsgänge apokriner oder ekkriner Schweißdrüsen oder sehr selten interner Adenokarzinome (Rektum, Prostata, Blase oder Zervix). Tumorsuche!

Klinik. Erythematöser, oft erodierter Fleck oder Plaque meist in Regionen mit apokrinen Drüsen, in den Leisten, anogenital oder axillär.

Histopathologie. Identisch mit Morbus Paget.

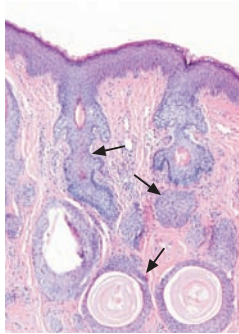
Differenzialdiagnose. Ekzeme, Tinea und Psoriasis inversa. Die jahrelange Fehldiagnose führt zu ausgeprägt flächenhaften Läsionen.

Therapie. Exzision mit lückenloser Schnitttrandkontrolle. Außerdem sonografische Untersuchung der Lymphknoten und -abflüsse.

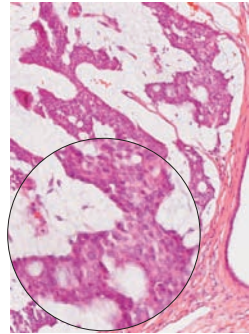
Maligne Adnextumoren und Morbus Paget



Mikrozystisches
Adnexkarzinom



Histologie, mikrozystisches
Adnexkarzinom (Pfeile)



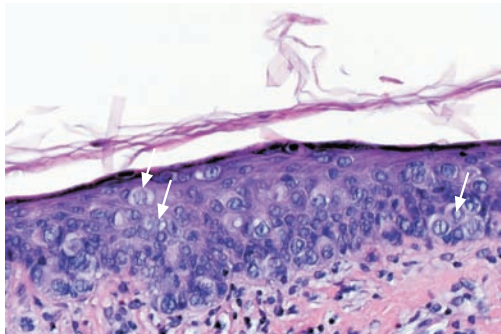
Histologie, muzinöses
Adnexkarzinom

A. Maligne Adnextumoren



Morbus Paget

B. Morbus Paget

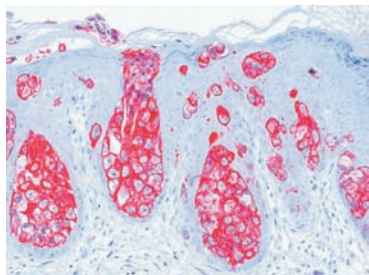


Intraepidermale Ausbreitung großer Zellen mit hellem
Zytoplasma (Pfeile)



Inguinal links

C. Extramammärer Morbus Paget



Immunhistologie mit Expression von CK7

21.4 Basalzellkarzinom

A. Basalzellkarzinom

Synonyme: Basaliom, Epithelioma basocellulare.

■ Definition

Das Basalzellkarzinom (BZK) ist der häufigste bösartige Tumor des Menschen. Es kommt etwa 10-mal häufiger als das spinözelluläre Karzinom vor und wächst langsam, aber infiltrierend und destruierend. Da eine Metastasierung praktisch nicht vorkommt, wird es oft als „semimaligne“ bezeichnet.

■ Epidemiologie

Menschen mit Hauttyp I und II sind bevorzugt betroffen. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen der 6. und 8. Lebensdekade. Treten BZK schon in der 2.–3. Lebensdekade auf, kann dies hinweisend für eine erbliche Disposition, das Gorlin-Goltz-Syndrom, sein. Die Inzidenz in Europa und den USA von 100–200/100 000/Jahr ist steigend, in Australien ist sie 10-fach höher.

■ Pathogenese

Die Entwicklung des BZK scheint nicht nur beim Gorlin-Goltz-Syndrom auf einer gestörten Regulation des Sonic-Hedgehog-Signalwegs zu beruhen. Hier scheinen gewisse Überlappungen zum Haarfollikel und haarfollikelabhängigen Tumoren (trichoblastisches Karzinom) zu bestehen. Das BZK wird heute als eigenständiger Tumor ohne bekanntes Adenom oder Präkanzerose angesehen. Wichtige endogene Störungen sind:

- **Genetik** – Hauttyp I und II, Mutationen im PTCH-Gen beim Gorlin-Goltz-Syndrom.
- Störungen im Signalweg der über Hedgehog-smoothened-Gli die Gene von Gli, PTCH, TGF- β und BCL₂ reguliert. „Patched“ ist ein membranäres Protein, das die Stimulation von „smoothened“ durch „hedgehog“ hemmt. Kommt es zur Inhibition von „patched“ oder zur abnormalen Aktivierung eines der anderen Proteine, führt dies fast unweigerlich zum BZK.

Wichtige exogene Faktoren sind:

- UV-Strahlung – UVB und UVA.
- Immunsuppression – iatrogene Suppression der T-Zell-Abwehr nach Organtransplantation.
- Ionisierende Strahlung – Strahlentherapie mit Latenzzeiten über 20 Jahre, ab etwa 10 Gy Hautbelastung.
- Karzinogene – Arsen.

■ Klinik

Etwa 80% der BZK sind im Gesicht lokalisiert. Davon 90% an Nase, Stirn, Schläfen und Wangen. Am Stamm finden sich oft multiple, oberflächlich wachsende, sog. multizentrische Rumpfhautbasaliome, während der Befall an den Händen eine Rarität ist. Eher erkrankt der Unterschenkel in Form eines Ulkus. BZK wachsen relativ langsam. Die Gefahr besteht in der schrankenlosen Infiltration in alle Organe. Die klinische Bandbreite ist groß. 3 Haupttypen (noduläres, sklerodermiformes und superfizielles oder multizentrisches BZK) und weitere Sonderformen werden unterschieden.

Noduläres oder solides Basalzellkarzinom und seine Varianten. Diese Formen sind am häufigsten. Meist glasiger, breitbasiger Knoten mit Teleangiektasien und einem perlschnurartigen, erhabenen Randwall. Manchmal auch kleine zentrale Ulzeration mit Kruste. Folgende Subtypen sind häufig:

- **Zystisches Basalzellkarzinom** – durch zystische BZK-Anteile transluzent. Differenzialdiagnose: Hydrokystom.
- **Pigmentiertes Basalzellkarzinom** – bräunliche bis grauschwarze Perlchen. Differenzialdiagnose: Melanom.

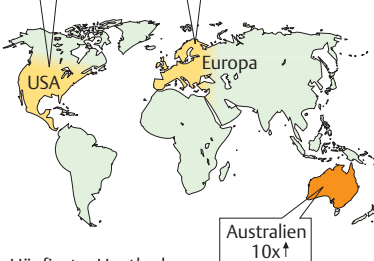
Sklerodermiformes Basalzellkarzinom. Dieses BZK wächst einer hautfarbenen, leicht eingesunkenen, indurierten Narbe gleich und ist mit dieser leicht zu verwechseln. Perlschnurartiger Randsaum und Teleangiektasien können fehlen. Schwierig zu diagnostizieren und zu operieren, da die Ausdehnung zur Tiefe und Seite klinisch nicht beurteilt werden kann. Meist reicht sie weiter als makroskopisch sichtbar (Eisberg-Phänomen). Dringend: mikroskopisch kontrollierte Operation!

Superfiziell Basalzellkarzinom. Auch Rumpfhautbasaliom, oberflächlich multizentrisches oder ekzematoides BZK genannt. Flache, rot-bräunliche, oft leicht schuppige, gering erhabene Plaques umgeben von feinsten, kaum sichtbaren, filiform angeordneten Knötchen am Rand; einzelne Teleangiektasien. Häufig multiple am Rumpf; Arseneinnahme oder Immunsuppression überprüfen.

Fibroepitheliom (Pinkus-Tumor). Teils epithelialer und teils mesenchymaler Misch tumor. Entspricht einem Basalzellkarzinom, bei dem die mesenchymale Komponente deutlich überwiegt, oft am unteren Rumpf, ähnelt Fibromen.

Basalzellkarzinom

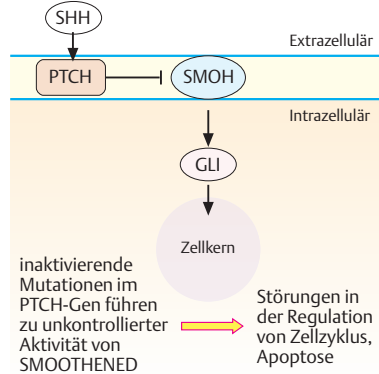
Inzidenz: 200/100.000/Jahr



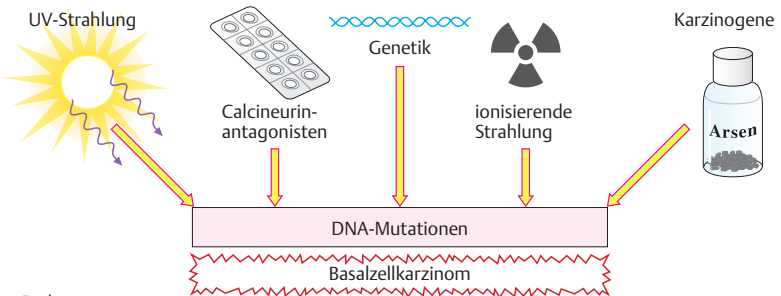
Häufigster Hautkrebs

Cave: falls Patient < 35 Jahre
an Gorlin-Goltz-Syndrom denken!

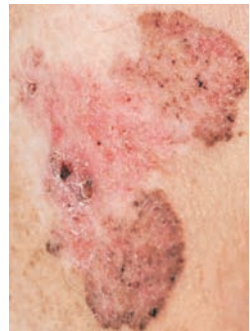
Epidemiologie



Mechanismus des Basalzell-Nävus-Syndroms



Pathogenese

Solides noduläres
BasalzellkarzinomSklerodermiformes
BasalzellkarzinomSuperfizielles
Basalzellkarzinom

Klinik

A. Basalzellkarzinom

21.4 Basalzellkarzinom

Ulzeriertes Basalzellkarzinom. BZK das oft über Jahre wegen Schmerzlosigkeit toleriert wird und mit zunehmendem Wachstum zentral zu zerfallen beginnt; *Ulcus rodens* (rodere = nagen). Destruktiv in die Tiefe wachsendes BZK wird *Ulcus terebrans* („bohrend“) genannt, mit Einbruch transnasal in die Schädelbasis, die Schädelkalotte und die Gefäße oder die Wirbelsäule. Da diese Tumoren schweres Leid verursachen und die Exzision i. d. R. unproblematisch ist, ist eine rechtzeitige Therapie auch bei sehr alten, multimorbiden oder dementen Patienten immer indiziert.

Bei unbehandelten BZK kann sich im Tumor ein spinozelluläres Karzinom mit aggressiverem Wachstum entwickeln.

■ Histopathologie

Basaloider Tumor mit von der Unterseite der Epidermis aussprossenden basaloiden Zellsträngen in Palisadenstellung der äußeren Zellreihe, meist in Nestern aggregiert. Dermal gelegene Tumorverbände und -stränge in das Stroma infiltrierend bei sklerodermiformem Typ und Pinkus-Tumor, variable lymphohistiozytäre Entzündung.

■ Differenzialdiagnose

Je nach Typ: Narbe, Melanom, Keratoakanthom, Talgdrüsenhyperplasie, Trichoblastom und Trichoepitheliom, Fibroma nasi, Morbus Bowen, aktinische Keratosen, Adnextumoren.

■ Verlauf

Hohe Rezidivneigung bei unzureichender Therapie. *Cave:* verdecktes Wachstum bei zu oberflächlicher Therapie! Sehr selten Metastasierung bei großen Läsionen ($\leq 0,003\%$). Gefahr des destruktiv infiltrierenden Wachstums mit lebensbedrohlichen Komplikationen.

■ Therapie

Unabhängig von Alter, Typ und Größe ist die mikroskopisch kontrollierte chirurgische Exzision (Kap. 22.3) und anschließende Deckung fast immer die Ideallösung. Vorteile: Sie bietet die sicherste Behandlung, ist in jedem Alter durchführbar, ist die schnellste Therapie, daher gerade für gebrechliche Patienten geeignet, und bringt die besten kosmetischen Ergebnisse. Ausnahmen sind inoperable Tumoren, die in das ZNS, die Wirbelsäule oder andere Organe wie die Lunge infiltriert sind. Voraussetzung ist eine sehr gute klinische, chirurgische und histologische Ausbildung. Alle ande-

ren Verfahren sind suboptimale Alternativen, die einer speziellen Begründung bedürfen.

- **Exzision** – Standardtherapie; sie erfolgt mikroskopisch kontrolliert im Gesunden. Bei Primärtumoren ist eine Heilung zu $\geq 98\%$ zu erreichen. *Cave:* hohes Risiko unabhängiger Zweit-BZK, etwa 30%.
- **Strahlentherapie** – Röntgenweichstrahlentherapie nur bei älteren Patienten mit einer Gesamtdosis von 50–70 Gy. Langwieriger und belastender als eine Operation.
- **Kürettage/CO₂-Laser-Ablation/Kryotherapie** – für kleine superfizielle Basalzellkarzinome am Rumpf bei guter Nachsorge, keine histologische Kontrolle möglich.
- **Immuntherapie** – Imiquimod.
- **Photodynamische Therapie** – beide Therapien sind nur für superfizielle BZK am Rumpf sinnvoll, auch bei größerer Flächenausdehnung, da sonst die große Gefahr des verdeckten Tumorwachstums besteht, besonders in Problemlokalisation zentrofazial, bei Rezidiven und sklerodermiformen BZK.

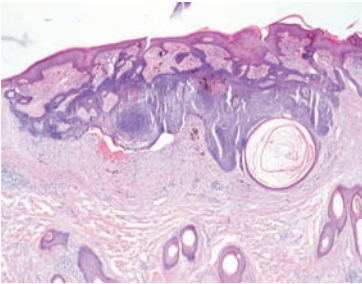
Cave Bei Imiquimod, photodynamischer Therapie und selten auch bei Strahlentherapie: Gefahr der zu oberflächlichen Therapie. Dadurch unbeachtetes Wachstum von BZK-Resten in die Tiefe!

B. Nävoïdes Basalzellkarzinom-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom)

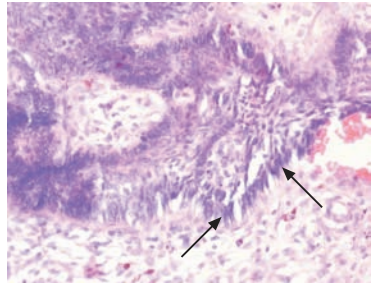
Autosomal-dominant vererbtes Syndrom, bei Keimbahnmutation in dem auf Chromosom 9q22.3 lokalisierten PTCH-Tumorsuppressor. Auftreten multipler BZK aus benignen, nävoïd wirkenden Vorläufertumoren bereits im jungen Erwachsenenalter. Die Haut ist sehr strahlensensibel. Häufig assoziiert mit palmo-plantaren „pits“, Skelettveränderungen, Kieferzysten, gotischem Gaumen und Falx-cerebri-Verkalkung. Zusätzlich können Hypertelorismus, akrale Epidermoidzysten und Ovarialfibrome auftreten.

Cave In der Kindheit bestrahlte Medulloblastome führen zu großflächigen BZK-Feldern im Strahlengebiet.

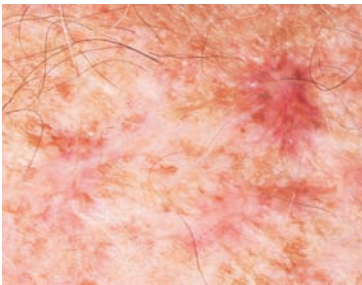
Basalzellkarzinom



Tumorübersicht
Histopathologie



Vergrößerung mit typischer Palisadenstellung
der Tumorzellen (Pfeile)



Hohe Rezidivneigung
Verlauf



Destruierendes Wachstum, Ulcus terebrans

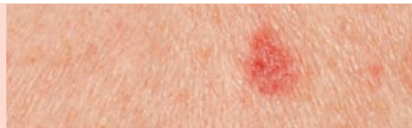
Therapie 1. Wahl
Exzision
mit lücken-
loser 3-D-Histo
(Tübinger Torte,
22,3)

nodulär/sklerodermiform



Wenn inoperabel:
Strahlentherapie
Röntgenweich-
strahlen 50 – 70 Gy

flache Rumpfhautbasaliome



Exzision
Kürettage
Shave

Therapie

A. Basalzellkarzinom



Kyrotherapie



topische
Immuntherapie



PDT

21.5 Spinozelluläres Karzinom und Metastasen

Spinozelluläre Karzinome der Haut entstehen auf aktinischen Keratosen als intraepidermale Karzinome, die in ein vertikales Tumorstadium mit Durchbrechung der BMZ übergehen.

A. Carcinomata in situ

■ Keratosis actinica (aktinische Keratose)

Pathogenese. Intraepidermales Karzinom (Carcinoma in situ), nach langjähriger UV-Exposition, insbesondere bei Hellhäutigen.

Klinik. In den chronisch lichtexponierten Hautarealen wie im Gesicht, hier insbesondere Stirn, Schläfen, Nase oder unbehaartes Kapillitium, an den Handrücken und den Unterarmen treten unregelmäßig geformte, scharf begrenzte, erythematöse hyperkeratotische oder erosive Plaques auf, einzelne mit hornartigen Hyperkeratosen (Cornu cutaneum). Sie können entzündlich irritiert sein oder hypertroph wachsen. Klinischer Verdacht auf den Übergang in ein frühinvasives spinozelluläres Karzinom.

Die Keratosis actinica wird zum Problem bei ausgedehnter Flächenkanzerisierung, insbesondere bei Immunsupprimierten, mit häufigem Übergang in spinozelluläre Karzinome.

Therapie. Die meisten der vielen Therapien versuchen, den intraepithelialen Tumor zu zerstören und Basalzellen wie Basalmembran intakt zu halten. Da die UV-mutierten basalen Keratinozyten von einem „normalen“ in ein „Tumorprogramm“ umschalten können, ist immer ein Rezidiv vorprogrammiert. Es gibt folgende Ansätze:

- Verlangsamung der malignen Entartung durch diclophenachaltige Antiphlogistika mit Hyaluronsäure, nur im Frühstadium.
- Zerstörung der oberflächlichen, mutierten Keratinozyten durch eine überschießende Entzündung mittels topischem 5-Fluoruracil oder Imiquimod oder photodynamischer Therapie ist bei sehr ausgedehnter und fortgeschrittener Erkrankung sinnvoll.
- Kryotherapie, die Vereisung der gesamten Epidermis, die beim Auftauen zur Zerstörung der Keratinozyten führt, ist der Standard: schnell, kostengünstig, oft reproduzierbar.

Konkurrierend sind Peeling und verschiedene koagulierende Verfahren. Die Shave-, seltener die Spindel-Exzision ist bei Verdacht auf den Übergang in ein Karzinom indiziert. Guter UV-Schutz bei Jüngeren!

■ Morbus Bowen

Intraepidermales Karzinom; Arsenanamnese, genitoanal HPV-assoziiert. Rundliche, scharf begrenzte, erythematöse bis braune Makula,

flache Plaque mit feinlamellärer Schuppung; manchmal überlappend mit aktinischer Keratose. Differenzialdiagnose: Psoriasis, Ekzem. Keine Prädispositionen. Nach Durchbrechen der Basalmembran, Übergang in Bowen-Karzinom.

Histopathologie. Als Variante des spinozellulären Karzinoms markante akantothische Epidermis, verdickte Reteleisten, ausgeprägte Einzelzellkeratinisierung und Atypien.

Therapie. Exzision, histologische Randkontrolle.

■ Erythroplasie Queyrat

Entspricht einem Morbus Bowen an den Übergangsschleimhäuten. Scharf begrenzte, dunkle erythematöse Makula mit samtartiger Oberfläche oral oder genital. Das samtartige Aussehen täuscht oft über die Bösartigkeit hinweg und verzögert so die Diagnostik.

Therapie. Exzision, Randschnittkontrolle.

■ Karzinome nach Arsen-, Teer- oder Strahlenexposition

Intraepidermales Karzinom, das Jahrzehnte nach oraler Arsenexposition (Nahrungskontamination bei Schädlingsbekämpfung; früher zur robrierenden und Psoriasis-therapie; erneut in der Onkologie) entsteht. Plamar und plantar diagnostisch weisende, benigne Pits. Besonders in UV-belasteter Haut kleine gelbliche, harte, warzenartige Keratosen auf erythematösen, aktinischen Keratosen oder auf Hyper- und Hypopigmentierungen, die wie „rain drops on a dusty road“ imponieren. Diese entsprechen Carcinomata in situ, spinozellulären Karzinomen, Morbus Bowen und Bowen-Karzinomen. Ähnliche Läsionen nach Teer- und Strahlenexposition.

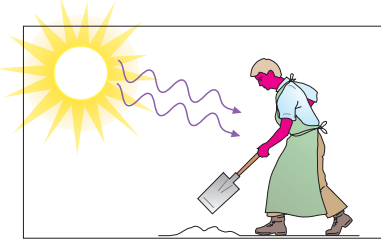
Therapie. Wie Keratosis actinica, frühe Exzision.

■ Klinische Sonderformen

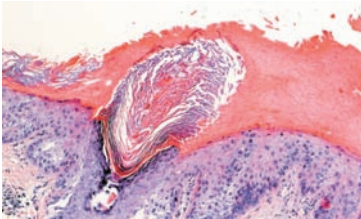
Cornu cutaneum (Hauthorn). Filiformes oder breiteres Horn meist auf flacher erythematöser Plaque: meist schon hochdifferenziertes spinozelluläres Karzinom. Eine Verruca vulgaris ist i. d. R. filiformer. **Therapie:** Exzision.

Leukoplakie. Nicht abstreifbare, weißliche Plaque der Mukosa. Besonders gefährdet sind Übergangsschleimhäute der Lippen und genital. Mögliche Differenzialdiagnose: abstreifbare Beläge bei Kandidose, lineare Leukoplakie bei Kauleisten, netzförmig, teils erosiv bei Lichen ruber planus, früh erworben und homogen großflächig bei Nävi. An der Unterlippe fast immer verdächtig für aktinische Schädigung

Spinozelluläres Karzinom und Metastasen



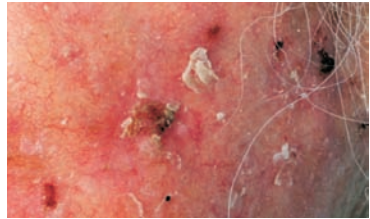
UV-exponierte Areale



Typische Hyper- und Parakeratose



Aktinische Keratosen (Übersicht)



Aktinische Keratosen (Detail)



Morbus Bowen



Erythroplasie Queyrat



Cornu cutaneum (Hauthorn)



Leukoplakie

A. Carcinomata in situ

21.5 Spinozelluläres Karzinom und Metastasen

als In-situ-Karzinom oder initiales Karzinom. Im Mund immer karzinomverdächtig sind die Zunge (Rand) und die Umschlagsfalte zwischen labialer und gingivaler Mukosa; auch ein Lichen ruber planus ist eine fakultative Präkanzerose! Chronische Reizungen durch UV-Strahlen, HPV-Infektion und Tabak sind wichtige Ursachen. **Therapie:** Im Zweifel immer Biopsie, in regelmäßigen Abständen wiederholen. Noxe entziehen, Exzision verruköser Leukoplakien.

B. Spinozelluläres Karzinom

Synonyme: Plattenepithelkarzinom, Spinaliom, Epithelioma spinocellulare

■ Definition

Zweithäufigster maligner Tumor der Haut (bei Organtransplantierten und Dunkelhäutigen der häufigste); häufigster bösartiger Tumor der Schleimhäute und Übergangsschleimhäute. Destruierendes Wachstum mit lymphogener und hämatogener Metastasierungstendenz, deutlich ab 5 mm Tumordicke.

■ Epidemiologie

Ältere Menschen mit hellem Hauttyp sind bevorzugt betroffen. Steigende Inzidenz, in Deutschland bei 30/100 000/Jahr, in sonnigen Ländern deutlich höher; 30-fach erhöhtes Risiko bei Immunsuppression.

■ Pathogenese

Spinozelluläre Karzinome entwickeln sich fast immer auf vorgeschädigter Haut, meist Carcinomata in situ. Zu den wichtigsten Faktoren zählen:

- UV-Strahlung: das UVB ist für die Induktion von DNA-Mutationen bedeutsam.
- Infektion: humane Papillomviren (HPV).
- Immunsuppression: verminderte T-Zell-Immunität bei iatrogenen Immunsuppression nach Organtransplantation, B-CLL.
- Genetik: Xeroderma pigmentosum.
- Ionisierende Strahlung: Latenz ≥ 10 Jahre.
- Karzinogene: Arsen-, Teer-, Tabak-, Rußexposition.
- Chronische Entzündung oder Wunden und Narben:
 - straffe Narben, bekannt gefährlich sind Verbrennungsnarben, Narben nach Lupus vulgaris, Acne inversa, Ulcus cruris,
 - genitaler Lichen sclerosus et atrophicus,
 - Radioderm, ab 10 Gy Hautbelastung,
 - Lichen ruber erosivus mucosae.

■ Klinik

Spinozelluläre Karzinome entstehen meist auf dem Boden einer aktinischen Keratose. Prädispositionsstellen sind alle chronisch lichtexponierten Areale, Gesicht und Stirn, unbehaarte Kopfhaut, Handrücken, Stamm und Unterschenkel. Als Übergangsschleimhäute dominieren Lippen und Genitalschleimhaut. Derbe, indolente, hautfarbene bis erythematöse, teils hyperkeratotische Plaques oder Knoten, die zentral schuppen, krustös bedeckt oder ulzeriert sein können. Der Übergang von einer aktinischen Keratose zum spinozellulären Karzinom ist sowohl klinisch als auch histologisch fließend.

Typische Lokalisationen sind:

- Unterlippe: häufigste Lokalisation im Gesicht; meist auf dem Boden einer Cheilitis actinica; Raucher sind besonders gefährdet.
- Zungenrand und -spitze: meist bei Rauchern.
- Penis, Glans, Präputium, Sulcus coronarius: oft auf dem Boden einer Erythroplasie; HPV und Smegma, bei Beschnittenen selten.
- Vulva: HPV 16, 18; Lichen sclerosus et atrophicus und Lichen planus.

■ Histopathologie

Ungeordnet aufgebaute Epidermis mit Tumorzellsträngen, die ins Korium reichen. Innerhalb der Tumorzellstränge *Hornperlen* („squamous eddies“), Tumorzellen mit Zell- und Kernatypien, reichlich Mitosen.

■ Differenzialdiagnose

Aktinische Keratose, Keratoakanthom, Verruca vulgaris, Morbus Bowen, Basalzellkarzinom, Verruca seborrhoeica, amelanotisches Melanom, bösartige Adnextumoren.

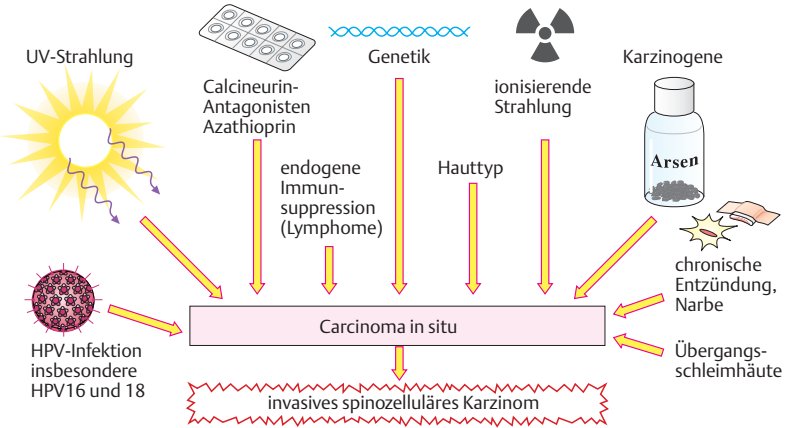
■ Verlauf

Dieser ist abhängig von der Tumordicke. Tumoren < 2 mm metastasieren nie, bei Tumordicke 2–6 mm in 4%, bei Tumordicke > 6 mm in 20%. Eine relativ schlechte Prognose haben Zungen-, Vulva-, und Peniskarzinome.

■ Therapie

Exzision. Die Exzision im Gesunden mit Randkontrolle ist die Standardtherapie. In ungünstigen Lokalisationen wie Auge, Nase, Ohr wird meist knapp mit lückenloser Schnitttrandkontrolle operiert. Bei Hochrisikopatienten ab

Spinozelluläres Karzinom und Metastasen



Risikofaktoren



Spinozelluläres Karzinom



Diffuse Hautmetastasen eines spinozellulären Karzinoms



Spinozelluläres Karzinom an der Unterlippe



Peniskarzinom

B. Spinozelluläres Karzinom

21.5 Spinozelluläres Karzinom und Metastasen

5–6 mm Tumordicke wird eine Sentinellymphknotenentfernung angeraten.

Strahlentherapie. In der Regel ist die Operation das am wenigsten belastende Verfahren, weil einmalig durchführbar. Röntgenweichstrahlentherapie ist bei inoperablen Patienten eine Alternative. Die Gesamtdosis beträgt 50–70 Gy und bedarf 10–20 Bestrahlungen. Mögliche Indikationen sind eine Resektion non in sano und Metastasen.

Systemische Therapie. Bei Metastasierung derzeit 5-FU und Platin in Kombination mit EGF-Rezeptorantagonisten.

Merke Bei spinozellulärem Karzinom > 5 mm engmaschige Nachsorge für 3 Jahre (Haut, Lymphknoten). Konsequente Vorsorge zur Frühbehandlung von Präkanzerosen.

C. Varianten des spinozellulären Karzinoms

■ Keratoakanthom

Schnell wachsender (Wochen!) Tumor, vom oberen Anteil der Haarfollikel ausgehend. Auf lichtexponierter Haut entsteht ein hautfarbener, symmetrischer, kuppelförmiger Knoten mit zentralem Hornpfropf. Oft spontane Rückbildung in 6 Monaten, bei 2 % Übergang in aggressives Wachstum.

Histopathologie. Wegen atypischer Keratinozyten, Abgrenzung zum spinozellulären Karzinom oft schwierig. Die Symmetrie des ganzen Tumors ist histologisch entscheidend!

Therapie. Exzision.

■ Verruköse Karzinome

Sonderformen von hochdifferenzierten, oft HPV-assoziierten spinozellulären Karzinomen, die verrukös aussehen, histologisch weniger Atypien zeigen und eine geringere Metastasierungstendenz aufweisen. Hierzu zählen:

- Floride orale Papillomatose, verruköses Karzinom der Mundschleimhaut – oft bei Tabakkonsum und HPV 6 oder 11.
- Verruköse proliferative Leukoplakie: kein HPV, schnelle Karzinomprogression.
- Papillomatosis cutis carcinoides – oft auf chronischen Entzündungsherdern am Unterschenkel bei Älteren.
- Condylomata gigantea, Buschke-Löwenstein-Tumor, destruierend wachsende HPV-6- oder HPV-11-assoziierte Papillome genital.
- Epithelioma cuniculatum – exophytisches Karzinom an der distalen Fußsohle.

D. Hautmetastasen

■ Überblick

Tumoren, die häufig in die Haut metastasieren, gehen beim Mann von der Lunge (25%), von Kolon/Rektum, der Niere und bei der Frau von der Brust (70%), der Lunge, der Niere und dem Ovar aus.

- Kutane Metastasen entsprechen Stadium IV außer *in transit* beim Melanom.
- Karzinome neigen wesentlich häufiger zu Hautmetastasen als Sarkome.
- Interne Karzinome neigen zur regionalen Metastasierung: Brust → Thoraxwand.
- Neuroblastom: häufigste Hautmetastasen im Kindesalter; Abblasen bei Druck; Assoziation mit periorbitalen Hämorrhagien.
- Kutane Metastasen können die Erstmanifestation interner Malignome sein.
- Etwa 5% der Metastasen sind „cancer of unknown primary“ (CUP).

Merke Das maligne Melanom ist für 20–30% der kutanen Metastasen verantwortlich.

■ Klinik

Typisch sind plötzlich auftretende, rotbraune, multiple oder solitäre Knoten. Hinweise auf einen Primärtumor:

- Teleangiektatische, teils ödematös-erysipelartige Schwellung oder panzerartige Sklerose (*Carcinoma en Cuirasse*) beim Mamma-karzinom. Metastasierung mit lymphatischer Obstruktion führt zu Ödem als *Peau d'Orange*. Metastasen können auch als submammäre Papeln auftreten.
- Erythematöse, hämangiomähnliche Knoten der Kopfhaut beim Nierenzellkarzinom.
- Periumbilikale Knoten (*Sister Mary Joseph Nodule*) beim Magen- und Ovarialkarzinom.

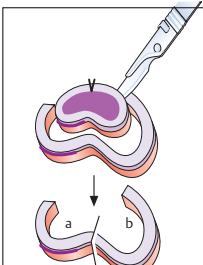
■ Histopathologie

Bei solitären Läsionen schwierig. Metastasen der Speicheldrüsen müssen von Adnextumoren, Absiedelungen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms vom Merkel-Zell-Karzinom abgegrenzt werden (Differenzialdiagnose!). Sklerotische Metastasen können als Sklerodermie oder Narbe fehlgedeutet werden.

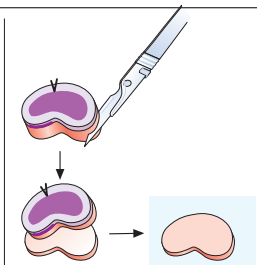
■ Therapie

Bestimmt durch den Primärtumor; störende Metastasen können exziiert oder bestrahlt werden.

Spinozelluläres Karzinom und Metastasen



Abtrennung des Randes



Abtrennung der Basis


Strahlentherapie
60 Gy

bei
Metastasierung:

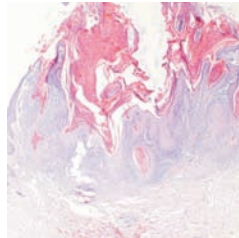
- 5-FU
- Carboplatin
- Taxole
- EGF-Inhibitoren

Exzision mit 3-D-Histologie

B. Spinozelluläres Karzinom, Therapie



Keratoakanthom



Histologie Keratoakanthom



Floride orale Papillomatose

C. Varianten des spinozellulären Karzinoms

Tumoren, die häufig in die Haut metastasieren:

B

Breast


Mamma-
karzinom

L

Lung


Lungen-
karzinom

O

Ovary


Ovarial-,
Uteruskarzinom

C

Colon



Kolonkarzinom

K

Kidney


Nierenkarzinom
(Metastasen
imponieren wie
Hämangiome)

Hautmetastasen eines Ovarialkarzinoms am
Unterschenkel


Sister Mary Joseph Nodule

D. Hautmetastasen

22.1 Gutartige Tumoren des Fett- und Bindegewebes

A. Benigne Fettgewebetumoren

■ Lipom

Häufigster menschlicher Tumor. Gelegentlich multiples Vorkommen. Keine Rückbildung bei Gewichtsverlust. Umschriebener subkutaner Knoten mit gelappter Oberfläche. Unterschiedliche klinische Varianten:

- *Angiolipome*: oft schmerzhaft mit thrombotischen Gefäßverschlüssen.
- *Spindelzell-Lipome*: gewöhnlicherweise „on nape“ bei Erwachsenen.
- *Subfasziale Lipome*: oft an der Stirn; bei intramuskulärer oder submuskulärer Lokalisation schwieriges operatives Vorgehen.

Im Allgemeinen einfach zu exzidieren, wenn kosmetisch störend oder schmerzhaft. Keine maligne Entartung.

■ Naevus lipomatosus

Unregelmäßige Fetthernien, klinisch als multiple gruppierte Knoten, oft am Gesäß.

■ Benigne symmetrische Lipomatose.

Häufiger bei Männern; prallelastische Fettgewebeerkrankung mit lokalisationsabhängiger Einteilung. Sie ist nicht ernährungsbedingt und kann durch HIV-Proteaseinhibitoren provoziert werden.

- Madelung-Fetthals – lokalisierter nuchaler Typ I,
- Schultergürtel-Typ – pseudoathletischer Typ II,
- Beckengürtel-Typ – gynäkoider Typ III.

B. Benigne Bindegewebetumoren

■ Narbe/Keloid

Eine überschießende Bindegewebeproliferation während der Reparatur wird als hypertrophe Narbe bezeichnet. Eine tumoröse Ausbreitung über die Fläche der Verletzung hinaus führt zum Keloid. Häufiges Vorkommen am oberen Stamm nach kardialen Eingriffen, bei Aknenarben und an den Ohren nach Piercing. Häufiger bei Hauttyp IV Behandlung ist oft schwierig, da jede Manipulation zur Verschlechterung führen kann. Empfohlen werden evtl. Exzision, Kryo-, Lasertherapie oder intraläsionale Kortikoidinjektionen mit konsequenter Kompression.

■ Fibroma pendulans (weiches Fibrom)

Kleine hautfarbene oder braune, gestielte Papel, typischerweise am Nacken, in den Axillen und Leisten. Häufiger bei übergewichtigen und älteren Patienten. Selten größere Knoten, die mit papillomatösen melanozytären Nävi verwechselt werden können. Bei Bedarf Scheren-schlag.

■ Dermatofibrom (Histiozytom)

Reaktive, entzündliche, tumoröse Bindegewebsreaktion, oft nach Iktus oder Follikulitis. Am häufigsten am Unterschenkel. Rotbräunliches, linsengroßes, erhabenes bis eingesunkenes, unscharf abgrenzbares Knötchen. Bei seitlichem Druck Einziehung des Knötchens in die Tiefe (Fitzpatrick-Zeichen). Atrophische Histiozytome des Schultergürtels imitieren Basalzellkarzinome. Histologisch epidermale Hyperplasie, darunter spindelzellige Proliferation von fibrohistiozytären Zellen.

■ Angiofibrom

Proliferation kleiner Gefäße mit perivaskulärer Fibrose:

- Fibröse Nasenpapel: kleine einzelne Papel, oft an der Nasenspitze.
- Tuberöse Sklerose: rotbraune Papeln im Gesicht, früher fälschlicherweise als Adenoma sebaceum bezeichnet (Kap. 30.1).
- Genital: perlartige Penispapeln am proximalen Rand der Glans (Papillae coroniae glandis). Gleichartige Knötchen (Hirsuties papillaris vulvae) distal des Hymenalrings werden häufig als Warzen fehlinterpretiert.

■ Nodularfasziitis

Posttraumatisch progredient wachsender, subkutaner Knoten, oft am Unterarm. Histologisch verwirrend, da zahlreiche Mitosen, sternförmige Fibroblasten mit reichlich Muzinablagerungen. Benigne, einfach zu exzidierende Läsion.

■ Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

Schmerzhafter, nicht seltener Knoten mit zentraler Kruste an der Helix, aufgrund rezidivierender Mikrotraumen mit Knorpelentzündung. Therapeutisch intraläsional Kortikosteroide oder Kryotherapie, oft hilft nur die Exzision.

Gutartige Tumoren des Fett- und Bindegewebes



Lipom



Benigne symmetrische Lipomatose

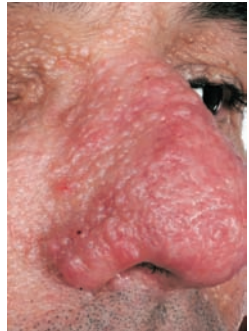
A. Benigne Fettgewebetumoren



Keloid



Fibroma pendulans



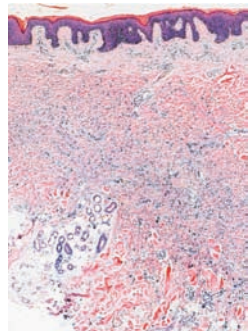
Angiofibrome bei tuberöser Sklerose



Dermatofibrom



Dermatoskopie eines Dermatofibroms



Histologie eines Dermatofibroms

B. Benigne Bindegewebetumoren

A. Leiomyome

Die verschiedenen Varianten zeigen die unterschiedliche Verteilung glatter Muskulatur in der Haut.

■ Piloleiomyome

Meist multiple, weiche, rotbraune, oft berührungsempfindliche Papeln, die sich aus den Mm. arrectores pilorum entwickeln.

Merke Das Akronym „ANGEL“ bezeichnet schmerzhafte kutane Tumoren bei Angiolipomen, neuralen Tumoren, Glomustumoren, ekkrinen Tumoren und beim Leiomyom.

Multiple kutane Piloleiomyome sind auch mit uterinen Leiomyomen und selten mit einem papillären renalen Karzinom assoziiert. Differenzialdiagnostische Erwägungen beinhalten die Spitz-Nävi und das Mastozytom. Einzelne Tumoren können exzidiert werden, bei multiplem Auftreten kann eine Relaxation der glatten Muskulatur mit Kalziumantagonisten oder Alphablockern versucht werden.

■ Angioleiomyome

Im Knöchelbereich ein solitärer schmerzhafter Knoten, oft bei Frauen. Histologisch zahlreiche Gefäße neben wirbeligen Nestern glatter Muskelzellen.

■ Weitere Leiomyome

Auch aus der glatten Muskulatur der Tunica dartos des Skrotums und der Brustwarze können sich Tumoren der glatten Muskulatur entwickeln.

■ Akzessorische Mamille

Papillomatöser Knoten im Laufe der Milchleiste, die sich von den Axillen über die Brustwarze zu den Leisten zieht. Klinisch einfach zu diagnostizieren. Histologisch Proliferation glatter Muskulatur, vereinzelt Drüsenanteile und leicht übersehbare, epidermale Hyperpigmentierung.

■ Hamartom der glatten Muskulatur

Einzelner hautfarbener bis erythematöser Fleck. Bei Kälte oder mechanischer Reizung manchmal schmerzhafte prominente Gänsehaut (Cutis anserina), aufgrund der Vermehrung glatter Muskulaturbündel entlang der Blaschko-Linien. Assoziation mit einem Becker-Nävus.

B. Rhabdomyome

Sehr seltener Hauttumor der quergestreiften Muskulatur. Klinisch Papeln am Kopf aufgrund der oberflächlichen Lage der Gesichtsmuskulatur. Kann in fibromartigen Strukturen gestreifter Muskulatur nachgewiesen werden (Eigenbewegung), sollte nach assoziierten Symptomen (akzessorischer Tragus, Spaltbildungen, branchiogene Fisteln) gesucht werden.

C. Osteome

Eine kutane Knochenbildung ist selten und erfolgt häufig sekundär nach Trauma oder Bindegewebeproliferation im Rahmen einer Kalzifizierung. Bekannt ist die miliäre Aussaat von Osteomen als winzige Gesichtsknötchen in Aknenarben oder bei der systemischen Sklerodermie sowie die Kalzinose der Finger im Rahmen des CREST-Syndroms (Kap. 17.4).

Seltener ist die primäre kutane Knochenbildung als:

- Idiopathische Osteoma cutis: subkutane Knochenbildung ohne erkennbaren Grund.
- Pseudohypoparathyreoidismus bei Parathormonrezeptordefekt aufgrund von defektem G-Protein-Stoffwechsel. Neben kutanen Osteomen Minderwuchs und verkürzte Gliedmaßen.
- Plattenartige kutane Osteome: embryologisches Rudiment des subkutanen Schutzknochens von Schildkröten und Dinosauriern.
- Subunguale Exostose: häufigstes Osteom, v. a. an der Großzehe. Klinisch derber, langsam wachsender Knoten der Haut, besonders subungual, mit Verbindung zum darunterliegenden Knochen. Die Diagnose wird radiologisch gestellt. Die Exzision ist die Therapie der Wahl.

D. Chondrome

■ Kutane Chondrome

Sie sind extrem selten. Der Nachweis von Knorpel im Gesichtsbereich weist auf einen akzessorischen Tragus oder ein anderes embryologisches Rudiment hin.

■ Extraskelettale Chondrome

Sie finden sich gelegentlich im Weichteilgewebe an Händen und Füßen als solitäre umschriebene steinharte Knoten. Ein subunguales Chondrom ist manchmal Teil einer subungualen Exostose.

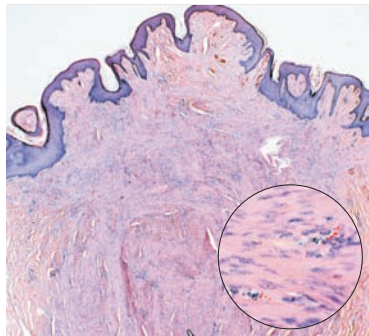
Benigne Weichteiltumoren



Akzessorische Mamille – Übersicht und Detail



Piloleiomyome

A. Leiomyome

Symmetrischer subkutaner Tumor aus in Zügen angeordneten Muskelzellen mit zigarrenförmigen Zellkernen



Multiple Osteome

C. Osteome

Subunguale Exostose

22.3 Weichteilsarkome

Sarkome sind maligne Tumoren meist mesenchymalen Ursprungs. Klinisch als unregelmäßige subkutane oder tiefer liegende Tumoren charakterisiert, sind sie nicht einfach zu behandeln. Die Therapie umfasst die mikroskopisch kontrollierte Exzision evtl. kombiniert mit Bestrahlung oder Chemotherapie. Nur ein kleiner Anteil der Sarkome ist dermatologisch relevant.

A. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

■ Pathophysiologie

Das DFSP hat eine Prävalenz von 1 : 100 000. 10–15% der Tumoren entwickeln sich bei Kindern und Jugendlichen. Durch eine chromosomale Translokation kommt es zu einem COL1A-PDGFB-Fusionsprotein mit Aktivierung des PDGF-Rezeptors auf den DFSP-Zellen und damit ungerichtetem Wachstum und Proliferation.

■ Klinik

Langsam wachsender, unregelmäßiger, multilobulärer, narbiger Knoten, oft am Schultergürtel. Häufig lange als wachsende Narbe fehl-diagnostiziert. Die pigmentierte Variante wird als Bednar-Tumor bezeichnet.

■ Histopathologie

Spindelzelliger Tumor mit storiformem (rad-speichenartigem) Wachstumsmuster. Der CD34-exprimierende, unregelmäßig begrenzte Tumor wächst diffus infiltrierend in die umgebenden Fettsepten und infiltrierend weiter.

■ Differenzialdiagnose

Merke Die Differenzialdiagnose umfasst jede nicht posttraumatisch erklärbare Narbe.

- sklerosierendes BZK (Kap. 21.4)
- Narbensarkoidose (Kap. 17.1)
- desmoplastisches malignes Melanom (Kap. 24.3)
- Acne keloidalis (Kap. 26.1)

■ Therapie

Mikrografisch kontrollierte Chirurgie unter immunhistologischer Kontrolle der Ränder mittels CD34-Färbung. Bei großen, nicht mehr in toto resektablen, aggressiv wachsenden Tu-

moren kann eine postoperative Radiatio erwogen werden.

Die direkte Blockierung der aberranten PDGFB-Signale durch Imatinib ist zugelassen und bietet sich zur präoperativen Verkleinerung bei nicht primär resektablen Tumoren an.

B. Weitere kutane Sarkome

Unterschieden werden sollten die seltenen, direkt von der Dermis und dem oberen Fettgewebe abstammenden Sarkome von den Tumoren des tieferen Weichteilgewebes mit sekundärer Infiltration der Haut. Häufiger und auch aggressiver sind letztere Sarkome.

■ Maligner peripherer Nervenscheidentumor

Ungefähr 50% treten bei Neurofibromatosepatienten auf. Sie sind oft assoziiert mit plexiformen oder tiefen Neurofibromen.

■ Atypisches Fibroxanthom

Krustiger Knoten auf lichtgeschädigter Haut. Histologisch zahlreiche bizarre Zellkonfigurationen unklarer Pathogenese. Wahrscheinlich ein entdifferenziertes Wachstumsmuster als Folge des Transformierens von epitheliale in mesenchymales Wachstum, die bei unterschiedlichen Tumoren (Plattenepithelkarzinom, malignes Melanom, selten mesenchymale Tumoren) auftreten können. Gute Prognose bei kompletter Exzision.

■ Leiomyosarkom

Häufiger bei HIV-/AIDS-Patienten. Örtlich aggressiv wachsender Tumor der glatten Muskulatur mit hoher Rezidivrate, aber nur sehr geringer Metastasierungstendenz.

■ Liposarkom

Häufigster Sarkomtyp. Nur selten im Spätstadium sekundäre Infiltration der Haut.

Merke Liposarkome entwickeln sich nicht aus den gutartigen Lipomen (Kap. 22.1.)

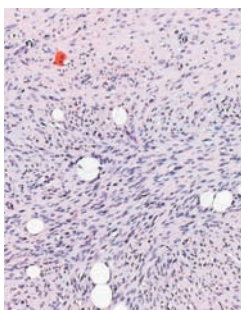
■ Rhabdomyosarkom

Häufigstes Sarkom der Kindheit. Als botryoides Rhabdomyosarkom an der Haut oder im weiblichem Genitaltrakt.

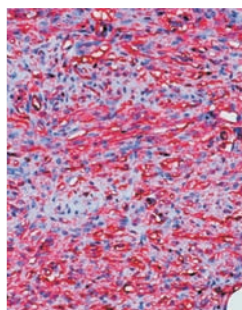
Weichteilsarkome



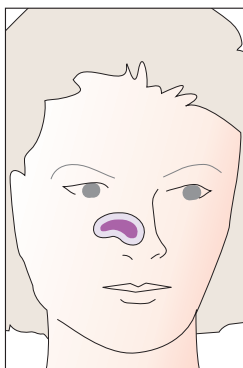
Dermatofibrosarcoma protuberans



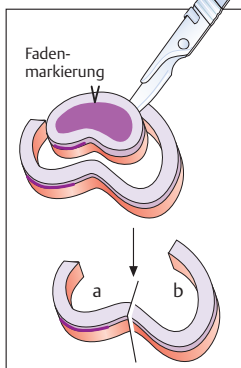
Spindelzelliger Tumor



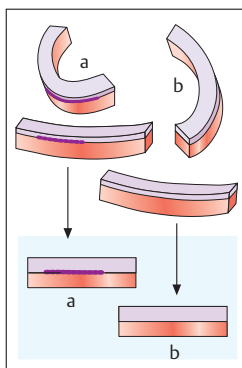
Expression von CD34



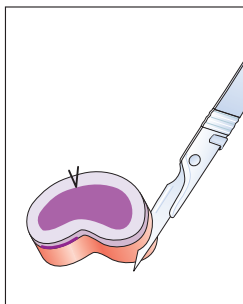
1. Exzision „en bloc“



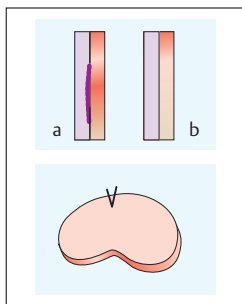
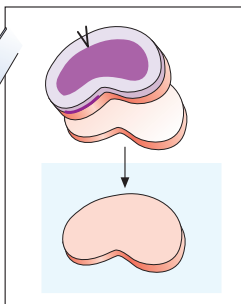
2. Abtrennung des Randes mit Markierung



3. Einbettung der Randschnitte



4. und 5. Abtrennung der Basis und Einbettung



6. Lückenlose Schnittrandbeurteilung mit Resttumor im Block a.

3-D-Histologie mittels „Tübinger Torte“

A. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

22.4 Gefäßmalformationen

Sorgfältig unterschieden werden müssen:

- vaskuläre Malformationen, die bei Geburt vorhanden und permanent sind; oft segmentale Anordnung,
- Hämangiome, die meist erst nach der Geburt auftreten und oft spontan abheilen.

A. Kapilläre Malformationen

■ Telangiektasien

Oft kongenitale Malformation der Kapillaren mit kleinen, dilatierten Blutgefäßen, erworben in der Schwangerschaft, bei Kollagenosen und in lichtgeschädigter Haut.

■ Storchenbiss

Blassrote Makula oft nuchal, seltener an der Stirn mit Regressionsneigung bis zu spontaner Abheilung.

■ Naevus flammeus

Umschriebene, anfangs hellrote, dann dunkelrote, im Verlauf auch erhabene Malformation, die mitwächst (Feuermal). Bei 15% liegt ein *Sturge-Weber-Syndrom* vor, ein unilateraler Naevus flammeus des 1. oder 2. Trigeminusastes unter Beteiligung von Augen, Meningen und ZNS.

B. Venöse Malformationen

Leicht komprimierbare, oft tief subkutan reichende, livid-violette, rezidivierend thrombosierende Knoten. Im Gesicht Assoziation mit Malformation venöser zerebraler Gefäße, an den Gliedmaßen Muskelkompression oder Knochenarrosion möglich.

■ Blue-Rubber-Bleb-Nevus-Syndrom

Multiple, weiche, venöse Knoten der Haut und des Gastrointestinaltrakts.

C. Fehlbildungen der Lymphgefäße

■ Lymphangioma circumscriptum cysticum

An Haut und Schleimhaut in zosteriformer Anordnung hell durchscheinende, prall-derbe, froschlauchartige Pseudobläschen.

■ Lymphangioma cavernosum subcutaneum

Umschriebene Hautvorwölbung mit darunterliegender teigiger, etwas ausdrückbarer, meist nicht scharf begrenzter Geschwulst; häufig Wachstum und Manifestation in der Pubertät.

Gelegentlich diffuse Infiltration einer ganzen Körperpartie und Ursache einer Elefantiasis der Extremitäten, einer Makrocheilie oder einer Makroglossie. Weitgehender Stillstand nach der Pubertät.

D. Arteriovenöse Malformationen

Im Frühstadium einem Naevus flammeus ähnlich, später Größenzunahme mit Pulsation und Schmerzen. Gefahr der kardialen Dekompensation durch die arteriovenösen Fisteln.

■ Klippel-Trenaunay-Syndrom und Parkes-Weber-Syndrom

Arteriovenöse Malformation einer Gliedmaße mit multiplen arteriovenösen Fisteln, Riesenzunahme, Ulzerationen und erhöhter kardialer Belastung, Ersteres kombiniert mit kutanem Naevus flammeus.

E. Therapie

Kapilläre Malformationen können mit dem gepulsten Farbstofflaser, venöse Malformationen mit einer Verödungstherapie behandelt werden; bei Malformationen mit starkem zuführendem Gefäß Exzision mit Gefäßdurchtrennung. Problematische lymphatische und einzelne arteriovenöse Malformationen können durch hochprozentige alkoholische Lösungen unter strenger Überwachung sklerosiert werden.

F. Akroangiodermatitis

Scharf begrenzte, schwarzbraune bis livide Plaques und Knoten, teils leicht infiltriert oder feinlamellär schuppig. Klinik und Histologie entsprechen einem Kaposi-Sarkom. Das *benigne Pseudo-Kaposi-Sarkom* tritt infolge langanhaltender venöser Hypertonie bei arteriovenösen Malformationen oder chronisch venöser Insuffizienz auf.

G. Glomustumoren

Glomustumoren sind prall-elastische, subkutane Knoten, die im Laufe des Lebens entweder solitär oder disseminiert, dann oft familiär, auftreten. Die Knoten sind primär akral lokalisiert und sehr druckempfindlich. Subungual als schmerzhafter, schwarzer Fleck können sie zu Nagelwachstumsstörungen führen.

■ Therapie

Exzision der schmerzhaften Knoten, da benign.

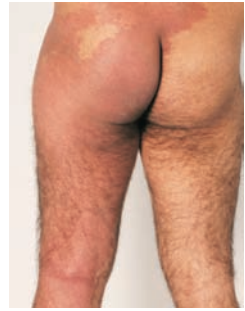
Gefäßmalformationen



Telangiektasien



Naevus flammeus



Klippel-Trenaunay-Syndrom

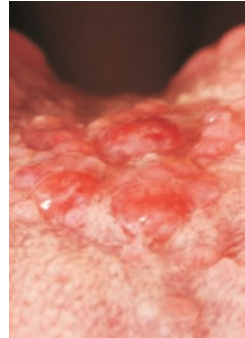
A. Kapilläre Malformationen



B. Venöse Malformationen



Lymphangioma circumscriptum cysticum



Lymphangiom an der Zunge

C. Fehlbildungen der Lymphgefäße



Kapilläre Malformation vor und nach Lasertherapie

E. Therapie

22.5 Hämangiome und andere benigne Gefäßtumoren

A. Infantile Hämangiome

■ Epidemiologie

Häufigste Gefäßläsion, die bei 5 % aller Neugeborenen in den ersten Lebenswochen auftritt. Mädchen sind 3-mal so häufig betroffen wie Jungen. Bei Frühgeborenen wesentlich häufiger, je jünger, desto höheres Risiko, dann oft auch multipel.

■ Pathogenese

Hypoxiebedingte Angioneogenese, Glut-1-positive Gefäßstammzellen.

■ Klinik

Oft am Kopf oder Nacken. Ausgehend von einer blassroten Makula mit Teleangiektasien entwickeln sich meist in den ersten Lebenswochen helle bis livid erythematöse, gummiartige Knoten. Im Rahmen der Rückbildung zeigt sich erst ein grauer Schleier, dann ein Abflachen des Tumors und schließlich eine narbige Abheilung.

Folgende Varianten sind bekannt:

- Kongenital: Glut-1-negativ, voll entwickelt bei Geburt. Einteilung in RICH („rapidly involuting congenital hemangioma“) und NICH („non-involuting congenital hemangioma“).
- Multipel oder segmental: bei > 5 Gefahr der Leber- und Darmbeteiligung.
- Syndromassoziiert: PHACE-Syndrom („posterior fossa Dandy-Walker malformation“, „segmental hemangioma“, „arterial anomalies“, „cardiac anomalies“ [Aortenisthmusstenose], „eye anomalies“). Frauen sind 9-mal häufiger betroffen. Komplikation: Kasabach-Merritt-Syndrom, chronische Verbrauchskoagulopathie mit erheblichen Blutungen.

■ Histopathologie

Selten notwendig. Im Frühstadium sehr zellreiche, lobuläre Proliferation plumper Endothelzellen und Perizyten mit Gefäßlumina. Im Gegensatz zu Malformationen exprimieren die Gefäßzellen Glut 1.

■ Verlauf

In 80 % Wachstumsstopp in den ersten 6 Monaten, spontane Rückbildung von 50 % bis zum 5. Jahr, von 70 % bis zum 7. Jahr unter Hinterlassung von teleangiektatischen, atrophischen Narben. Komplikationen können sein:

- Ulzeration: häufig, meist unproblematisch. Therapie mit antiseptischen Wundauflagen.

- Narben: oft im Gesicht auftretend, entweder nach spontaner Abheilung oder therapiebedingt.
- Periorbital und periorifizial: Gefahr der Beeinträchtigung von Sehen oder Fehlstellung des Bulbus und Amblyopie, des Mund-Kiefer-Wachstums, Nasenknorpels, selten Beeinträchtigung vitaler Funktionen.
- Aggressiv wachsende: manche Hämangiome neigen trotz früher Kryotherapie zu einem sehr schnellen, aggressiven Wachstum, das schnell zur Mutilation oder zu schweren Langzeitschäden führen kann. *Merke:* hier zügige Systemtherapie!
- Shunt: Rechtsherzüberlastung.
- Systemischer Befall: multiple und große Hämangiome können mit Gastrointestinal- und Leber-Hämangiomen assoziiert sein, besonders große und zervikofaziale mit ZNS-, Herz- und Gefäßanomalien.

■ Therapie

- Kryokontakttherapie kombiniert mit konsequenter Kompression zum Durchfrieren im Frühstadium.
- Exzision bei starker arterieller Blutzufuhr.
- Farbstoff-Laser.

Bei aggressiv wachsenden Hämangiomen und frühzeitig bei Hämangiomen im Gesicht: Beta-blocker, namentlich Propanolol, sind die Therapie der Wahl. Diese scheint immer zur Regression zu führen. Auch die topische Applikation von Propanolol okklusiv hilft.

B. Granuloma pyogenicum

Reaktive, oft posttraumatische, vaskuläre Proliferation. Erythematöser, pilzförmiger Knoten mit leicht blutender Oberfläche. Prädisloktionsstellen sind der Nagelfalz, bei Neugeborenen der Nabel, in der Schwangerschaft die Gingiva (Epulis).

■ Therapie

Exzision und Histologie. Bei Rezidiv Aufschießen multipler Satellitenknötchen möglich.

C. Eruptive Angiome

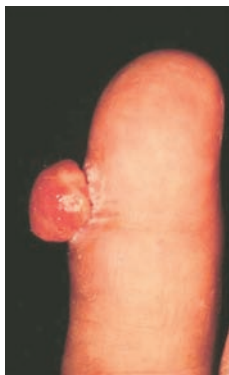
Häufigstes Angiom: wenige Millimeter große, rubinrote, harmlose Knötchen, meist am Stamm älterer Patienten. Bei Behandlungswunsch Lasertherapie.

Hämangiome und andere benigne Gefäßtumoren

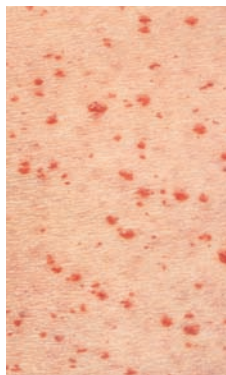


Hämangiome vor und nach Kryotherapie

A. Infantile Hämangiome



B. Granuloma pyogenicum



C. Eruptive Angiome

22.6 Maligne und andere Gefäßtumoren

A. Kaposi-Sarkom

4 klinische Typen:

- Klassisch: ältere Männer aus dem Mittelmeergebiet oder jüdischer Abstammung, meist an Beinen und Füßen, chronisch, langsame Progression.
- Endemisch: häufigster Tumor in Äquatorialafrika; variable Ausprägung von chronischen Haut- bis fulminanten Lymphknotentumoren.
- Iatrogen: disseminiert bei Immunsuppression. Rückbildung nach Absetzen/Umstellen auf mTOR-Inhibitoren (Sirolimus).
- HIV/AIDS: Markererkrankung für AIDS vor der Möglichkeit des HIV-Nachweises; häufiger bei homosexuellen Männern (nicht obligat mit HIV/AIDS); deutlicher Rückgang nach HAART-Einführung (Kap. 37.1).

■ Pathogenese

Realisationsfaktoren sind das humane Herpesvirus (HHV) 8 und Immunsuppression.

■ Klinik

Sehr variabel von ovalen bräunlichen Makulä und flachen Papeln in den Hautspaltlinien über Knoten und Plaques bis zu erodierten Tumoren. Bei HIV/AIDS oft Schleimhautbefall, ohne HAART, mit schlechter Prognose.

Bei größeren Tumoren Ulzerationen und Blutung. Als Systemerkrankung Befall von Gastrointestinaltrakt, Lunge und Lymphknoten.

■ Histopathologie

In frühen Sarkomen Gefäßvermehrung, schlitzförmige venöse Lumina, später Transdifferenzierung in lymphatische Spindelzellen; ausgeprägte Hämosiderinablagerungen.

■ Differenzialdiagnose

- Akroangiodermatitis (Pseudo-Kaposi-Sarkom) bei CVI oder bei AV-Fisteln.
- Spindelzellhämangiom.
- Bazilläre Angiomatose durch *Bartonella henselae* bei AIDS, Systemangiomatose.
- Andere Gefäßtumoren.

■ Therapie

Angepasst an die klinische Situation. Bei HIV/AIDS führt HAART meist zur Abheilung, nach Organtransplantation Umstellung von Calcineurinantagonisten auf Sirolimus. Bei asympto-

matischem Befall älterer Patienten abwarten, Exzision, Kryo- oder Radiotherapie (20–30 Gy). Bei Progress systemisch Interferon- α oder liposomale Anthrazyklone.

B. Angiosarkom

Erythematöser, später kontusiformer, flacher Tumor am UV-exponierten Kapillitium und im Gesicht; Androtropie. Im Frühstadium oft Makula, dann teigiges Ödem mit unklarer Schmerzsymptomatik, später Knoten.

- Stewart-Treves-Syndrom: Angiosarkom auf chronischem Lymphödem nach Mastektomie.
- Post-Radiatio: Oft in thorakalen und abdominalen Bestrahlungsfeldern (Mamma!) mit jahrelanger Latenz.

Cave Die benigne endotheliale Proliferation ist ein Vorläufer des Angiosarkoms!

Merke Nach Radiatio sind vaskuläre Läsionen immer angiosarkomverdächtig. Anfangs histologisch und klinisch irreführend benigne.

■ Histopathologie

Schlitzzartige Gefäßlumina mit atypischen CD31⁺-Endothelzellen.

■ Therapie

Großzügige, mikroskopisch kontrollierte Exzision; wenn inkomplett: Nachbestrahlung. Derzeit 5-Jahres-Überleben 10%.

C. Weitere vaskuläre Tumoren

Verschiedene Gefäßtumoren, die gewöhnlich nur histologisch diagnostizierbar sind.

■ Angiokeratom

Unmittelbar subepidermal gelegene Angiome mit reaktiver keratotisch-verruziformer Oberfläche. Häufig skrotal und an der Vulva im Alter. Wenn thrombosiert, Differenzialdiagnose Melanom. Multipel in frühem Alter und periumbilikal Marker für Morbus Fabry (Kap. 27.7)

■ Angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie

Rotbraune Knoten oft an Kopf, Nacken und Ohren. **Histopathologie:** Kombination aus Gefäßen mit prominenten Endothelien, Lymphozyten und zahlreichen Eosinophilen.

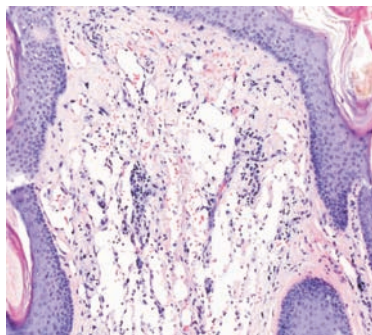
Maligne und andere Gefäßtumoren



A. Kaposi-Sarkom

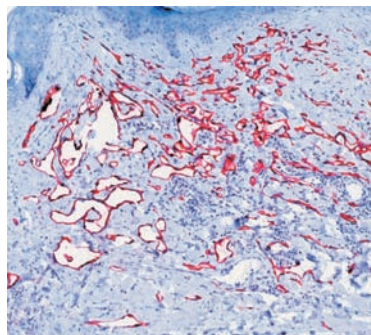


B. Angiosarkom



Schlitzartige Gefäßlumina

B. Angiosarkom



Expression des Lymphendothelmarkers D2-40

A. Gutartige neurale Tumoren

Ein Charakteristikum neuraler Tumoren ist ihre Schmerzhaftigkeit. Einzelne Tumoren können exzidiert werden.

■ Neurofibrom

Relativ häufig als einzelne, fleischige oder aber auch weiche, hautfarbene Papel, klinisch einem dermalen Nävus oder einem pendelnden Fibrom ähnlich. Histologisch locker disseminiert, spindelförmige Zellen mit wellenförmigen Kernen, schlecht abgegrenztem Zytoplasma und Mastzellen. Bei multiplen Vorkommen Ausschluss einer Neurofibromatose (Kap. 30.1; auf Café-au-Lait-Flecken und Freckles in den Axillen achten).

■ Plexiformes Neurofibrom, Wamme

In der Tiefe dunkel pigmentierter Tumor mit überschießendem Gewebewachstum, teils sehr entstellend. Tief dermal/subkutan infiltrierende Neurinome. Fast pathognomonisch für die Neurofibromatose 1. Entartung selten, aber Ursprung der Hälfte aller malignen peripheren Nerventumoren (Kap. 22.3).

■ Traumatisches Neurom

Oft an Händen und Füßen (Morton Neurom) oder posttraumatisch, meist in Operationsnarben und am Amputationsstümpfen. Schmerzhaft. Histologisch ineinander verschränkte Nervenzellen mit Narbengewebe.

■ Schleimhautneurom

Glasige Papel der oralen oder okulären Mukosa.

Cave Bei der Diagnose traumatisches mukosales Neurom an die Differenzialdiagnose MEN 2B (Kap. 27.3) denken.

■ Schwannom, Neurilemmom

Subkutaner, eingekapselter, schmerzfreier Knoten, manchmal schon klinisch in Verbindung mit einem Nerv. Bei multiplen Vorkommen an eine Neurofibromatose 2 denken (Kap. 30.1). Praktisch immer benigne.

Histopathologie. Zellreiche, spindelförmige S100⁺-Schwann-Zellen.

■ Granularzelltumor

Tumor nicht sicherer Ätiologie, wahrscheinlich Sonderform des Schwannoms des Erwachsenen. Oft im Oropharynx, aber auch an jeder anderen Körperstelle. Meist wird der Tumor bis kirschgroß. Er ist schwer abgrenzbar, erythematös. Wegen der verrukösen Oberfläche Verwechslung mit Plattenepithelkarzinom möglich.

Histopathologie. Tief subkutan, polygonale S100⁺-Tumorzellen mit eosinophilen PAS⁺-zytoplasmatischen-Granula. Neuronale Marker positiv.

B. Merkel-Zell-Karzinom

Oft UV-provozierter Tumor älterer Patienten mit starker Inzidenzzunahme. Das Merkel-Zell-Karzinom wurde erstmals um 1970 beschrieben. Davor wurden die Tumoren fälschlicherweise als Lymphom oder Bronchialkarzinommetastasen diagnostiziert.

Pathogenese. Merkel-Zellen sind neuroendokrinen Ursprungs und entwickeln sich aus dem Epithel. Man findet sie in der unteren Epidermis und der oberen Dermis in enger Nähe zur Haarscheibe. Der Merkel-Zell-Polyomavirus (MPV) wird in $\geq 80\%$ der Tumoren gefunden.

Klinik. Merkel-Zell-Karzinome schießen meist bei älteren Patienten als kirschähnliche, rötliche Knoten v.a. am Kopf und am Hals in 2–3 Monaten aus lichtgeschädigter Haut.

Histopathologie. Pseudotubulär, diffus oder nestförmig angeordnete kleine Tumorzellen mit runden hyperchromatischen Kernen und zahlreichen Mitosen. Die Zellen sind positiv für Zytokeratin 20 und neuronspezifische Eno-lase.

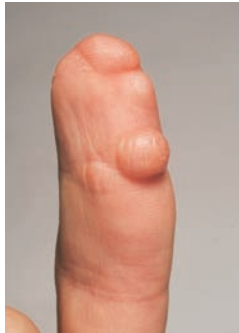
Differenzialdiagnose. Lymphom, Adnextumor, Metastase eines Bronchialkarzinoms.

Therapie. Mikroskopisch kontrollierte Exzision oder 3 cm Sicherheitsabstand kombiniert mit Sentinellymphknotenbiopsie wegen diffussem Wachstum, Randkontrolle mittels Immunhistologie (Keratin-20⁺-Einzelzellen). Diskutiert wird die Nachbestrahlung der Exzisionsstelle des Primärtumors und der drainierenden Lymphknotenstationen auch bei negativem Sentinel in einer adjuvanten Dosis von 50 Gray. Bei 30–50% der Patienten verläuft die Erkrankung letal.

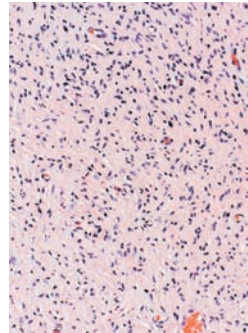
Neurale Tumoren



Neurofibrom



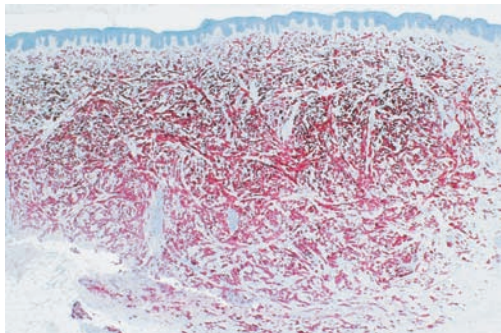
Neurofibrom



Histologie Neurofibrom



Neuroilemmom

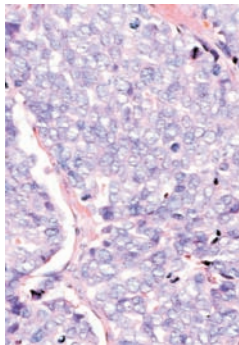


Granularzelltumor S100 positiv

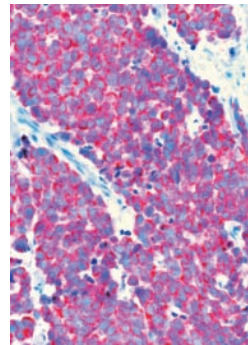
A. Gutartige neurale Tumoren



Klinik



Histologie



Zytokeratin-20
Immunfärbung

B. Merkel-Zell-Karzinom

23.1 Lymphome

A. Definition und Klassifikation

Kutane T- und B-Zell-Lymphome (CTCL und CBCL) sind die zweitgrößte Gruppe extranodulärer Lymphome. Sie sind sehr heterogen und haben in Europa eine Inzidenz von 0,5/10⁵. Sie entstehen primär in der Haut, 75% sind CTCL. Aktuell erfolgt die Einteilung nach der WHO-/EORTC-Klassifikation 2005.

B. Pathogenese

Abgesehen von seltenen B-Zell-Lymphomen, die infektgetriggert sein können (Epstein-Barr-Virus, EBV) ist die Pathogenese ungeklärt. Teilweise finden sich genetische Mutationen. Eine anhaltende Lymphozytenstimulation wird angenommen.

C. Parapsoriasis

■ Kleinfleckige Parapsoriasis

An den Extremitäteninnenseiten, aber auch diffus, etwa 1–2 cm breite, digitale, sehr flache, lachsfarbene bis erythematöse Infiltrate oder Atrophien mit feinlamellärer Schuppung. Histologie: Diskrete oberflächliche Dermatitis. Dermatitis ohne Übergang in ein CTCL. Therapie: UVB-311 nm.

■ Großfleckige Parapsoriasis

Jahre bis Jahrzehnte stabile, symptomlose, scharf begrenzte, pseudoatrophische oder diskret infiltrierte, bogige Makulä und Plaques oft glutal oder am Stamm. Meist < 10% der KOF. Die großflächigen, patchförmigen Infiltrate mit dem histologischen Bild eines Ekzems ohne lymphozytäre Mikroabszesse neigen dazu, in eine *Mycosis fungoides* überzugehen. Wiederholte Biopsien in jährlichen Abständen. Therapie: PUVA oder UVB-311 nm.

D. Mycosis fungoides

Epidemiologie. Die *Mycosis fungoides* (MF), das häufigste CTCL, ist für die Hälfte aller kutanen Lymphome verantwortlich.

Pathogenese. Unbekannt.

Klinik. 3 klassische Stadien:

- Prämykoides oder Patchstadium: Jahre bis Jahrzehnte stabile großfleckige Parapsoriasis.
- Plaquestadium: deutlich erhabene, oft dunkel erythematöse Plaques, teils mit groblamellärer Schuppung, Erosionen und Atrophien. Wichtig: Nebeneinander von hellen Patches und dunklen Plaques.

- Tumorstadium: unterschiedlich große, oft nässende Tumoren mit aggressivem Wachstum neben Patches und Plaques.

Merke Eine MF d'emblée, die fast nur Knoten aufweist, ist sehr selten. Die Klinik suggeriert dringend ein anderes CTCL.

Cave Progress in ein aggressives Lymphom ist möglich.

Varianten:

- Follikuläre MF: permanente Alopezie durch Haarfollikelinfiltrate.
- Poikilodermatische MF: Atrophie, Teleangiectasen, scheckige Erytheme.
- Facies leontina: im fortgeschrittenen Stadium starke Gesichtsinfiltration.
- Granulomatous slack Skin: schlaffe Haut durch tumorbedingte Zerstörung der elastischen Fasern in Axillen und Leisten.

Histopathologie. Im Patchstadium Dermatitisbild mit aktivierten, reifen, CD4⁺-T-Lymphozyten. Im Plaquestadium epidermotrope Invasion atypischer CD4⁺-Lymphozyten in die Epidermis. Im Tumorstadium dichte, monoklonale T-Zell-Blasten.

Differenzialdiagnose. Anfangs Ekzem, Tinea, Psoriasis; follikulärer CDLE.

Therapie. Abhängig vom Stadium:

- Prämykoides Stadium: Kontrolle, evtl. Therapie mit UVB-311 nm.
- Plaquestadium: UVB-311 nm, PUVA, Kortikosteroide oder Retinoide (Bexaroten) topisch. PUVA in Kombination mit Retinoiden systemisch oder IFN- α .
- Tumorstadium: PUVA in Kombination mit Retinoiden systemisch oder IFN- α . Röntgenbestrahlung einzelner Knoten; systemisch neue Retinoide. Unterschiedliche Chemotherapieschemata mit nur zeitlich begrenzter Remission.

Prognose. Bis zum begrenzten Patchstadium sind die Lebenszeiten praktisch normal. Die 10-Jahres-Überlebenschancen (< 10% KOF) sind im Patchstadium 97%, im disseminierten Plaquestadium 83%, im Tumorstadium 42% und bei Lymphknotenbefall 20%.

E. Sézary-Syndrom

Kombination aus Erythrodermie, Lymphadenopathie und > 20% zirkulierende, atypische T-Zell-Blasten mit zerebriformen Kernen. Oft bei Älteren mit schlechter Prognose. Abklärung anderer Erythrodermieursachen notwendig, da auch eine ekzeminduzierte Erythrodermie zu lymphomähnlichen Lymphknoten und

Lymphome

Erkrankung	% der Lymphome	5-Jahres-Überleben
primäres kutanes T-Zell-Lymphom		
Mycosis fungoides	40 – 50%	88%
prämykoides Stadium		98%
Plaquestadium		83%
Tumorstadium		42%
Sézary-Syndrom	3%	24%
lymphomatoide Papulose	12%	100%
anaplastisches großzelliges (CD30+) T-Zell-Lymphom	8%	95%
subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom	1%	80%
primäres kutanes B-Zell-Lymphom		
Marginalzonen B-Zell-Lymphom	5 – 10%	>95%
kutanes follikuläres Lymphom	11%	95%
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom Beintyp	3 – 5%	55%

A. Klassifikation



Prämykoides Stadium



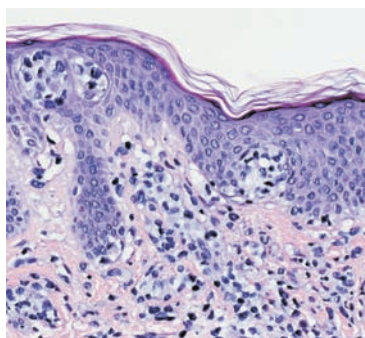
Plaquestadium



Tumorstadium



Poikilodermatische Mycosis fungoides



Epidermotrope Invasion atypischer Lymphozyten (Pautrier-Mikroabszesse)

D. Mycosis fungoides

23.1 Lymphome

lymphomähnlichem Blutbild führt. Behandlung ähnlich wie MF im Tumorstadium, zusätzlich auch extrakorporale Photophorese.

F. Weitere lymphoproliferative Erkrankungen

■ CD30⁺ lymphoproliferative Erkrankungen

CD30 ist ein Zytokinrezeptor der TNF-Rezeptorfamilie. Er wird stark auf der Oberfläche von verschiedenen, aktivierten T-Zell-Populationen exprimiert, einschließlich 20% der CTCL.

Lymphomatoide Papulose. Disseminierte, erythematöse Papeln und Knoten, teils kalottenförmig, teils hämorrhagisch, nekrotisch oder ulzerös mit spontaner Abheilung, aber häufigen Rezidiven. Histologisch keilförmiges Infiltrat großer, atypischer CD30⁺-T-Lymphozyten. Wird als reaktive Erkrankung angesehen, selten Übergang in ein Lymphom ($\pm 10\%$).

Primär kutanes, anaplastisches, großzelliges CD30⁺-T-Zell-Lymphom. Einzelne oder multiple, rotbraune, subkutane Knoten, oft gruppiert, schnell auftretend. Differenzialdiagnose Pseudolymphom, da gute Prognose; 5-Jahres-Überleben > 90%. Therapeutisch Exzision, Bestrahlung, Low-Dose-Methotrexat.

Hodgkin-Lymphom. Selten mit kutaner Beteiligung oder kutanen Ursprungs.

Merke Patienten mit diesen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko, eine andere CD30⁺-Erkrankung oder eine MF zu entwickeln.

■ Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom

Erstreckt sich die maligne Proliferation bis in das subkutane Fett, kann klinisch eine Pannikulitis imitiert werden. Klinisch führt es zu einer ulzerierenden Pannikulitis.

Histopathologie. CD8⁺- $\alpha\beta$ -T-Zellen mit guter Prognose, $\gamma\delta$ -T-Zellen und Nachweis von Hämphagozytose mit schlechter Prognose.

■ Pagetoide Retikulose

Scharf begrenzte Plaque, meist einseitig palmar oder plantar, mit feinlamellären Schuppen, Papeln, Papulovesikeln.

Histopathologie. Pagetoide Durchsetzung der hypertrophen Epidermis mit CD4⁺- oder CD8⁺-T-Lymphozyten.

Therapie. PUVA oder Röntgenbestrahlung mit 20–30 Gy.

G. Kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)

■ Marginalzonenlymphom

Einzelne oder multiple, erythematös livide, subkutane Knoten am Stamm, oft bei Männern > 50 Jahre.

Histopathologie. CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺-B-Lymphozyten mit κ - oder λ -Leichtkettenrestriktion. Ähnlichkeit zum *Helicobacter-pylori*-getriggerten MALT-Lymphom des Gastrointestinaltrakts.

■ Kutanes follikuläres Lymphom

Subkutane, rotbraune Knoten, oft am oberen Rücken und Kopf.

Histopathologie. CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺-B-Lymphozyten mit κ - oder λ -Leichtkettenrestriktion. Follikuläre Strukturen aus proliferierenden Zentrozyten und Zentroblasten.

Therapie. Schwere Abgrenzung zum Pseudolymphom. Bei Zweifeln Heilversuch mit Antibiotika. Sonst Exzision oder Bestrahlung. Disseminierte Tumoren: Anti-CD20-Antikörper.

■ Diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom vom Unterschenkeltyp

Seltener Tumor, charakterisiert durch schnell wachsende, erythematöse Knoten, oft multipel, häufig am Unterschenkel.

Histopathologie. Blastäre CD19⁺, CD20⁺-B-Lymphozyten-Expression von bcl-2.

Prognose. Vorsichtig.

Therapie. Exzision, Bestrahlung, Anti-CD20 oder Chemotherapie.

H. Pseudolymphome

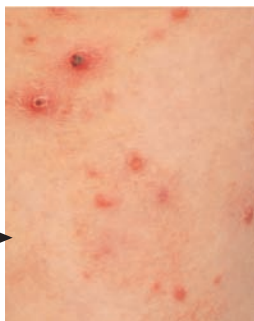
Bezeichnung für gutartige lymphozytäre Infiltrate, die Charakteristika von Lymphomen tragen:

- *Borrelia-burgdorferi*-induzierte, lymphozytäre Proliferation (Lymphadenosis cutis benigna),
- selten Nachahmen von Keimzentrumslymphomen – Abheilen mit Antibiotika,
- lymphozytäre Arzneireaktion,
- Lupus tumidus (Kap. 17.5),
- Insektenstichreaktion,
- vaskuläre Tumoren mit dichtem, lymphozytärem Infiltrat (angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie, Kap. 22.6).

Lymphome



Lymphomatoide Papulose, Übersicht



Detail: multiple, teils hämorrhagisch nekrotische Knoten



Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom

F. Weitere lymphoproliferative Erkrankungen



Follikuläres Lymphom



B-Zell-Lymphom vom Unterschenkeltyp

G. Kutane B-Zell-Lymphome



H. Pseudolymphome



23.2 Mastozytosen

A. Einleitung

Mastzellen medieren wichtige Immunreaktionen (Kap. 5.3). Sie siedeln sich präferenziell perivaskulär und in den Barriereorganen Haut und Schleimhaut an. Mechanische, pharmakologische (ASS, Kodein) und immunologische Reize führen zur schnellen Freisetzung zahlreicher Mediatoren aus den Granula.

Mastozytosen sind Erkrankungen mit Vermehrung von Mastzellen. Bei 80% der Patienten ist die Mastozytose auf die Haut beschränkt, während bei 20% insbesondere Milz, Knochenmark und Darm miterkranken. Hinweisend ist eine Erhöhung der Mastzelltryptase im Serum. Mastozytome treten solitär oder multipel auf. Mastzellen sind rund bis oval geformt, sind CD117-positiv (Kit-Ligand) und zeigen in der Giemsa- oder Toluidinblau-Färbung Granula. Im Kindesalter ist eine spontane Rückbildung häufig, die Erwachsenenform persistiert.

B. Mastozytom

Oft einzelner, rotbrauner Knoten, am häufigsten bei Kindern. Typisch sind Erythem, urtikarielle Schwellung, manchmal Blasen mit Juckreiz nach mechanischer Irritation aufgrund der Freisetzung von Histamin (*Darier-Zeichen*). **Histopathologie.** Ansammlung von runden bis quaderförmigen Zellen, die als melanozytärer Nävus oder Glomustumor missinterpretiert werden können.

Differenzialdiagnose. Differenzialdiagnostisch muss an einen Spitz-Nävus und ein Xanthogranulom gedacht werden.

Therapie. Eine Exzision störender Mastozytome ist sinnvoll.

C. Urticaria pigmentosa

Oft schubweises Auftreten multipler Mastozytome in Form multipler, rotbrauner Makulä und Papeln, die aufgrund des dichten Mastzellinfiltrats stark jucken können.

- Kinder zeigen oft eine bullöse Form, meist mit Spontanheilung nach Jahren.
- Bei Erwachsenen oft CD117-Mutation.
- Selten Hämorrhagien mit nachfolgender Hämosiderinablagerung.

Klinik. Das Darier-Zeichen, schwere Urtikaria und Systemmanifestationen wie Diarrhö, Hypovolämie sind charakteristisch. Bei schweren Anaphylaxien an Mastozytose denken. Bei Befall des Knochens Osteoporose möglich.

Histopathologie. Unterschiedlich dichte Mastzellinfiltrate perivaskulär mit vermehrter Pigmentierung der basalen Keratinozyten als Folge der Melanozytenstimulation.

Differenzialdiagnose. Syndrome mit multiplen melanozytären Nävi, Lentiginen, auch Xanthogranulome müssen abgegrenzt werden.

Therapie. Antihistaminika können den Histaminrelease reduzieren, PUVA kann Mastozytome supprimieren.

D. Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)

Diffuse Mastzellansammlung der Haut bei Erwachsenen mit zart braunen, teleangiektatischen Makulä, die manchmal nur subtil, aber mit einer schweren systemischen Mastozytose assoziiert sein können.

E. Systemische Mastozytose

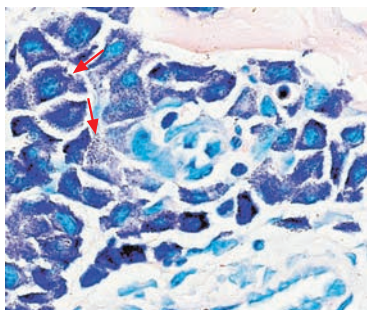
Diese hämatologische Erkrankung führt zur Haut- und Organbeteiligung. Tryptasewerte > 15 ng/ml bei kutaner Mastozytose weisen auf eine systemische Manifestation hin. Neben einer Knochenmarkpunktion sollten bei klinischer Symptomatik auch eine Knochendichtemessung und eine Gastro- und Koloskopie erfolgen.

Prognostisch ungünstig:

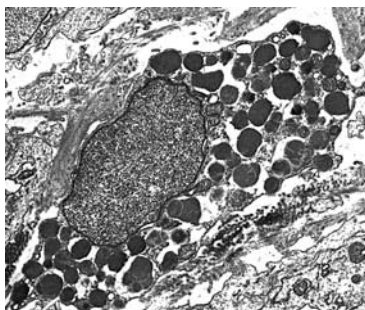
- > 200 ng/ml Serumtryptase,
- > 30% Mastzellanteil im Knochenmark,
- myelodysplastische oder myeloproliferative Störung anderer hämatopoetischer Zellen,
- Lymphknoten-, Milz-, Leberbeteiligung.

Klinik. Die klinischen Befunde sind variabel. Manche Patienten haben keine Urticaria pigmentosa, meist ist die Haut aber miterkrankt. Häufig sind Knochenmark- und Knochenbefall. Selten sind Mastzelleukämie oder Mastzellsarkom.

Therapie. Die Therapie ist schwierig und umfasst Antihistaminika, Biphosphonate, Glukokortikoide und IFN- α . Die c-Kit-Mutationen liegen so, dass Kit-Kinaseinhibitoren nur selten (< 5%) wirksam sind. Notfallset.

Mastozytosen

Mastzellen mit Granula (Pfeile) in der Toluidinblau-Färbung



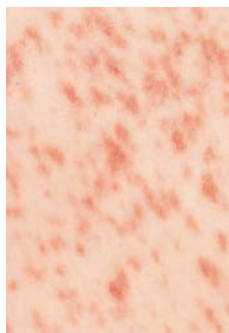
Mastzelle mit Granula in der Elektronenmikroskopie

A. Einleitung

Mastozytom mit positivem Darier-Zeichen

B. Mastozytom

Disseminierter Befall mit rotbraunen Makulä



Detailaufnahme



Positives Darier-Zeichen mit erektilen Papeln



Bullöse Mastozytose

C. Urticaria pigmentosa

23.3 Histiozytosen, Leukämien

Die Histiozytosen beinhalten Erkrankungen der dendritischen Zellen wie Langerhans-Zellen und der Makrophagen. Beide sollten aufgrund unterschiedlicher Klinik und Prognose klar voneinander abgegrenzt werden. Zu den Makrophagenerkrankungen gehören die Sinushistiozytose, juvenile Xanthogranulome und einige sehr seltene Erkrankungen.

A. Langerhans-Zell-Erkrankungen

■ Pathogenese

Seltene monoklonale Proliferation der Langerhans-Zellen manchmal mit spontaner Abheilung.

■ Klinik

Zwischen den 4 Ausprägungsformen sind Überlappungen möglich:

- Letterer-Siwe-Krankheit: bevorzugt bei Kindern < 2 Jahre, aber auch bei Älteren; hämorrhagische Papeln in den Beugen. Schwere Krankheitsgefühl bis septisches Bild. Häufig Beteiligung von ZNS, Lunge. Überlebensrate 90%, aber oft Funktionsbeeinträchtigung der betroffenen Organe.
- Hashimoto-Pritzker-Erkrankung: bei Geburt multiple Knoten am Kopf, spontane Abheilung in den ersten Lebenstagen; selten Übergang in Letterer-Siwe. Differenzialdiagnose sind die kongenitale Leukämie, extramedulläre Blutbildung bei Sepsis und Mastozytome.
- Hand-Schüller-Christian-Krankheit (HSC): Trias von Knochenarrosion, Diabetes insipidus und Exophthalmus; an der Haut rotbraune Papeln in den Beugen.
- Eosinophiles Granulom: bei Erwachsenen fokale Knochenarrosionen durch Langerhans-Zell-Tumoren. Spontanfrakturen, Otitis media. An der Haut bräunlich gelbe, solitäre Papeln oder Plaques.

■ Histopathologie

Der Begriff Histiozytosis X wurde eingeführt, um die der ganzen Erkrankungsgruppe gemeinsamen histologischen Charakteristika zu beschreiben. Dermale Infiltrate großer Zellen mit nierenförmigen Kernen, die in die Epidermis einwandern und bei S100, CD1a und meist für Langerin (Birbeck-Granula, CD207) positiv sind. Der Nachweis von Birbeck-Granula im Elektronenmikroskop unterstützt die Diagnose.

■ Differenzialdiagnose

Bei Kindern das atopische Ekzem und die Windeldermatitis.

Merke Bei Kleinkindern mit einer persistierenden, insbesondere hämorrhagischen Dermatitis ist eine Biopsie indiziert, um eine Langerhans-Zell-Erkrankung auszuschließen.

Bei Älteren müssen Xanthogranulom, Mastozytom und Spitz-Nävus histologisch abgegrenzt werden.

■ Komplikationen

Abhängig vom Grad der systemischen Beteiligung. Durchuntersuchung zum Staging erforderlich. Bei Beteiligung der Lungen, Lymphknoten und Knochenmark sehr schlechte Prognose. Kinder mit ausgeprägter Hauterkrankung haben fast immer auch systemische Manifestationen. Bei Erwachsenen kann die Erkrankung auf die Haut oder den Knochen beschränkt sein. Der Knochenbefall ist sehr variabel. Ein Befall des Mastoids oder der Maxilla deutet auf ein generalisiertes Befallsmuster hin, ein Herd der Mandibula oder langer Röhrenknochen bleibt lokalisiert.

■ Therapie

Bei solitären Tumoren Exzision, am Knochen Kürettage. Topisch Klasse-IV-Glukokortikoide, je nach Land Stickstoff-Lost. Gute Erfahrungen sind mit Thalidomid beschrieben worden. Alternativ MTX, Cladribin, Vinblastin und Steroide oder Therapien im Rahmen von Studien.

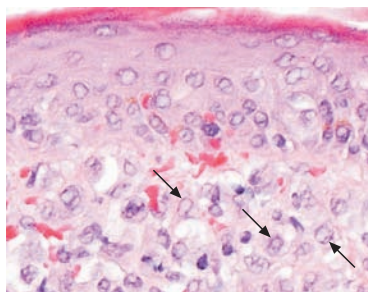
B. Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie (SHML)

Diese Makrophagenerkrankung, auch als Rosai-Dorfman-Syndrom bekannt, führt bei Kindern bis jungen Erwachsenen zu massiver zervikaler Lymphadenopathie mit Spontanheilungstendenz. Bei 15% primär an der Haut rotbraune Knoten. Die großen klarzelligen Makrophagen der Hauttumoren ähneln denen des Lymphknotens und sind bei S100 und Makrophagenmarkern positiv, für CD1a oder Langerin aber negativ.

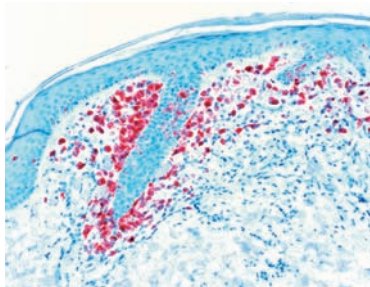
■ Therapie

Exzision störender Tumoren.

Histiozytosen, Leukämien

Exulzerierte Papeln inguinal,
Hand-Schüller-Christian

Dermale Infiltrate histiozytärer Zellen (Pfeile)



Positive Immunfärbung für Langerin



Teils tennisschlägerartige Birbeck-Granula

Erkrankungsvariante	Systemische Beteiligung	Organbeteiligung
Letterer-Siwe	sehr häufig	Lymphknoten, Leber, Milz, Knochenmark
Hashimoto-Pritzker	selten	
Hand-Schüller-Christian	häufig	Hypophyse, Knochen
eosinophiles Granulom	selten	Knochen, selten Haut

Erkrankung	S100	CD1a	CD68	Birbeck-Granula	Langerin (CD207)
Langerhans-Zell-Erkrankung	+	+	–	+	+
Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie	+	–	+/-	–	–
Xanthogranulom	–	–	–	–	–

A. Langerhans-Zell-Erkrankungen

23.3 Histiozytosen, Leukämien

C. Juveniles Xanthogranulom

Der Prototyp einer Makrophagenerkrankung ist das juvenile Xanthogranuloma (JXG). Bei Kindern nicht selten, kommt es zu gelbroten, kalottenförmigen Knötchen am Kopf und in den Beugen.

■ Histopathologie

Ansammlung von Makrophagen mit multinukleären Riesenzellen vom Touton-Typ.

■ Differenzialdiagnose

Spitz-Nävi und Mastozytome.

■ Therapie

Bei Kindern fast immer Spontanheilung, bei Erwachsenen Exzision, wenn Persistenz.

Merke Augenärztliches Konsil, um XG des Ziliarkörpers, der Iris, Uvea und um Einblutungen der vorderen Augenkammer und ein Glaukom auszuschließen.

D. Andere Makrophagenerkrankungen

All diesen Erkrankungen liegt eine Proliferation CD68-positiver Makrophagen zugrunde, bei erheblicher histologischer Variabilität mit vakuolisierten, schaumigen, spindelförmigen oder milchglasartigen Makrophagen. Klinisch handelt es sich immer um solitäre oder multiple, scharf begrenzte, kalottenförmige Papeln.

- Benigne zephale Histiozytose: Papeln an den Wangen kleiner Kinder mit spontaner Abheilung. Klinische Differenzialdiagnose: Langerhans-Zell-Histiozytose.
- Multizentrische Retikulohistiozytose: akral lokalisierte Knoten, assoziiert mit einer destruktiven Arthritis, Autoimmunerkrankung und Malignomen.
- Xanthoma disseminatum: gruppierte, rotbraune Papeln in den Beugen und periorbital auch an der Schleimhaut. Assoziation mit Diabetes insipidus bei normalen Lipidwerten. Differenzialdiagnose: normolipämischer Xanthome.
- Papulöse Xanthome: hautfarbene Papeln ohne Lipidstoffwechselstörung.
- Eruptive Histiozytome: multiple, hautfarbene bis rotbraune, in der Größe wechselnde Papeln. Eventuell frühe Phase der multizentrischen Retikulohistiozytose oder des Xanthoma disseminatum. Fraglich Paraneoplasie bei Erwachsenen.

- Progressive noduläre Histiozytose: Hunderte von oberflächlichen, rotbraunen Papeln oder Knoten neben tieferliegenden größeren Tumoren, die histologisch aus spindelförmigen Makrophagen bestehen. Klinisch oft als Dermatofibrome gedeutet.
- Erdheim-Chester-Syndrom: systemische Xanthogranulomatose, oft mit Knochenbefall und retroperitonealer Fibrose. Mitbefall von ZNS, Herz, Nieren und auch der Haut.

E. Leukämien

Leukämien und Lymphome können entweder zu sekundären Erkrankungen wie Einblutungen aufgrund der Myelodysplasie oder zu Infekten infolge der Immunsuppression führen. Es kann aber auch zu teils typischen, spezifischen Infiltraten kommen.

■ Spezifische Infiltrate (Leucaemia cutis)

Meist disseminierte, eher schnell wachsende, livid-kontusiforme Knoten (Leukämien) und glatte, 2–3 mm große Papeln (B-Zell-Lymphome). Spezifische Infiltrate finden sich bei etwa 7% der Patienten mit CLL oder AML vor der leukämischen Manifestation im Blut (aleukämische Leucaemia cutis). Insgesamt finden sich spezifische Infiltrate gerne in Narben (Zoster) oder in vorgeschädigter Haut. Bei starker leukämischer Ausprägung und T-Zell-Lymphomen kann es zur Facies leonina und Gingivahyperplasie kommen.

■ Unspezifische Läsionen

Sie umfassen den persistierenden Herpes simplex, Zoster mit atypischem Verlauf und schwere Staphyloidermien, insbesondere periorifizial. Bei Leukämien kommt das Sweet-Syndrom häufiger vor. Tumorbedingte Gerinnungsstörungen oder ein myelodysplastisches Syndrom können zu Purpura, Sugillationen oder eingebluteten Pannikulitiden führen. Schwere, bullöse, nekrotisierende Läsionen nach Insektenstich sind bei der CLL beschrieben worden.

■ Therapie

Im Vordergrund steht die Behandlung der Leukämie; störende Knoten der Haut können supportiv oder palliativ mit 20–30 Gray bestrahlt werden.

Histozytosen, Leukämien

**C. Juveniles Xanthogranulom**

Xanthoma disseminatum



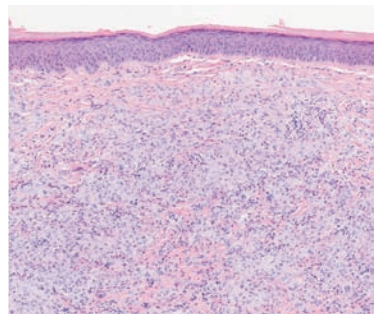
Detail mit flächig konfluierenden, braunroten Knoten



Periorbitale, braune Knoten mit Infiltration der Kornea bei Xanthoma disseminatum



Xanthoma disseminatum



Makrophageninfiltrate bei Xanthoma disseminatum

D. Andere Makrophagenerkrankungen

24.1 Vitiligo und Albinismus

A. Vitiligo (Weißfleckenkrankheit)

Erworbene fleckige Depigmentierungen der Haut unklarer Genese; harmlos, aber kosmetisch störend. Die Prävalenz liegt bei 1%, das Hauptmanifestationsalter zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, in 30–40% familiäre Häufung. Assoziiert kommen Alopecia areata, Augenerkrankungen (Uveitis), Autoimmunthyreoiditis (bis 30%), atrophische Gastritis mit perniziöser Anämie und Diabetes mellitus vor. Die Vitiligo kann selten auf ein polyglanduläres Autoimmunsyndrom hinweisen.

■ Pathogenese

Sie ist unklar, diskutiert wird eine Zerstörung der Melanozyten durch zytotoxische T-Lymphozyten.

■ Klinik

Scharf begrenzte, rundliche, konfluierende oder auch bizarr geformte, weiße Flecken unterschiedlicher Größe. Anfangs oft erythematöser, feiner Randsaum. Das häufigste *Verteilungsmuster* ist der *akrofaziale Typ* mit Vitiligo periorbital, perioral, an den distalen Extremitäten und im Genitoanalbereich. Weitere Verteilungsmuster sind viele Herde ohne Prädiagnostik, wenige Herde an jeder beliebigen Stelle oder wenige Herde segmental angeordnet. Die Haare in Vitiligoherden können pigmentiert oder weiß sein.

■ Histopathologie

Innerhalb der depigmentierten Herde Verlust der Melanozyten.

■ Differenzialdiagnose

Piebaldismus und Naevus anaemicus (Vasokonstriktion durch erhöhte Katecholaminempfindlichkeit) sind angeboren. Lichen sclerosus et atrophicus, zirkumskripte Sklerodermie sind sklerotisch atroph. Pityriasis alba bei atopischem Ekzem und Pityriasis versicolor schuppen mehlistaubartig. Syphilitische und postentzündliche Leukoderme bei Psoriasis. Depigmentierungen durch chemische Substanzen (Hydrochinonderivate) sind abzugrenzen. In Lepraherden besteht oft Taubheitsgefühl.

■ Therapie

Therapeutisch bei etwa 30% eine deutliche, bei 30% eine marginale Repigmentierung, die follikulär beginnt und gefleckt ist. Behandlung:

- topische Glukokortikoide oder Tacrolimus,
- UVB-311 nm oder PUVA,
- UVA- und UVB-Schutz vor Verbrennung und zur Kontrastminderung,
- Camouflage – medizinische Make-ups zur Abdeckung, kosmetisch sehr hilfreich!

B. Albinismus

Störung der Melaninproduktion und des Melanintransfers bei normaler Melanozytenzahl aufgrund genetischer Defekte. Beim *okulokutanen Albinismus* (OCA Typ1–4), autosomal rezessiv vererbt, fehlt Melanin im Auge, in der Haut und in den Haaren. Beim *okularen Albinismus* (X-chromosomal) stehen die Augenveränderungen im Vordergrund.

■ Klinik

Hypomelanose von Haut und Haaren in unterschiedlicher Ausprägung.

Tyrosinasenegativer OCA 1. Keine Tyrosinaseaktivität, somit ist der erste Schritt der Melaninsynthese blockiert. Bei Geburt weißes Haar, weiße Haut, blaue Augen, die oft bei bestimmtem Lichteinfall rot erscheinen; bleibende Sehschwäche, Photophobie und Nystagmus.

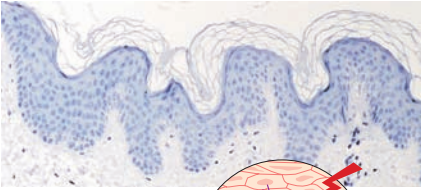
Tyrosinasepositiver OCA 2. Häufigste Albinismusform, mit einer Prävalenz in den USA von 1 : 15 000 bei Farbigen und 1 : 36 000 bei Weißen. Mutation von Protein P, dadurch Fehlen der Umwandlung von Dopachinon zu Eumelanin. Phäomelanin wird weiter gebildet. Weiße Haut bei Geburt, leichte Cremefärbung in der Pubertät und multiple Lentigines und Nävi in lichtexponierten Arealen möglich. Augensymptome geringer als bei OCA 1.

Lysosomale Störungen mit Albinismus. Störung von lysosomalen Membranproteinen, daher auch Defekte der Leukozyten und Makrophagen mit Infekt und Blutungsneigung (Chediak-Higashi-, Griscelli-Syndrom). Bei Hermansky-Pudlak-Syndrom Thrombozytendefekt mit tyrosinasepositivem Albinismus.

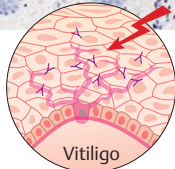
C. Piebaldismus

Seit Geburt scharf begrenzte, pigmentfreie Makulä. Oft weiße Stirnlocke (Poliosis circumscripta). Ursächlich ist eine reduzierte Proliferation und Migration von embryonalen Melanoblasten aus der Neuralleiste, aufgrund einer c-Kit-Mutation.

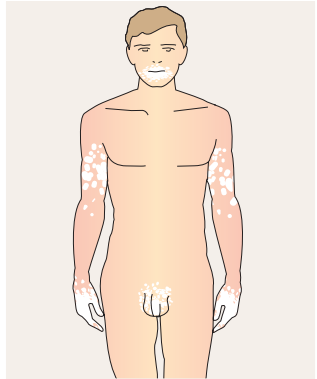
Vitiligo und Albinismus



S-100-Färbung:
fehlende
Melanozyten



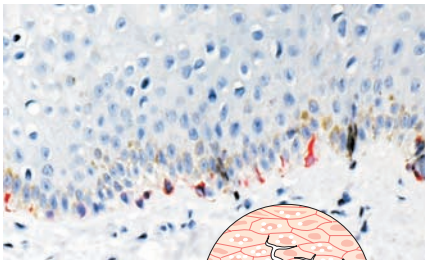
Melanozytenzerstörung



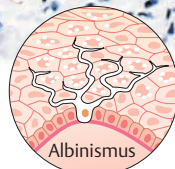
Verteilungsmuster



A. Vitiligo



S-100-Färbung
großer
Melanozyten



Melaninsynthese­störung



B. Albinismus

24.2 Melanotische Flecken und melanozytäre Nävi

A. Melanotische Flecken

Im Gegensatz zu den melanozytären Nävi ist bei den klinisch ähnlichen melanotischen Flecken der Melaningehalt in Keratinozyten und Haaren vermehrt, bei weitgehend normaler Melanozytenanzahl.

■ Epheliden (Sommersprossen)

Meist bei Blonden oder Rotblonden autosomal-dominant vererbte Bereitschaft, nach Sonnenexposition scharf begrenzte, rotbräunliche Makulä an Wangen, Unterarmen und Schultern zu entwickeln, die sich in den Wintermonaten zurückbilden. Keine Rückbildung bei den klinisch ähnlichen Lentiginen.

■ Café-au-Lait-Fleck

Fingernagel- bis handtellergröße, ovale, homogen milchkaffeefarbene Flecken, bei etwa 15% der hellhäutigen Bevölkerung. Bei mehr als 5 dieser Flecken sollte eine Neurofibromatosis generalisata abgeklärt werden (Kap. 30.1).

■ Melanosis naeviformis (Becker-Nävus)

Nicht seltenes Hamartom, das als großflächiger, dunkel behaarter Fleck meist asymmetrisch an einer Schulter bei jungen Männern in der Adoleszenz entsteht (Kap. 20.3).

■ Melanozytärer Schleimhautfleck

Unregelmäßig begrenzte, braune bis schwarze Flecken der Lippen-, Mund- oder Genitalschleimhaut. Bei nicht sicherer Abgrenzung zum malignen Melanom → Exzisionsbiopsie.

B. Melanozytäre Nävi

Nävi sind gutartige melanozytäre Tumoren. Kongenitale Nävi (Hamartome) können bei Geburt bestehen oder sich im 1. Lebensjahr entwickeln. Im Laufe des Lebens wachsende Nävuszellnävi (NZN) können sich spontan zurückbilden.

■ 1. Lentigo simplex und Lentiginosen

Hell- bis dunkelbraune, linsengroße Makula, aufgrund einer Vermehrung einzeln liegender Melanozyten im Stratum basale der Epidermis. Mögliche Frühform eines junctionalen melanozytären Nävus (Naevus incipiens). Bei größerer Anzahl spricht man von Lentiginose. Teilsymptom seltenerer Syndrome.

Peutz-Jeghers-Syndrom. An den Handrücken, perioral und an Lippen und Mundschleimhaut Lentiginen. Im Gastrointestinaltrakt hamartöse Polypen, erhöhtes Risiko für Darm-, Ovarial- oder Hodenkarzinom.

Carney-Komplex. Lentiginen, atriale und mukokutane Myxome, blaue Nävi, endokrinologische Störungen (Morbus Cushing).

LEOPARD-Syndrom. Lentiginen, EKG-Veränderungen, okulärer Hypertelorismus, Pulmonalstenose, Abnormalitäten des Genitale, Retardierung des Wachstums, Taubheit.

■ 2. Dermale Melanozytosen

Melanozytäre Nävi, mit stärker pigmentierten Melanozyten in der Dermis durch unvollständige Migration der Melanozyten aus der Neuralleiste. Durch tieferde Lage des Pigments blaugraue Farbe.

Mongolenfleck. Sakral lokalisierte, blaugraue Makula, bei > 90% der asiatischen Neugeborenen, selten auch bei Europäern. Meist Rückbildung während der Kindheit.

Naevus Ota (Naevus fuscocoeruleus ophthalmomaxillaris). Blaugraue Verfärbung im Bereich des 1. und 2. Trigeminusastes, meist bei Asiaten. Keine Rückbildung. Exzision nodöser Anteile, da sehr selten Melanomentstehung möglich.

Naevus Ito (Naevus fuscocoeruleus deltoideocromialis). Blaugraue Makula an Schulter und oberem Brustbereich. Keine Therapie nötig.

Naevus coerules (Naevus bleu, blauer Nävus). Umschriebene Ansammlung stark pigmentbildender Melanozyten im Korium, die bei Geburt oder in der frühen Kindheit auftreten. Wegen der relativ tiefen Lage erscheinen die halbkugeligen glatten Tumoren homogen blau, blaugrau bzw. blauschwarz.

Die Abgrenzung zum malignen Melanom ist manchmal schwierig. Die Exzision ist dann indiziert.

■ Melanozytärer Nävus

Scharf begrenzter Tumor, gut differenzierter, in Nestern liegender Melanozyten. Klinisch sind sie bei Geburt selten; die ersten treten mit der Pubertät auf, zwei weitere Schübe folgen dann um das 20. Lebensjahr und ein geringerer um das 30. Lebensjahr. Nach dem 40. Lebensjahr auftretende Nävuszellnävi sind sehr ungewöhnlich. Europäer entwickeln zwischen 10 und 50 Nävi, die sich ab dem 30. Lebensjahr teilweise zurückbilden können. Klinisch umfassen die Nävi 2–5 mm große, braune oder schwarze Makulä und bis maximal 1,0–1,5 cm große Papeln und Knoten. Manche Nävi zeigen

Melanotische Flecken und melanozytäre Nävi



Melanosis naeviformis



Melanozytärer Schleimhaut-fleck

A. Melanotische Flecken



Peutz-Jeghers-Syndrom



Peutz-Jeghers-Syndrom

1. Lentiginosen



Naevus Ota



Naevus coeruleus



Naevus coeruleus

2. Dermale Melanozytosen

B. Melanozytäre Nävi

24.2 Melanotische Flecken und melanozytäre Nävi

konzentrische, ringförmige, unterschiedlich braunschwarze Pigmentierung. Andere sind auch papillomatös erhaben, mit oder ohne Pigment, wieder andere sind rötlich braun.

Cave Melanozytäre Nävi sind immer symmetrisch und ohne Atrophie. Graue Schleier, narbige glatte Oberfläche, ohne Schollen oder Netz, asymmetrische Pigmentierung oder Streifen sind ein Hinweis auf ein Melanom.

■ Konventionelle Nävi

Sie lassen sich histologisch nach der Lokalisation der Nävuszellen wie folgt einteilen:

- **Junktionale Nävi** mit Nävuszellnestern im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone.
- **Compound-Nävi** mit Nävuszellnestern in der dermoepidermalen Junktionszone und der oberen bis mittleren Dermis. Histologische Charakteristika sind die Symmetrie der homogenen Nävuszellnestern und das Ausdifferenzieren sowie das Blasser- und Kleinerwerden der Nävuszellen nach distal.
- **Dermale Nävi**: besonders im mittleren Korium liegende, helle, homogene Nävuszellnester.

■ Dysplastische Nävi

Sie sind eine Sonderform der Compound-Nävi, die klinisch wie auch histologisch Auffälligkeiten in Bezug auf die Symmetrie und die Ausreifung aufweist. Die Trennung von Melanom und dysplastischem Nävus kann nicht selten histologisch schwer sein. Menschen mit mehr als 50 Nävi oder mehr als 3 dysplastischen Nävi haben ein erhöhtes Risiko, Melanome zu entwickeln; besonders gefährdet sind Menschen mit multiplen dysplastischen Nävi, dem „familial atypical multiple mole melanoma syndrome“ (FAMMM). In der Auflichtmikroskopie weisen Asymmetrie und scharfe Begrenzung, vermehrte Farben und vermehrte Differenzialstrukturen auf einen dysplastischen Nävus oder ein Melanom hin.

Die klinische ABCDE-Regel ist hilfreich, um gutartige von dysplastischen Nävi und Melanomen abzugrenzen. Eine Abgrenzung der beiden letzteren ist dadurch nicht möglich. Verdächtig sind: Asymmetrie, scharfe Begrenzung, unterschiedliche Farben. Durchmesser > 5 mm, Erhabenheit. Sehr hilfreich ist das „Hässliche-Entlein-Zeichen“. Dabei geht es darum, ein gegenüber den anderen Nävi anders aussehendes Muttermal zu identifizieren.

■ Kongenitale Nävi

Die kongenitalen Nävi werden nach ihrer Größe in kleine (< 1,5 cm), mittlere (1,5–20 cm) und große (> 20 cm) unterteilt. Oft sind sie behaart (Naevus pigmentosus et pilosus). Kleine kongenitale NZN haben vermutlich ein Lebenszeitrisko von 0,5–1 %, maligne zu entarten. Bei größeren steigt dies zunehmend auf bis zu 15 %, bei großen kongenitalen Nävi auf bis zu 30 %. Deshalb sollten alle kongenitalen NZN soweit als möglich exzidiert werden.

■ Halo-Nävus (Sutton-Nävus)

Depigmentierter Hof um einen NZN, der selbst heller wird oder sogar ganz verschwinden kann. Eine spätere Repigmentierung ist möglich. Pathogenetisch werden autoimmunologische Prozesse gegen Melanozyten vermutet.

■ Spitz-Nävus

Klinisch meist erbsengroßer, halbkugeliger, hellbraun rötlicher, gutartiger Tumor im Gesicht oder den proximalen Extremitäten bei Kindern. Histologisch Compound-NZN mit Zellpolymorphie, Mitosen und spindelförmigen Zellen. Reed-Nävus (pigmentierter Spindelnävus) ist eine superfizielle Variante. Eine Abgrenzung zum malignen Melanom kann sehr schwierig sein.

■ Naevus spilus (Kiebitzei-Nävus)

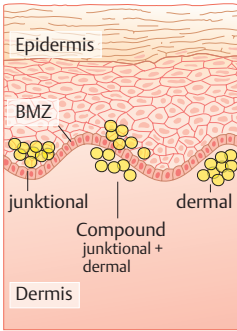
Café-au-Lait-Fleck mit eingestreuten, dunkelbraunen, junctionalen NZN oder Compound-NZN.

■ Therapie

Sobald ein Nävus vom Fachmann nicht sicher eingeordnet werden kann, ist die Exzision und histologische Untersuchung indiziert. Eine Laserkoagulation ist eine Fehlbehandlung. Bei multiplen und dysplastischen melanozytären Nävi sind neben Eigenuntersuchungen jährliche fachärztliche Kontrollen wegen des Risikos der Entartung und wegen des De-novo-Melanoms indiziert.

Cave Nävi dürfen nie mit Laser behandelt werden. In jedem Zweifelsfall: Exzision und Histologie.

Melanotische Flecken und melanozytäre Nävi



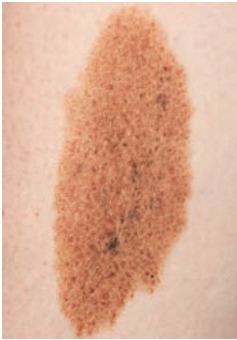
Lage der Nester



Dermale Nävi



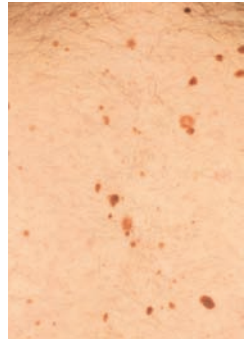
Papillomatöser Nävus



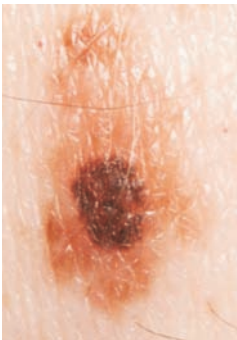
Kongenitaler Nävus



Kongenitaler Naevus pigmentosus et pilosus



Übersicht von dysplastischen Nävi



Detail dysplastischer Nävus



Halo-Nävus



Naevus spilus

B. Melanozytäre Nävi

24.3 Maligne Melanome

A. Definition

Gruppe maligner Tumoren der Melanozyten, die bei sehr geringer Tumordicke lymphogen und hämatogen metastasieren können. Einer der häufigsten Tumoren junger Erwachsener.

B. Epidemiologie

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt bei Weißen schnell an. Sie liegt zurzeit in Europa und in den USA um 15/100 000/Jahr, mit einem Lebenszeitrisiko nahe 2%. Weiße Männer haben das höchste Risiko (in den USA 25/100 000/Jahr). Durch Früherkennungsprogramme nimmt die Tumordicke bei Diagnosestellung ab; zur Hälfte haben Melanome bei der Exzision eine Tumordicke von $<0,75$ mm, sodass $>95\%$ keine Metastasen entwickeln. Die unterschiedlichen Melanome haben verschiedene Altersgipfel. Das häufigste, das *superfiziell spreitende Melanom* (SSM) hat einen Altersmedian von 53 Jahren; das Melanomrisiko steigt mit der Helligkeit der Haut. Nur das *akrolentiginöse Melanom* (ALM) kommt bei allen Hauttypen gleich häufig vor.

C. Pathogenese

■ Risiko Umwelt

Vor allem intermittierend hohe UVB-Dosen – besonders Sonnenbrände in der Kindheit – und vermutlich auch hohe UVA-Dosen erhöhen das Risiko für SSM und *noduläre maligne Melanome* (NMM), während hohe kumulative UV-Dosen das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) fördern. Bestimmte Wachstumsfaktoren (HGF, bFGF) scheinen das Risiko mit zu beeinflussen.

■ Erbfaktoren als Risiko

Das Risiko setzt sich meist komplex zusammen: Hellhäutige mit bestimmten Mutationen im MC1-Gen haben ein 17-fach erhöhtes Risiko, in UV-geschädigter Haut ein BRAF-mutiertes Melanom zu entwickeln. Klinisch und anamnestisch weisen folgende Faktoren auf ein erhöhtes Melanomrisiko:

- *Haarfarbe* (rot 5-fach gegenüber schwarz),
- *Anzahl der Nävi* (>50 Nävi, 5-fach gegenüber <10 Nävi),
- >5 dysplastische Nävi,
- Melanom in der Familie oder Eigenanamnese.

Etwa 30–40% der SSM entstehen aus vorbestehenden Nävi, während bei anderen keine Vorläufer nachweisbar sind.

Merke Aufgrund der bekannten Disposition sollten Menschen aus den Risikogruppen eine sorgfältige Vorsorge haben.

■ Genetik

Eine Reihe von Genmutationen ist mit unterschiedlicher Häufigkeit mit Melanomen assoziiert. Inzwischen ergeben sich aus diesen Daten 3 wichtige Konsequenzen:

- Die mutierten Gene betreffen entweder die Signaltransduktion eines Tyrosin-Kinase-Rezeptors (c-Kit, EGFR, FGFR, Erb-B2), die davon abgeleitete Proliferations- und Differenzierungskaskade (NRAS, BRAF, ERK, p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p19^{ARF} und zum Rb oder p53 gehörige Gene, wie MTF) oder die Überlebens- und Differenzierungskaskade (PI3K- und AKT-Kaskade mit PTEN und GNAC).
- Verschiedene Melanomtypen sind eng mit Mutationen in distinkten Kaskaden assoziiert (GNAC bei 46% aller okulären Melanome).
- Erste Ergebnisse suggerieren, dass eine medikamentöse Beeinflussung der gestörten Signalkaskade sich zur Therapie des metastasierten Melanoms eignen, so Imatinib bei c-Kit-Mutationen.

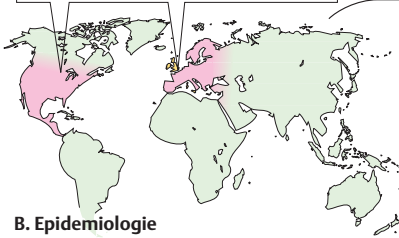
D. Klinik

Melanome können überall an der Haut und Schleimhaut entstehen, am häufigsten am Stamm. Es werden 4 Typen unterschieden:

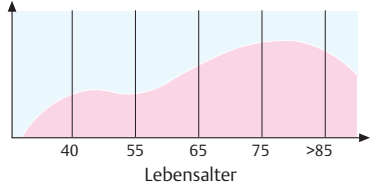
- *Superfiziell spreitendes Melanom* (SSM) – SSM treten in einem medianen Alter von 53 Jahren auf, sind bei dysplastischem Nävus-syndrom schon ab der 3. Dekade häufig, und für $>55\%$ aller Melanome verantwortlich. Zu $\pm 30\%$ entstehen SSM aus einem vorbestehenden Nävus. Sie beginnen als sehr flacher, asymmetrischer, brauner oder braunschwarzer Knoten. Auf SSM weisen Asymmetrie, zungenförmige Ausläufer, weißliche oder rötliche Regression. Bei Frauen überwiegend an Beinen, bei Männern am Stamm. Entwicklung über Monate oder Jahre erst horizontal, dann Übergang in vertikalen, knotigen Tumor.
- *Noduläres Melanom* (NMM) – NMM sind für $\pm 20\%$ der Melanome verantwortlich, bei einem medianen Alter von 56 Jahren. Die braunen bis tiefschwarzen, glatten, manchmal ulzerierten, halbkugeligen Tumoren treten ohne Vorläufernävus auf gesunder Haut innerhalb von Monaten auf und können schon nach 3 Monaten 2 mm Tumordi-

Maligne Melanome

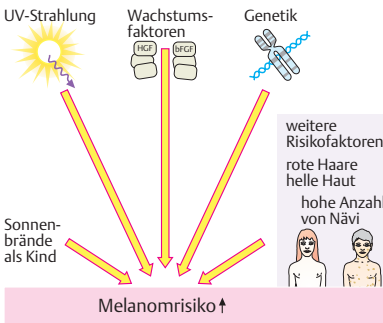
Inzidenz: 13–15/100.000/J. – steigend!



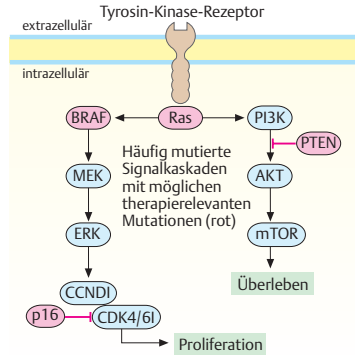
Lebenszeiterkrankungsrisiko 2%



B. Epidemiologie



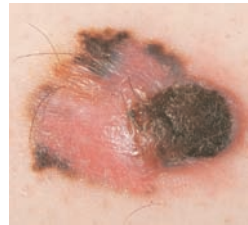
C. Pathogenese



Lentigo-maligna-Melanom



Superfiziell spreitendes malignes Melanom



Noduläres malignes Melanom



Akrolentiginöses malignes Melanom



Amelanotisches Schleimhaut-melanom



Subunguales malignes Melanom

D. Klinik

24.3 Maligne Melanome

cke überschritten haben. Ohne Pigment rötlicher bis hautfarbener Knoten als *amelanotisches MM* (*cave*: Differenzialdiagnose Granuloma pyogenicum!).

- **Lentigo-maligna-Melanom (LMM)** – LMM verursachen etwa 9 % aller MM und entstehen über Jahre aus einer Lentigo maligna (Melanoma in situ), meist im Gesicht. Sie entwickeln sich oft als unregelmäßig grau, braun und schwarz pigmentierte Makulä unterschiedlicher Größe, manchmal flachen Verrucae seborrhoicae sehr ähnlich (*cave*: im Zweifel Histologie). Mit Beginn des vertikalen Wachstums, Verhalten wie SSM oder NMM.
- **Akrolentiginöses Melanom (ALM)** – ALM treten im Median mit 63 Jahren auf und umfassen 4 % aller MM der Weißen. Sie sind bei weißer und dunkler Hautfarbe gleich häufig und somit das häufigste Melanom bei Farbigen. ALM sind an Akren oder Mukosa (Schleimhautmelanom) lokalisiert und ähneln histologisch und genetisch dem LMM. An den Fingern und Zehen oft peri- oder subungualer Sitz (Nagelmelanome). Häufig ist das Nagelhäutchen mitpigmentiert (*Hutchinson-Zeichen*). ALM werden häufig fehl-diagnostiziert (*cave*: Granuloma pyogenicum, Hämatom, Trauma) und werden deswegen oft zu spät behandelt.

Weitere Sonderformen. Okuläre Melanome, meist Aderhautmelanome, neigen zu hämatogener Metastasierung in die Leber.

■ Malignes Melanom und Schwangerschaft

Nävi können in der Schwangerschaft größer oder dunkler werden. Es gibt aber keinen Hinweis auf ein erhöhtes Melanom- oder Metastasierungsrisiko in der Schwangerschaft.

Merke Besteht in der Schwangerschaft Melanomverdacht, ist eine sofortige Exzision indiziert – nicht warten!

E. Histopathologie

Proliferation von in Nestern angeordneten *atypischen Melanozyten* unterschiedlicher Größe in der Epidermis, mit transepidermale Aus-schleusen von Melanozyten und Invasion ins Korium. Von der Junktionszone aus wachsen sie entweder *horizontal pagetoid* (SSM anfangs) oder *vertikal* in die Tiefe (NMM primär, sonst sekundär nach horizontaler Phase). Wichtig ist bei LMM und ALM die Kontrolle der lateralen Ränder, da sie amelanotisch zur Seite wachsen können; bei der Tiefe ist insbeson-

dere auf Adnexstrukturen zu achten, die als Leitschiene dienen können.

Der prognostisch wichtigste Faktor ist die vertikale Tumordicke (TD), am histologischen Präparat zwischen dem Stratum granulosum und der tiefsten in das Gewebe infiltrierten Melanomzelle (nach Breslow, in mm).

Parallel existiert noch die Klassifizierung nach Clark. Level I–V geben das Eindringen des MM in definierte Hautschichten an.

Ränder und Dicke werden mittels S100 oder HMB45 immunhistochemisch bestimmt, um amelanotische MM-Zellen oder -Nester sicher mitzuerfassen. Bei schwer zu differenzierenden Tumoren können heute mithilfe der „comparative genomic hybridization“ oft benigne von malignen Tumoren getrennt werden.

F. Differenzialdiagnose

Die wichtigsten sind dysplastischer Nävuszell-nävus, Verruca seborrhoica, pigmentiertes Basalium, thrombosiertes eruptives Hämangiom, Granuloma pyogenicum und Histiocytozom.

G. Erst- und Nachsorgediagnostik

Melanome werden i.d.R. klinisch diagnostiziert; die endgültige Beurteilung erfolgt aber histologisch und im Zweifelsfalle in Zukunft evtl. genetisch. Klinisch helfen die ABCDE-Regel (Kap. 24.2) und die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie; Kap. 9.1), um Melanome

- von nicht melanozytären Tumoren zu trennen und
- sicher benigne von potenziell malignen Tumoren zu trennen.

Neben der Untersuchung eines angeschuldigten Tumors gibt eine Ganzkörperuntersuchung Auskunft über die auffälligsten Tumoren, dysplastische NZN, Zweitmelanome und andere Tumoren, evtl. In-Transit- oder Lymphknotenmetastasen. Präoperativ erlaubt die 20-MHz-Sonografie eine Tumordickenabschätzung, die Lymphknotenultraschografie ist die sensitivste Ausbreitungsdiagnostik. Abdomensonografie und Röntgen-Thorax geben Ausgangsbefunde. Die Konzentration des S-100-Tumormarkers im Serum ist der etablierteste Verlaufsmarker für Fernmetastasen. Computertomografie, Magnetresonanztomografie oder Positronenemissionstomografie sind der Metastasendiagnostik und besonderen Fragestellungen vorbehalten.

Maligne Melanome

Clark-Level

I

Epidermis

BMZ

II

Stratum papillare

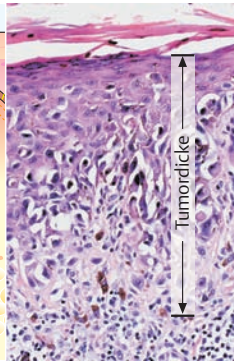
III

Stratum reticulare

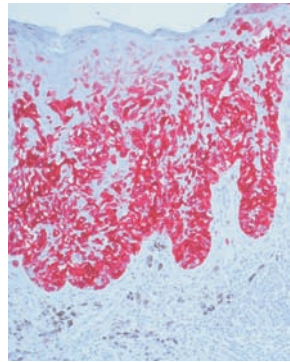
IV

V

Subkutis



SSM, Clark-Level II



MM in situ (Level I) in der Melan-A-Färbung

E. Histopathologie

bei Hochrisikotumoren: CT + MRT oder PET/CT zum Staging

serologisch S100 zur Verlaufsbeurteilung

Röntgen Thorax + Sonografie Abdomen

LK-Sonografie + eventuell 20-MHz-Sonografie zur Schätzung der Tumordicke

Ganzkörperinspektion + Palpation der Lymphknoten

ABCDE-Regel + Dermatoskopie

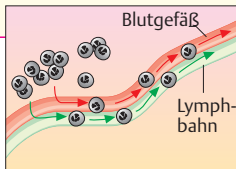
G. Erst-und Nachsorgediagnostik**wichtigster prognostischer Faktor: Tumordicke in mm**

positiver Sentinel Node

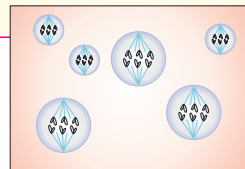
weiter prognostisch ungünstig



Ulzeration des Tumors



Gefäßinvasion der Melanomzellen



hohe mitotische Aktivität

H. Verlauf

H. Verlauf

Der wichtigste prognostische Faktor ist die vertikale Tumordicke (TD) bei Exzision. Bei einer TD $\leq 0,5$ mm beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate $> 97\%$, ab 4 mm beträgt sie 43%. Bis zu einer TD $< 1,5$ mm haben Patienten mit MM statistisch eine sehr gute Prognose, obwohl auch hier einzelne MM früher oder später metastasieren. Die verbesserte Vorsorge und die frühere Diagnose haben dazu geführt, dass die Mortalität deutlich weniger zunahm als die Melanominzidenz. Ungünstige prognostische Parameter sind:

- Ulzeration des Tumors,
- Invasion in Lymph- und Blutgefäße,
- positiver Sentinelnode.

Metastasen, regional oder fern, senken die Überlebensrate, unabhängig von der Tumordicke; wichtig ist, dass Mikrometastasen eine vielfach bessere Prognose haben als sonografisch oder klinisch diagnostizierte. Bei Patienten mit MM wird eine *Nachsorge* mittels klinischer Untersuchung, Lymphknotenultraschall und S100 empfohlen, zur

- frühzeitigen Progressdiagnostik,
- frühzeitigen Zweitmelanomdiagnose (3%),
- Therapiekontrolle/psychosozialen Hilfe.

■ Metastasierung

Risiko der Metastasierung und Zeitpunkt einer Progression hängen v.a. von der Tumordicke ab; bei TD $< 1,5$ mm treten 50% der Erstmetastasen in den ersten 26 Monaten, bei einer TD von > 4 mm in den ersten 10 Monaten auf, bei 70% zunächst in die *regionären Lymphknoten*. Hautmetastasen innerhalb von 2 cm Umkreis zum Primärtumor entsprechen *Satellitenmetastasen*, solche zwischen Primärtumor und regionären Lymphknoten *In-Transit-Metastasen*. Bei fortgeschrittenem Stadium können generalisiert kutane und subkutane Knoten auftreten. Die hämatogene Fernmetastasierung erfolgt bevorzugt in Leber, Lunge, ZNS, Knochen, aber auch in weiter entfernte Lymphknoten.

■ Unbekannter Primärtumor

Bei etwa 5% der metastasierten Melanome kann kein Primärtumor gefunden werden. Dies wird als „melanoma of unknown primary“ bezeichnet.

I. Therapie

■ 1. Exzision des Primärtumors

Die wichtigste Therapie ist die schnellstmögliche Exzision des Primärtumors; die Größe des definierten Sicherheitsabstands wurde in prospektiven Studien erarbeitet. Im Zweifel erfolgt zunächst eine Exzision in toto. Das weitere Prozedere bestimmt die histologische Diagnose.

■ 2. Lymphknotenentfernung

Bei MM mit TD ≥ 1 mm erfolgt international üblich die Entfernung des *Wächterlymphknotens* (*Sentinellymphnode, SLN*), des ersten, das Melanomgebiet drainierenden Lymphknotens. Er wird mittels Technetium^{99m}-Injektion in das Melanomgebiet markiert und selektiv entfernt. MM mit TD ≥ 1 mm führen in 20% zu Mikrometastasen; die Untersuchung präzisiert die Prognose. Momentan wird untersucht, ob eine elektive Lymphknotenentfernung die Gesamtprognose verbessert; Lymphknotenmetastasen treten danach seltener auf.

Im Falle von Metastasen ist deren Entfernung die einzige Therapie mit Heilungschance.

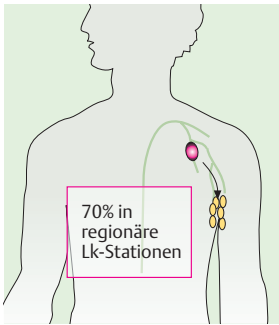
■ 3. Adjuvante Immuntherapie

Bei dickeren Melanomen ohne Lymphknoten- oder viszerale Metastasen führt eine 18-monatige adjuvante Therapie mit 3×3 Mio I.E. INF- α zur Verbesserung der 5-Jahres-Überlebenszeit und wird daher bei einer TD > 2 mm empfohlen.

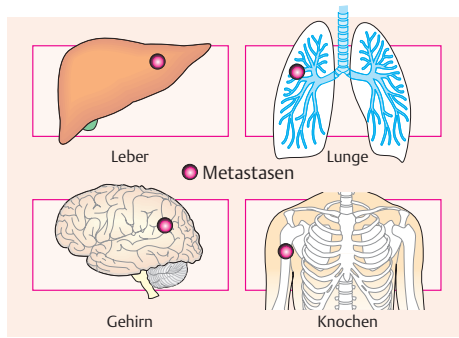
■ 4. Therapie bei Fernmetastasierung

Am erfolgversprechendsten ist die R0-Resektion von Metastasen. Ist das nicht möglich, kann durch die Therapie bei etwa 3–5% ein Langzeitüberleben erzielt werden. Die First-Line-Therapie erfolgt mit Dacarbazin (DTIC) als Monotherapie. Alternative Substanzen, Polychemotherapien oder Chemioimmuntherapien werden in Studienprotokollen untersucht. Bei ZNS-Metastasen kann eine Ganzhirn- oder eine stereotaktische Bestrahlung Remissionen erwirken. Wichtig ist, dass sich einzelne mutierte Gene, wie c-Kit, offensichtlich als erfolgversprechende Therapieziele darstellen. Bezüglich Leitlinien und zur aktuellen Studienlage siehe www.ado-homepage.de.

Neueste immunstimulierende Therapien mit anti-CTLA-4-Antikörpern scheinen bei 10–20% eine Langzeitstabilisierung (ca. 4–5 Jahre) zu erzielen.

Maligne Melanome

lymphogen



hämatogen

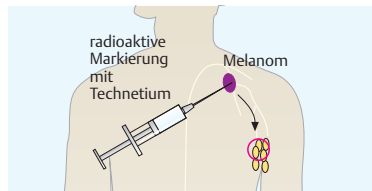
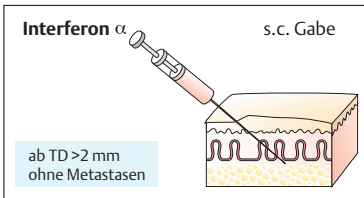
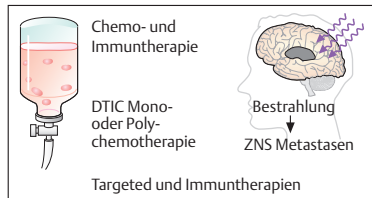
Stadium	10-Jahres-Überlebensrate (%)
TD $\leq 0,75$ mm	97
TD $\leq 1,5$ mm	90
TD $\leq 4,0$ mm	67
TD $> 4,0$ mm	43
Satelliten-/In-Transit-Metastasen	28
regionale Lymphknotenmetastasen	19
Fernmetastasen	3–5*

Überlebensraten in Abhängigkeit von Tumordicke (TD) und Metastasierung

H. Verlauf – Metastasierung

*Therapien in Entwicklung

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
in situ	0,5 cm
bis 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

1. Exzision des Primärtumors**2. Sentinellymphonodektomie****3. Adjuvante Immuntherapie****I. Therapie****4. Therapie bei Fernmetastasierung**

25.1 Vaskulitiden, Purpura

A. Definition

Als Vaskulitis wird eine entzündlich bedingte Schädigung der Gefäßwand bezeichnet. Im Gegensatz zur primären Vaskulitis ist die sekundäre Verlaufsform mit Autoimmunerkrankungen, malignen Tumoren, Infektionen oder Serumkrankheit assoziiert.

B. Klassifikation und Pathogenese

Am verbreitetsten ist die Chapel-Hill-Klassifikation, die sich am befallenen Gefäßabschnitt orientiert.

C. Vaskulitis der großen Gefäße

Arteriitis temporalis. Häufiger bei Frauen, Kopfschmerzen, Sehstörungen und tastbare druckschmerzhaft Verhärtungen, manchmal Nekrose der Temporalarterien. Schmerzhaft Zunge als Frühsymptom. Typische Histologie mit transmuraler Infiltration von Riesenzellen (Riesenzellarteriitis) mit Zerstörung der Membrana elastica interna. Assoziation mit Poly-myalgia rheumatica, Sturzsenkung.

Takayasu-Arteriitis. Meist bei jungen Asiatinnen mit Beteiligung der Aorta sowie periphere Pulslosigkeit mit Claudikatio. Häufig Hypertonie infolge Nierenbeteiligung.

D. Vaskulitis mittelgroßer Gefäße

Polyarteriitis nodosa. Systemerkrankung mit schmerzhaften, teils ulzerierenden, subkutanen Knoten, Livedo racemosa und Vasculitis allergica. Häufig renale und gastrointestinale Beteiligung mit Hypertonie und ischämischer Kolitis sowie gastrointestinales Ulzera mit Fieber, Myalgien und Neuropathien.

Polyarteriitis nodosa cutanea benigna. Rein kutane Verlaufsform ohne Prodromi mit schmerzhaften Knoten und Strängen im Arterienverlauf. Manchmal Schmerzhaftigkeit des Fußgewölbes bis zur Gehunfähigkeit.

Nodularvaskulitis. Pannikulitische Gefäßentzündung oft an den Waden. Erythema induratum bei Assoziation mit einer Tuberkulose.

E. Vaskulitis kleiner Gefäße

Oft Assoziation mit ANCA's bei fehlendem Nachweis von Immunglobulinen in den Gefäßwänden (Pauci-Immunvaskulitis).

Wegener-Granulomatose. Betrifft hauptsächlich die oberen Luftwege, gelegentlich die Lunge und Niere. An der Haut und Schleimhaut Ulzera mit positivem Pathergiephänomen und einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Nachweis von cANCA's.

Mikroskopische Polyangiitis. Ebenfalls pulmonale Beteiligung, aber ohne Eosinophilie und Granulome. Assoziation mit pANCA's. Kutan nekrotisierende Vaskulitis.

Churg-Strauss-Granulomatose. Auch als allergische Granulomatose bekannt. Neben allergischem Asthma und Eosinophilie findet sich eine segmentale granulomatöse Arteriitis. Chronische Lungeninfiltrate bei allergischer Rhinitis und Sinusitis.

Kryoglobulinämie. Oft sekundär bei Hepatitis C mit Gefäßschädigung durch Immunkomplexe und Verlegung der Lumina durch die Kryoproteine. Klinisch akrale, flache Ulzera nach Temperaturschwankungen.

Urtikariavaskulitis. Chronisch rezidivierende Urtikä, die über 24 h persistieren, mit Fieber, Arthralgien, Komplementerniedrigung und Lymphadenopathie.

F. Leukozytoklastische Vaskulitis

■ Epidemiologie

Häufigste kutane Vaskulitis.

■ Pathogenese

Entzündung der postkapillären Venolen. Alle systemischen Vaskulitiden können eine Hautbeteiligung aufweisen, häufig sind aber Patienten mit nur einer kutanen Vaskulitis.

■ Klinik

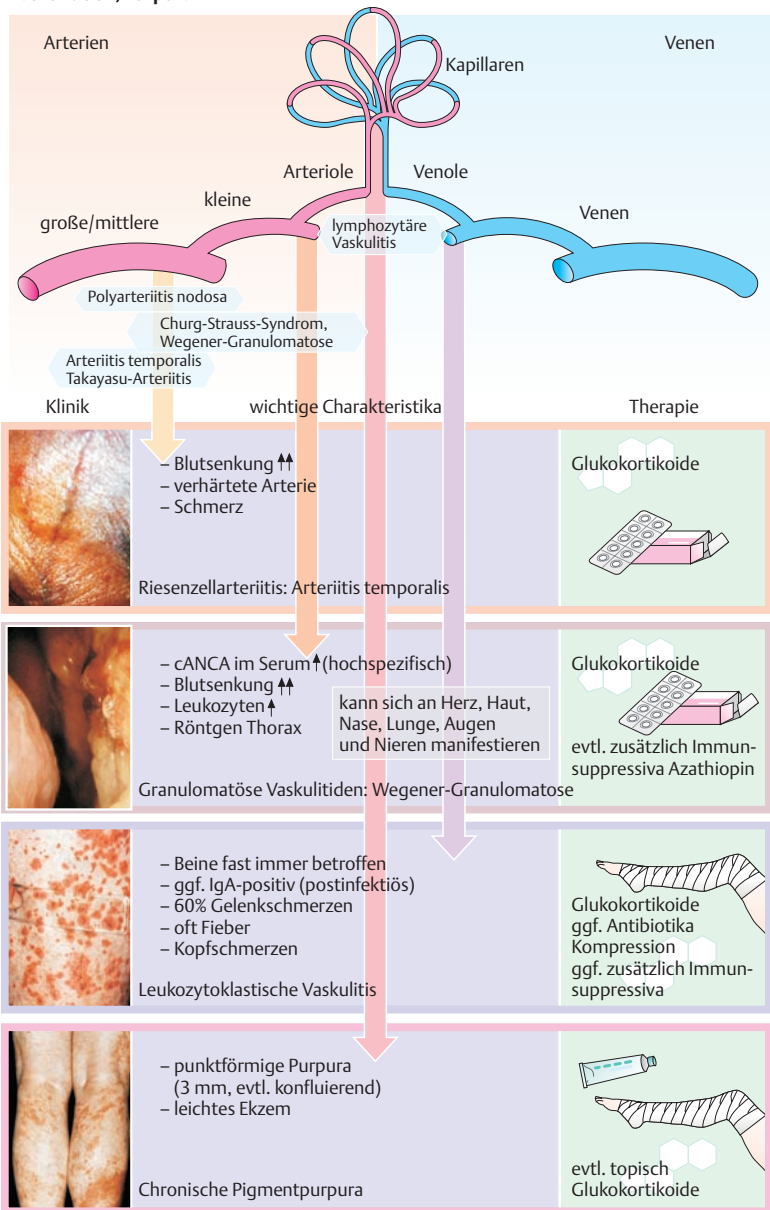
Typisch sind palpable Purpura an den Unterschenkeln. Das klinische Spektrum beinhaltet aber auch Blasen, Pusteln, oberflächliche Ulzera, Nekrosen und Urtikä.

Merke Bei allen Vaskulitispatienten ist eine systemische Abklärung, insbesondere auf renale und pulmonale Beteiligung, notwendig. Ursächlich kommen Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder Medikamente infrage. Bei atypischem Verlauf oder Therapieresistenz an eine paraneoplastische Ursache denken.

■ Histopathologie

Fibrinoide Gefäßschädigung mit Einwandern von Neutrophilen, die unter Hinterlassung von Kernstaub zerfallen. Extravasation von Erythrozyten. In der direkten Immunfluoreszenz IgG- und Komplementablagerungen in der Gefäßwand.

Vaskulitiden, Purpura



A. – K. Vaskulitiden, Purpura – Klinik und Therapie

25.1 Vaskulitiden, Purpura

Purpura Schoenlein-Henoch. Sie ist eine häufiger in der Kindheit vorkommende, selbstlimitierende Variante mit gastrointestinalen, renalen Symptomen und IgA-Gefäßablagerungen.

G. Therapie

Neben der Beseitigung ursächlicher Faktoren steht eine immunsuppressive Therapie im Vordergrund. Im Regelfall genügt eine Monotherapie mit Prednisolon 0,5–1 mg/kgKG bis zur deutlichen Besserung sowie nachfolgend langsames Ausschleichen. Bei Rezidiven Kombination mit Azathioprin. Bei Churg-Strauss-Wegener-Granulomatose werden Steroide in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt.

H. Septische Vaskulitis

Akral lokalisierte, stecknadelkopfgroße Petechien bis flächige Hautblutungen durch Thromben im Rahmen einer Septikämie, einhergehend mit Fieber und reduziertem Allgemeinzustand. Gefürchtet ist die Meningokokkensepsis, aber auch pilzbedingte septische Vaskulitiden. Die Maximalvariante ist wahrscheinlich die disseminierte intravasale Koagulation (DIC), bei der aber die hämostasiologischen Probleme so überwiegen, dass die Vaskulitiskomponente an Bedeutung verliert. Kurzfristig dominieren die Sugillationen. Intensivmedizin!

I. Thrombangiitis obliterans

■ Epidemiologie

Hauptsächlich bei 25–45-jährigen, stark rauchenden Männern, aber auch bei Frauen.

■ Klinik

Meist an den Beinen, aber auch an den Händen. Frühsymptom kann eine Thrombophlebitis migrans sein. Nach schmerzhaften Erythemen und Schwellungen, die mit Hyperpigmentierung abheilen, finden sich bizarr konfigurierte, schmerzhafte Erytheme, seltener petechiale Blutungen, dann Nekrosen, zuerst an den Zehenspitzen. Meist chronisch schubweise, gelegentlich auch fulminant mit rasch fortschreitender Gangrän.

■ Therapie

Die Prognose bezüglich der Erhaltung der Extremität ist mit Vorsicht zu stellen, insbesondere wenn der Nikotinabusus nicht beendet wird. Gefäßerweiternde Substanzen wie Pros-

tavin können hilfreich sein. Nicht selten ist die Unterschenkelamputation erforderlich.

J. Purpura

Purpura sind generell Einblutungen in die Haut. Kleine punktförmige Einblutungen werden als Petechien bezeichnet, größere als Ekchymosen. Petechiale Einblutungen sind meist durch eine Thrombozytenstörung bedingt. Bei Hämophilie oder Gerinnungsstörungen werden großflächige Einblutungen beobachtet. Purpura können bedingt sein durch:

- **Quantitative oder qualitative Thrombozytenstörung:** Die idiopathische thrombozytopenische Purpura ist durch Autoantikörper bedingt. Andere Ursachen beinhalten Medikamente, Knochenmarkerkrankungen. Funktionsstörungen können angeboren oder erworben sein. Eine hämatoonkologische Abklärung ist indiziert.
- **Störung der Gefäßwandintegrität:** Zur Vaskulitisabklärung sollte eine Biopsie erfolgen. Eine erhöhte Gefäßwanddurchlässigkeit wird beim Skorbut, Ehlers-Danlos-Syndrom und bei Amyloidose beobachtet.
- **Idiopathisch:** Erhöhung des Gefäßinnerdrucks durch Anstrengung oder Stase.

K. Chronische Pigmentpurpura

■ Pathogenese

Purpura an Schienbein und Knöcheln bei Erwachsenen oft aufgrund höheren hydrostatischen Druckes kombiniert mit mäßiger Veneninsuffizienz. Eine medikamentöse Ursache wird überschätzt.

■ Klinik

Typisch sind 2–3 mm große, rotbraune Papeln in unterschiedlicher Ausprägung:

- **Morbus Schamberg:** cayennepfefferartige, rotbraune Makulä.
- **Lichen aureus:** einzeln stehende, gelbbraune Makulä bei Veneninsuffizienz.
- **Anuläre, ekzematoidale und lichenoidale Verlaufsformen.**

■ Histopathologie

Perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrate als lymphozytäre Vaskulitis.

■ Therapie

Topische Kortikosteroide gegen den Juckreiz und Kompressionstherapie.

Vaskulitiden, Purpura



Pilzbedingte Sepsis durch
Fusarien bei Immunsuppression
H. Septische Vaskulitis



Akrale septische bakterielle Vaskulitis



I. Thrombangiitis obliterans



Idiopathische thrombozyto-
penische Purpura
J. Purpura



Morbus Schamberg
K. Chronische Pigmentpurpura



Lichen aureus

25.1 Vaskulitiden, Purpura

L. Antiphospholipidsyndrom

Epidemiologie. Insgesamt selten und meist bei jungen Frauen auftretend. Klinische Charakteristika sind:

- venöse und arterielle Thrombosen,
- Schwangerschaftskomplikationen (intrauteriner Fruchttod, Spontanaborte, Frühgeburten),
- Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK)

Vorkommen primär oder sekundär assoziiert mit Kollagenosen, meist mit systemischen LE.

Pathogenese. APL-AK werden unterteilt in:

- Antikardiolipin-Antikörper (IgG, IgM),
- Lupusantikoagulans.

APL-AK aktivieren verschiedene Gerinnungsfaktoren und prädisponieren zu Thrombosen – insbesondere bei Nachweis von Anti- β_2 -Glykoprotein-Antikörpern – obwohl bei 30 % der Patienten eine Thrombozytopenie vorliegt.

Klinik. Typisch ist ein unregelmäßiges Blitzfingermuster bzw. ein rankenartiges Gefäßmuster.

Merke Livedo reticularis oder Cutis marmorata sind regelmäßige, reversible, vasokonstriktive Gefäßmuster auf Kälte. Livedo racemosa persistiert als Zeichen einer Gefäßobstruktion.

Raynaud-Syndrom, schmerzvolle Ulzera bis zur Gangrän. Systemisch ZNS- (transitorisch ischämische Attacken, Insulte), Lungen- (Embolie, pulmonale Hypertonie) und Plazentafall (Thrombosen). Klinische Varianten sind:

- **Katastrophales APL-Syndrom:** plötzlich auftretend Verschluss kleiner Gefäße in > 3 Organen; schlechte Prognose.
- **Sneddon-Syndrom:** Livedo racemosa mit ischämischer ZNS-Symptomatik.

Histopathologie. Nur im Ischämieareal erfolgversprechend. Verschluss eines mittleren Gefäßes mit Endothelschädigung.

Therapie. Verläuft die Erkrankung asymptomatisch (> 10 % der Bevölkerung), ist die Therapie umstritten. Bei Thrombosen lebenslange Koagulation. In der Schwangerschaft Aspirin und Heparin. Versuch mit Immunglobulinen. Intensive Überwachung.

M. Livedovaskulitis

Livedo racemosa mit hämorrhagischen Nekrosen und sternförmigen Ulzera häufiger im Frühjahr und Sommer. Abheilung als Atrophie blanche. Selten bei APL-Syndrom. Histologisch hyaline Verdickung der Gefäßwand.

Therapie. Heparin niedrig dosiert. Wirkung von Azetylsalizylsäure und anderen Thrombozytenaggregationshemmern wenig belegt.

N. Pyoderma gangraenosum

Trotz des Namens weder Infektion noch Vasculitis, sondern neutrophile Vasculopathie.

Epidemiologie. Inzidenz < 1 : 100 000; oft assoziiert mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis), myelodysplastischem Syndrom und IgA-Gammopathie (oft vorausgehend).

Klinik. Diagnostisch relevant ist der dramatische Verlauf. Plötzlicher Beginn mit entzündlicher Papel oder Pustel. Rapider Gewebeerfall führt zu großen und tiefen Ulzera mit schmierigen Nekrosen und hämorrhagischem, unterminiertem Randwall. Immer Krankheitsgefühl und starke Schmerzen. Entwicklung neuer Läsionen nach Minimaltraumen (Nadelstiche).

Klinische Varianten:

- postoperatives Pyoderma gangraenosum,
- bullöses Pyoderma gangraenosum oft an Händen und assoziiert mit hämatologischen Malignomen ähnlich dem bullösen Sweet-Syndrom (Kap. 17.2).

Histopathologie. Unspezifisch mit abszedierender leukozytenreicher Entzündung mit Nekrose. Keine Vasculitis.

Therapie. Glukokortikoide 1 g/d über 5 d oder 1–2 mg/kgKG kombiniert mit immunsuppressiver Basistherapie (Cyclosporin, Azathioprin). Versuch mit Immunglobulinen. Behandlung zugrundeliegender Erkrankungen.

O. Morbus Degos

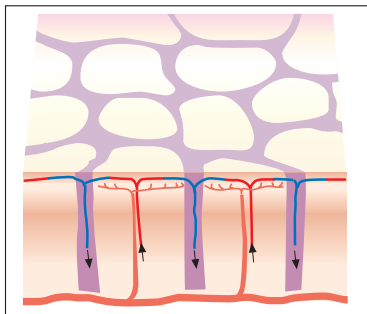
Selten auch bekannt als maligne atrophische Papulose. Multiple, derbe, bis 5 mm große Papeln, die innerhalb weniger Tage unter Hinterlassung kleiner, porzellanweißer Narben abheilen. Assoziation mit LE oder HIV/AIDS. Ähnliche Infarkte im GIT und ZNS können schwerwiegende Folgen haben.

Phlebologie ist die Lehre der Venenerkrankungen.

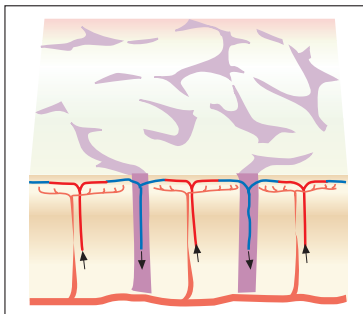
P. Morbus Behçet

Schubweise orale und genitale Aphten mit Augenbeteiligung (Iritis, Hypopyon). Arthritis und ZNS-Beteiligung möglich. An der Haut auch Thrombophlebitiden und E. modosum.

Vaskulitiden, Purpura



Livedo reticularis, netzförmig, wegdrückbar



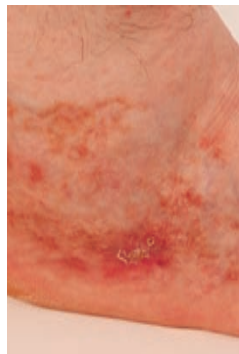
Livedo racemosa, blitzartig, nicht wegdrückbar



Livedo reticularis



Livedo racemosa

L. Antiphospholipidsyndrome**M. Livedovaskulitis****N. Pyoderma gangraenosum**

A. Anatomie und Physiologie

Normal erfolgt der venöse Rückstrom über die oberflächlichen, *epifaszialen Venen* (V. saphena magna und parva) und die tiefen, *subfaszialen Venen* (V. femoralis communis, V. femoralis profunda, V. femoralis, V. poplitea, paarig angelegte Unterschenkelvenen). Diese sind durch transfaszial verlaufende Vv. *perforantes* verbunden.

B. Chronisch venöse Insuffizienz (CVI)

Die CVI beinhaltet Venenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie.

Varizen. Varizen (Krampfadern) sind erweiterte, geschlängelt verlaufende, epifasziale Venen, primärer und sekundärer Genese. Die primäre Varikose ist Folge einer anlagebedingten Wanddegeneration mit Dilatation und Klappeninsuffizienz. Prädisponierend: familiäre Belastung, Alter, weibliches Geschlecht, Schwangerschaften, Übergewicht, Bewegungsarmut, Bewegungseinschränkung im oberen Sprunggelenk.

Sekundäre Varikose. Kompensatorisch bei postthrombotischem Syndrom oder angeborenen Fehlbildungen. Pathophysiologisch entscheidend ist die Unfähigkeit, durch Aktivierung der Muskel-Gelenk-Pumpe einen adäquaten Druckabfall in den Venen zu bewirken (ambulatorisch venöse Hypertonie). Folgen: chronisches Ödem und Folgeerkrankungen von Haut, subkutanem Gewebe, Gelenkkapsel, Achillessehne und knöchernen Strukturen.

■ Stadien der CVI (nach Widmer)

Stadium I:

- Corona phlebectatica paraplantaris
- Phlebödem

Stadium II:

- Hyperpigmentierungen
- Atrophie blanche
- Dermatoliposklerose

Stadium III: *Ulcus cruris venosum*

- IIIa: abgeheiltes *Ulcus cruris*
- IIIb: florides *Ulcus cruris*

■ Klinische Formen der Varikose

- Stammvarikose: Varikose der V. saphena magna und/oder parva, meist vom Mündungstyp
- Seitenastvarikose (Seitenäste der V. saphena magna und/oder parva)
- Perforantvarikose:
 - Dodd (handbreit oberhalb Knie)
 - Boyd (handbreit unterhalb Knie)

- Cockett-Perforantes (medialer Unterschenkel bis Knöchel, häufige Ursache)
- therapieresistente Ulzera
- retikuläre Varikose
 - netzförmig, verzweigt, intrakutan, häufig
 - lateraler Ober- oder Unterschenkel
 - geringe hämodynamische Auswirkung
- Besenreiservarikose
 - intrakutane, netzartige Geflechte, oft pinselförmig, nur kosmetisch störend
- pudendale Varikose
 - Sonderform bei Frauen mit Insuffizienz der V. ovarica und des Plexus ovaricus, periodischen Unterleibsbeschwerden (Pelvic-Congestions-Syndrom)
- Schwangerschaftsvarikose
 - Schwangere entwickeln Varizen (> 50%); oft postpartale Rückbildung

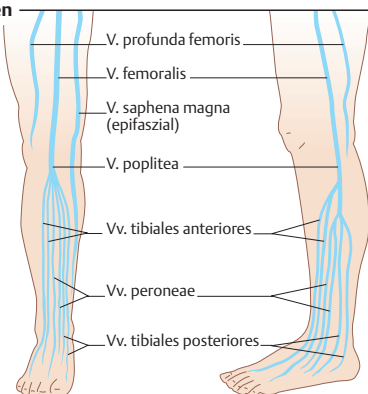
Beschwerden einer beginnenden CVI. Distal Schwellneigung, Juckreiz, Spannungs- oder Schweregefühl, Besserung nach Hochlagerung. Später Stauungsdermatitis und Kontaktsensibilisierung durch vielfältige externe Therapien, dann Unterschenkelulzera (> 70% venöser Genese!), meist am medialen Malleolus. Beginn oft in einer Atrophie blanche. Die Atrophie blanche ist sehr schmerzhaft und schwierig zu therapieren. Ausdehnung der Ulzera um die gesamte Zirkumferenz möglich (Gamaschenulcus).

Cave Bei therapieresistenten Ulzera immer Biopsie wegen der Differenzialdiagnose BZK oder spinzelluläres Karzinom.

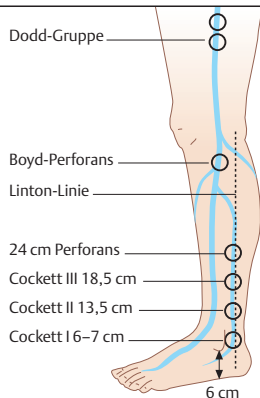
Wichtige Differenzialdiagnose bei Ödemen. Kardiale oder renale Genese, Lipödem, Lymphödem, Myxödem.

■ Therapie

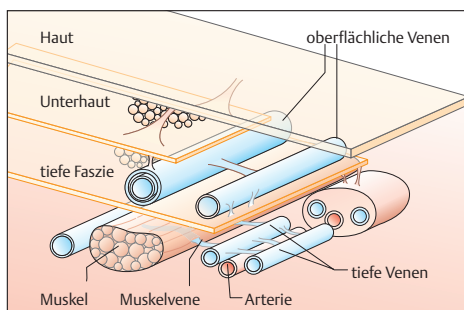
- Allgemeine Maßnahmen: Gewichtsreduktion, Bewegung, Meiden einengender Kleidung, flaches Schuhwerk (für die Waden-Muskel-Gelenk-Pumpe).
- Kompressionstherapie (Basistherapie): mittels phlebologischem Kompressionsverband (Kurzzugbinden) oder medizinischen Kompressionsstrümpfen.
- Sklerosierungstherapie (Verödung): Das Sklerosierungsmittel führt zu einer Endothelschädigung und Thrombosierung mit sekundärer Vernarbung. Bei den größerkalibrigen Gefäßen und periulzerösen Varizen hat sich die Schaumsklerosierung (Aufschäumen der Verödungsmittel mit Luft)

Venen

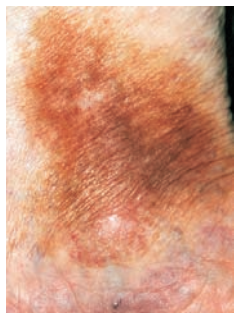
Tiefe Beinvenen



Perforansvenen



Oberflächliches und tiefes venöses Netzwerk

A. Anatomie und PhysiologieCorona phlebectatica
CVI Grad ICapillaritis alba und
Purpura jaune d'ocre
CVI Grad IIUlcus cruris venosum
CVI Grad III

Gamaschenulcus

B. Chronisch venöse Insuffizienz

durchgesetzt. Vorteil ist die hohe Effektivität, da langes Verweilen an der Venenwand.

- Operationen (supra- und transfasziale Varikosen): Krossektomie ist Standard bei Stammvarikose mit Ligatur des mündungsnahen Venenstamms und aller nahen Seitenäste; anschließend Stripping der Stammvenen. Stumpfes Präparieren der Seitenastvarizen und retikulären Varizen durch winzige Stichinzisionen. Perforansinsuffizienz: epifasziale oder endoskopisch subfasziale Perforansligatur.
- Beim Ulcus cruris: Shaving, Fibrosektomie, Fasziotomie gemeinsam mit CVI-Sanierung.
- Endoluminale Techniken: thermische Schädigung mittels *Radiowellen* (VNUS-Closure); Koagulation mittels *Diodenlaser*.

■ Spezifische Therapie des Ulcus cruris

- Konsequente Kompression (Ausschluss eines peripheren arteriellen Verschlusses!),
- chirurgisches, proteolytisches Débridement,
- lokale Desinfektion mittels Antimikrobia (Octenidin, Lavasept, silberhaltige Wundauflagen); *cave*: lokal keine Antibiotika,
- Ekzemtherapie der Ulksumgebung,
- stadiengerechte Granulationsförderung.

C. Thrombophlebitis, Varikophlebitis und tiefe Beinvenenthrombose

■ Thrombophlebitis und Varikophlebitis

Thrombophlebitis: Primäre Entzündung der Venenwand mit sekundärem Thrombus bei Patienten ohne ausgeprägte Varikose.

Varikophlebitis: Häufige Komplikation einer primären Varikose oder im Rahmen eines postthrombotischen Syndroms. Primär Thrombenbildung mit sekundärer Entzündung der Venenwand.

Klinik. Schmerzhaftes, erythematöses Ödem mit zentralem Strang. Komplikationen: Thrombusaszension in die Krosse direkt oder über Perforansvenen in das tiefe Venensystem sowie autochthone tiefe Beinvenenthrombosen mit Lungenembolien. Daher: Immer Duplexsonografie des oberflächlichen und tiefen Venensystems.

Therapie. Mobilisation und Kompression, ggf. Stichinzision, ergänzend systemische Antiphlogistika und niedermolekulare Heparine in prophylaktischer oder gewichtsadaptierter Dosierung. Bei krossenahem Thrombus evtl. Notkrossektomie.

■ Tiefe Beinvenenthrombose

Partielle oder totale Thrombosierung der subfaszialen Leit- und Muskelvenen. Risikofaktoren sind Immobilisation, Operationen, Trauma, maligne Tumoren, Östrogene, Schwangerschaft, Gerinnungsstörungen (z.B. Protein-C-, Protein-S-Mangel, AT-III-Mangel, Faktor-V-Leiden); hohes Alter, Nikotin, Übergewicht, Exsikkose, Eiweißmangel, Infektionen.

Klinik. Variiert je nach Verschlusshöhe und Kollateralvenensystem. Leitsymptom: akute einseitige Beinschwellung mit Schmerzen und Zyanose; Besserung bei Hochlagerung. Wichtigste Komplikation: bedrohliche Lungenembolie.

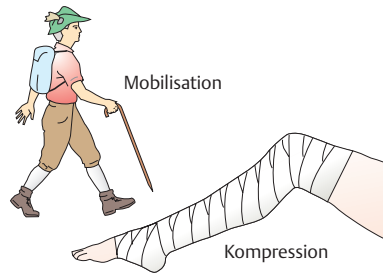
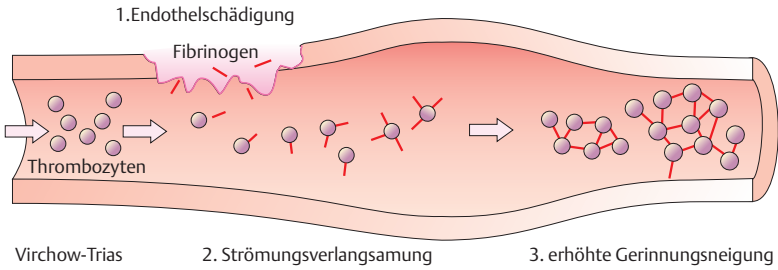
Cave Verschleierte Symptomatik bei Bettlägerigen. Die akute Lungenembolie ist hier häufig das erste Symptom. Spätkomplikation: das postthrombotische Syndrom (PTS).

Therapie. Initial gewichtsadaptierte, niedermolekulare Heparine und Kompressionstherapie. Regelmäßige Thrombozytenkontrolle. *Cave:* heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT).

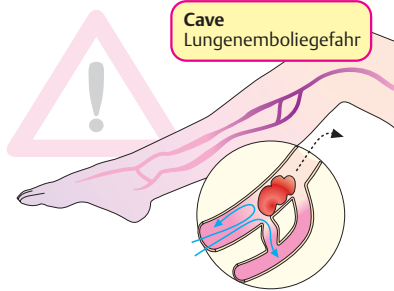
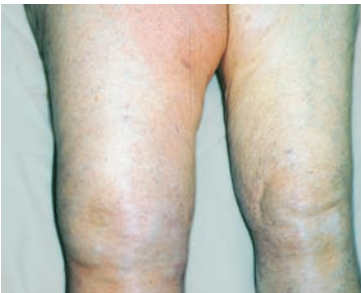
Einleitung der Vitamin-K-Antagonisten sofort nach Ausschluss der Kontraindikationen mit Phenprocoumon (Marcumar) oder Warfarin (Cumadin). Heparinisierung, bis die INR („international normalized ratio“) über 2 Tage im therapeutischen Bereich (zwischen 2 und 3) liegt. Dauer der Antikoagulation: 3 Monate bis zu einer zeitlich unbegrenzten Dauer. Die Immobilisierung ist i.d.R. nicht indiziert, außer bei stark schmerzhafter Beinschwellung. Patienten, die zum Zeitpunkt des Eintretens der Venenthrombose immobil waren, bleiben immobil.

Prophylaxe. Frühzeitige Mobilisierung, Kompressionsstrümpfe, Atem- und Beingymnastik, ausreichend Flüssigkeitszufuhr, niedermolekulares Heparin in Risikosituationen.

Venen



Thrombophlebitis = Entzündung der oberflächlichen Venen!



Thrombose

Thromboseprophylaxe:

ausreichend
Flüssigkeits-
zufuhr



niedermolekulares
Heparin in Risikosituationen



Atem- und
Beingymnastik

frühzeitige Mobilisation

Kompressionsstrümpfe

C. Thrombophlebitis und tiefe Beinvenenthrombose

A. Epidemiologie und Pathogenese

Beginnend mit der Pubertät fast bei jedem Menschen, oft Abheilung nach der Pubertät. Die Pathogenese ist multifaktoriell und beinhaltet androgen bedingte Seborrhö, follikuläre Reaktionsbereitschaft sowie Mikroorganismen. Die Aktivierung des FGF-Rezeptors 2 und des IGF scheint wesentlich zu sein.

B. Klinik

Die primären Akneeffloreszenzen sind Komedonen, die obligat bei der Akne anwesend sind und sich durch Entzündung am Follikel mit Einwanderung von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten in Papeln und Papulopusteln umwandeln können.

Acne comedonica. Meist zentrofazial beginnend mit schwarzen und weißen Komedonen. **Acne papulopustulosa.** Entzündliche Umwandlung der Komedonen in streng follikuläre Papeln und Papulopusteln.

Acne conglobata. Wiederholte Ruptur von Komedonen und Papeln kann zu schmerzhaften, abszedierenden Knoten mit langer Persistenz, Zysten sowie Vernarbung führen.

Acne neonatorum. Vorübergehend Komedonen, Papeln und Papulopusteln bei Neugeborenen durch passive Androgenübertragung der Mutter und eigene Nebennierenproduktion.

Acne infantum. Im 3.–6. Lebensmonat über Monate persistierend und therapieresistent meist bei Jungen. Isotretinointherapie.

Acne inversa. Inguinal und axillär, chronisch verlaufende, furunkuloide Knoten mit eitrig fötoidem Sekret aus wulstartigen Epithelgängen. Ausbreitung per continuitatem. Frühzeitige, großzügige chirurgische Ausräumung ist notwendig. Bei langjährigem Verlauf Gefahr von spinözellulären Karzinomen und Amyloidose aufgrund der chronischen Entzündung.

Acne fulminans. Fast nur bei Jungen, akut einsetzende, ungewöhnlich starke Acne conglobata mit Einschmelzung, hämorrhagischen Nekrosen, besonders im Gesicht und Brustbereich, Gelenkschmerzen und Fieber. *Cave:* selten zu Beginn einer höher dosierten Retinoidtherapie.

Acne excoriée. Minimale bis fehlende Akne – ausgeprägte Exkoriationen. Manchmal zwanghaft neurotisches Verhalten führt zu starker, mechanischer Manipulation von Aknepapeln. Verselbstständigung bis zur akneunabhängigen Mutilation.

Kontaktakne, Acne venenata. Auslösung meist einer Acne comedonica an ungewöhnlicher Lokalisation durch ein komedogenes Agens wie Pflegeprodukte (Kosmetikakne).

Druck- und Narbenakne. In Narben oder durch Druck induzierte Komedonen, oft sehr groß.

Akneiforme Erkrankungen. Plötzliches Auftreten monomorpher, follikulärer Papeln und Pusteln am oberen Stamm ohne Komedonen, bedingt durch Einnahme von Glukokortikoiden, anabolen Steroiden, Psychopharmaka, Vitaminen, Halogenen oder Tetrazyklinen.

Androgenezufuhr kann auch zur erstmaligen Auslösung einer klassischen Akne oder zur Verschlechterung bis zur Acne conglobata oder fulminans führen (Anabolikaakne).

Gramnegative Follikulitis. Auftreten von zahlreichen monomorphen, follikulären Pusteln durch Selektion gramnegativer Keime unter lang andauernder systemischer Tetrazyklintherapie.

C. Therapie

Spezielle Reinigungsrituale bei Akne mit teuren Kosmetika unterstützen den Hersteller, aber nicht die Abheilung. Grundsätzlich keine, insbesondere abdeckenden Kosmetika. Diätetische Ratschläge bei Akne sind unsinnig.

Acne comedonica. Topisch Retinoide als Monotherapie oder kombiniert mit Benzoylperoxid (BPO), anfangs mehrmals wöchentlich, dann bei guter Verträglichkeit bis 2-mal täglich steigern.

Acne papulopustulosa. Örtlich Retinoide in Kombination mit BPO oder Doxzyzyklin systemisch. Topische Antibiotika nur in Kombination mit BPO. Alternativ systemisch Isotretinoin, insbesondere bei Narben, niedrig dosiert mit 10–20 mg/d über 6–9 Monate). Systemische Tetrazykline nicht mit Isotretinoin kombinieren, da Gefahr des Pseudotumor cerebri besteht.

Acne conglobata/fulminans. Systemisch Isotretinoin 10–20 mg/d, unbedingt kombiniert mit Glukokortikoiden über Monate. Systemisch Isotretinoin bei Frauen im gebärfähigen Alter ausnahmslos bei sicherer hormoneller Kontrazeption.

Acne inversa. Frühzeitige und großzügige chirurgische Ausräumung evtl. in Kombination mit Isotretinoin und Dapson.

Acne excoriée. Aufklärung und wenn nötig psychotherapeutische Mitbetreuung.

Kontaktakne, akneiformes Exanthem. Meidung des Agens, systemisch Retinoide.

Akne



Acne comedonica



Acne papulopustulosa

Acne papulopustulosa teils
conglobata

Acne conglobata bei Anabolikaeinnahme



Acne inversa



Acne conglobata

B. Klinik

A. Epidemiologie und Pathogenese

Häufig bei hellem Hauttyp mit Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Pathogenetisch Zusammenhang mit Gefäßdysregulation, chronischer UV-Belastung, Demodex und der Induktion antimikrobieller Peptide. Kein Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen. Gleich häufig bei Männern und Frauen. Männer mit schweren Verläufen.

B. Klinik

Zentrofazial (Kinn, Wangen, Nase, Stirn) optional mit Brennen und Stechen.

Rosacea erythematoteleangiectatica. Erst flüchtige, dann persistierende Erytheme durch weitgestellte Gefäße, manchmal begleitet von brennend-stechenden Missempfindungen. Typische Auslösung durch Vasodilatation mittels Alkohol, heiße, gewürzte Speisen, Temperaturwechsel und emotionale Reize.

Rosacea papulopustulosa. Zusätzlich Ödem sowie nichtfollikuläre Papeln und Pusteln. Selten extrafaziale Ausprägung am oberen Stamm und am unbehaarten Kapillitium von Männern.

Glandulär-hyperplastische Rosazea. Diffuse Talgdrüsenvermehrung, Fibrose, Lymphödem und Seborrhö bis zur umschriebenen Ausbildung von Phymata an der Nase (Rhinophym), am Kinn (Gnatophym) und an der Stirn (Metophym).

■ Sonderformen

Lupoide Rosazea. Disseminiert im Gesicht, erythematös bräunliche, glatt derbe Papeln mit diaskopisch lupoidem Infiltrat an Lidern, periorbital, perioral.

Rosacea fulminans. Akut bis perakut, überwiegend bei jungen Frauen an Stirn, Wangen und Kinn prominente, konfluierende, oft fluktuierende Knoten mit zahlreichen Pusteln als Maximalvariante der Rosazea. Gehäuft während einer Schwangerschaft. Bei oft ungestörtem Allgemeinbefinden für die Betroffenen psychisch stark belastend.

Ophthalmorosea. Bei etwa 30% der Patienten variable Augenbeteiligung mit Blepharitis, Konjunktivitis, Iritis, Iridozyklitis, Hypopyonitis bis zur ulzerierenden Keratitis. Augenärztliche Untersuchung ist notwendig, da Erkrankung, die potenziell zur Erblindung führt.

■ Rosazeaartige Dermatosen

Steroidinduzierte Rosazea. Lang andauernde Glukokortikoidbehandlung im Gesicht führt nach vorübergehender Besserung der ursprünglichen Erkrankung, wie Ekzem oder Psoriasis, zunehmend zu teleangiektatischen Erythemen und Papulopusteln. Aufflammreaktion mit Brennen und Spannungsgefühl bei Steroidentzug.

Periorale Dermatitis. Feine Papeln und Papulopusteln auch periorbital mit freiem Rand zum Lippenrot durch konsequente Anwendung von (Feuchtigkeits-)Cremes im Gesicht.

Demodikose. Bei älteren Erwachsenen oft gruppierte, chronisch entzündliche Papeln und Papulopusteln mit pityriasiformer Schuppung, meist einseitig an Wangen, Nase oder Stirn, selten mit furunkuloiden Knoten. Bestätigung durch Nachweis von massenhaften Demodex folliculorum-Milben im Nativpräparat.

Follikuläre rosazeaähnliche Arzneireaktionen. Häufige, schwer und teils nekrotisch verlaufende Rosazea bei Tumorthherapie mit Antikörpern gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF-Rezeptor) und Inhibitoren der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase.

C. Therapie

Allgemein Sonnenlicht und Hautirritanzen vermeiden. Schwefel-, Resorzin-, Wismut-Rezepturen aus der dermatologischen Mottenkiste sind nicht mehr zeitgemäß.

Milde Rosazea. Langfristig Metronidazol 0,75% als Gel/Creme oder Azelainsäure 15%.

Rosacea papulopustulosa. Zusätzlich systemisch Doxzyklin 40–100 mg/d oder Isotretinoin 10–20 mg/d über 3–6 Monate.

Rosacea conglobata/fulminans. Isotretinoin 10–20 mg in Kombination mit Glukokortikoiden 0,5 mg/kgKG/d Prednisolonäquivalent über Wochen bis Monate mit langsamer Reduktion. Im Bedarfsfall Kombination mit Dapsone oder Antibiotika. Keine Kombination von Tetracyklinen und Isotretinoin wegen Gefahr eines Pseudotumors cerebri.

Phymata und Gefäßektasien. Kombination von plastisch-chirurgischen Maßnahmen (Laser, Dermabrasio, Skalpell) kombiniert mit systemischer Rosazeatherapie.

Ophthalmorosea. Doxzyklin 40–100 mg/d bis zur deutlichen Besserung 6–9 Monate. Alternativ 10 mg Isotretinoin.

Rosazea



Rosacea erythemato-teleangiectatica



Rosacea papulopustulosa



Lupoide Rosazea



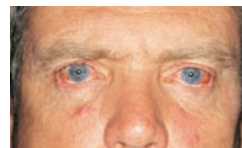
Rhinophym



Rosazeaartige Dermatoze bei EGF-Antikörpertherapie



Ophthalmalmo-Rosazea



Ophthalmalmo-Rosazea mit Erythemen und Papeln



Demodex-Follikulitis



Demodex-Milbe

26.3 Erkrankungen der Schweißdrüsen

A. Essenzielle Hyperhidrosis

■ Epidemiologie und Pathogenese

In der Jugend nicht selten. Pathogenetisch bis zu 100-fach gesteigerte Parasympathikusaktivität der sudomotorischen Fasern.

■ 1. Klinik

Anfangs anfallartiges, unkontrollierbares Schwitzen an Händen, Füßen oder unter den Achseln, stress- oder wärmebedingt, später aber auch spontan. Der typische Patient mit lokalisierter Hyperhidrosis ist jung und gesund. Als Folge der ständigen Hautdurchfeuchtung können Tinea pedum, Verrucae vulgares, Keratoma sulcatum oder Erythrasma auftreten. Weitaus stärker leiden die Patienten jedoch an einer Stigmatisierung im privaten und beruflichen Umfeld.

■ 2. Therapie

Aluminiumchloridhexahydrat. Therapie der ersten Wahl bei fokaler Hyperhidrose der Achseln ist Aluminiumchloridhexahydrat in 10–20%iger Lösung in Methylzellulosegel als Deoroller. Anwendung unmittelbar vor der Nachtruhe (geringste Sympathikusaktivität) mehrmals pro Woche.

Iontophorese. Bei palmo-plantarer Hyperhidrose. Anfangs täglich bis zur Symptombesserung, dann mehrmals wöchentlich schwache Gleichstrombehandlungen in Leitungswasser.

Botulinumtoxin. Bei lokalisierter Hyperhidrosis ist Botulinumtoxin eine effektive und sichere Behandlungsoption. Hohe Therapiekosten, da Behandlungswiederholungen im Abstand von 6–12 Monaten axillär und von 3–6 Monaten palmo-plantar notwendig. Axillär ist eine Exzision oder Kürettage der Schweißdrüsen meist die bevorzugte Therapie.

Anticholinergika. Bei generalisierter Hyperhidrose Versuch mit Anticholinergika (Bornaprin, Methantheliniumbromid). Eine Exzision oder Kürettage der Schweißdrüsen ist bei axillärer Hyperhidrose möglich.

Sympathektomie. Als Ultima Ratio gilt eine videoskopische Sympathektomie bei fokaler Hyperhidrose der Hände. Gefahr der kompensatorischen Hyperhidrose.

B. Sekundäre Hyperhidrosis

Schwitzen, besonders nachts, bei fassbarer Grunderkrankung wie chronischer Infektion, Autoimmunerkrankungen oder Malignomen. In den Wechseljahren häufig generalisiertes

Schwitzen. Lokalisierte Hyperhidrosis bei Nervenschädigung (Karpaltunnelsyndrom, Halsrippe, Tabes dorsalis).

Frey-(aurikulotemporales-)Syndrom. Durch Speichelsekretion induziertes Schwitzen bei posttraumatischer Feleinsprossung sympathischer, sudomotorischer Nervenfasern in die Wangenhaut.

Ekriner Nävus. Fokale, nävoide Vermehrung von ekrinen Schweißdrüsen.

Granulosis rubra nasi. Livides Erythem an der Nase mit Schweißperlen, Bläschen und Pusteln. Unregelmäßig dominante Vererbung und spontane Abheilung bis zur Pubertät.

Ross-Syndrom. Einseitig segmentale, progressive Rumpfhypohidrose mit kontralateraler, kompensatorischer Hyperhidrose. Unilateral tonische Pupille und Sehnenareflexie.

C. Hypohidrosis und Anhidrosis

Vermindertes Schwitzen mit Wärmeintoleranz und Überhitzung bei Systemerkrankungen (Niereninsuffizienz, Hypothyreoidismus, Morbus Addison, Diabetes insipidus), schwerer Dehydratation und neuronalen Störungen (Lepra). Auch bei Anticholinergika sowie an-, hypohidrotischen ektodermalen Hypoplasien.

D. Chrom- und Bromhidrosis

Chromhidrosis. Exogene, oft axilläre Schweißfärbung (gelb, blau, grün, schwarz).

Bromhidrosis. Penetrant ranziger, axillärer Geruch durch Überwuchern koryneformer Stäbchen (Trichobacteriosis palmellina) bei mangelhafter Hygiene.

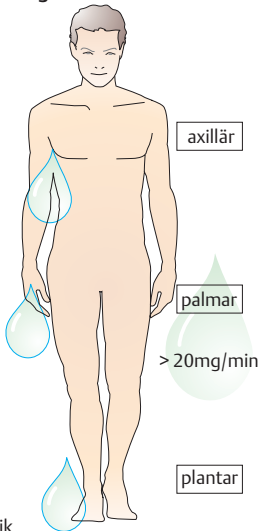
E. Entzündliche Erkrankungen

Miliaria. Okklusion ekriner Schweißdrüsen-gänge bei Wärme, enger Kleidung. Bei interkornealem Verschluss *Miliaria cristallina* mit stecknadelkopfgroßen, wasserklaren, spontan platzenden Bläschen. Bei *Miliaria rubra* und *profunda* Verschluss im Akrosyringium mit follikulären roten Papeln. Die *apokrine Miliaria* (Fox-Fordyce) mit juckenden, hautfarbenen Papeln axillär ist hormonell bedingt. Therapeutisch antiandrogene Kontrazeptiva.

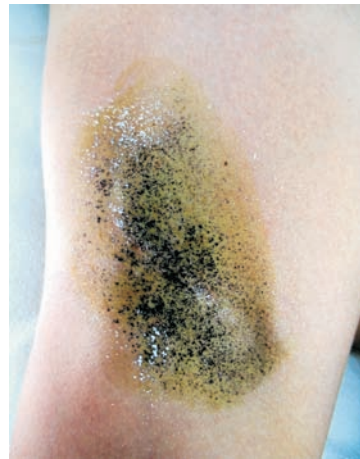
Neutrophile ekrine Hidradenitis. Schmerzhafte, flüchtige Erytheme und erythematöse Papeln idiopathisch oder bei Chemotherapie.

Ekrine squamöse Syringometaplasie. Isoliert oder in Assoziation mit neutrophiler ekriner Hidradenitis kommt es zur Proliferation der dukталen Schweißdrüsenzellen.

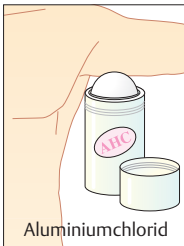
Erkrankungen der Schweißdrüsen



1. Klinik



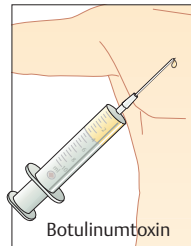
Jod-Stärke-Test



Aluminiumchlorid



Leitungswasser-Iontophorese



Botulinumtoxin

2. Therapie

A. Essenzielle Hyperhidrosis



Trichobacteriosis palmellina

D. Chrom- und Bromhidrosis



Miliaria cristallina

E. Entzündliche Erkrankungen

A. Alopezien

Androgenetische Alopezie. Physiologisch bei etwa 50% der Männer bei genetisch bedingter Androgenüberempfindlichkeit der Haarfollikel. Beginn ab der 3. Dekade frontoparietal in den Geheimratsecken, später am Vortex mit flächiger Ausbreitung, Beibehaltung des okzipitotemporalen Haarkranzes. Bei 30–50% der Frauen häufig menopausal diffuse Ausdünnung am Mittelscheitel unter Beibehaltung eines frontalen Streifens mit normaler Behaarung. Aktivitätsbestimmung durch klinischen Epilationstest und Trichogramm. Therapeutisch hilft oft topisch 2–5%ige Minoxidillösung. Bei Männern bessere Ergebnisse durch Finasterid. Postpartal, postinfektös und nach Absetzen der Pille ist ein transientes Effluvium physiologisch.

Alopecia areata. Kreisrunde, haarlose Areale, evtl. konfluierend. Ohne Vernarbung, jederzeit voll reversibel, jedoch hohe Rezidivrate. Prognostisch ungünstig: Erstmanifestation im Kindesalter, atopisches Ekzem, Tüpfel-, Sandpapiernägel und eine positive Familienanamnese. Assoziationen mit anderen Immunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis ausschließen. Diagnostisch wichtig sind die 1–2 mm langen, ausrufezeichenartigen Peladehaare. **Therapie:** Bei wenigen Herden abwarten, heilt fast immer! Bei starkem Progress kurzfristig (< 6 Wochen) systemisch Glukokortikosteroide oder topisch Diphencyprone.

Vernarbende Alopezien. Häufig bei chronisch diskoidem Lupus erythematoses und bei Lichen ruber planus. Therapeutisch kann nur der Progress beeinflusst werden. Randständig dominieren beim CDLE eher erosive Erytheme und Schuppung, beim Lichen ruber planus follikuläre Hyperkeratosen. Als Folge kann es zur Pseudopelade Brocq kommen, einem narbig fibrotischen Umbau mit Untergang der Haarfollikel.

Frontal fibrosierende Alopezie. Postmenopausal symmetrisches Zurückweichen der Stirnhaar-Grenze. Die haarfreie Haut ist blass, atrophisch und perifollikulär erythematös. **Histopathologie:** manchmal Zeichen des Lichen ruber planus.

Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. Flächige, fuchsbauartig follikuläre Entzündung durch chronische Fistulation. Bezug zur Acne inversa.

Folliculitis decalvans. Durch *Staphylococcus aureus* bedingte, follikuläre Pusteln und Krusten, oft Büschelhaare, zu narbiger Alopezie führend. Gute Erfolge mit Rifampicin/Clin-damycin jeweils 300 mg täglich über 3–6 Monate.

Folliculitis scleroticans nuchae. Übergang von *S.-aureus*-Follikulitiden in derbe Papeln mit nuchalen Narbenkeloiden, Büschelhaaren.

B. Haarschaftanomalien

Monilethrix. Vermehrte Brüchigkeit bei knotigen Auftreibungen des Haarschafts führt zu 5–25 mm langen Stoppeln. Okzipitale Alopezie mit follikulären Hyperkeratosen und Erythem. **Trichorrhexis invaginata.** An Bambus erinnernde, kugelgelenkartige Invagination des Haarschafts. Abbrechen der Haare wenige Zentimeter über dem Haarboden. Teilsymptom des Comèl-Netherton-Syndroms.

Trichorrhexis nodosa. Meist durch Trauma bedingte Auftreibungen am Haar, die wie 2 ineinander geschobene Pinsel imponieren.

Unfrisierbare Haare. Symptome meist bei Geburt oder in den ersten Jahren. Ovale, dreieckige bis nierenförmige Querschnitte.

Wollhaar. Stark gekräuselte Haare aufgrund axialer Verdrehungen mit elliptischem oder ovalem Querschnitt.

Pili anulati. Unterschiedliche Lichtbrechung durch periodische Lufteinschlüsse bei sonst strukturell gesundem Haar.

C. Hypo- und Hypertrichosen

Bei zahlreichen Genodermatosen. Umschriebene Hypotrichose frontotemporal bei der Alopecia triangularis congenita. Umschriebenen Hypertrichosen liegt meistens ein Nävus zugrunde. Hypertrichosen, besonders Lanugohaare sind evtl. medikamentös bedingt (Cyclosporin A, Minoxidil). Bei neu auftretenden, generalisierten Hypertrichosen muss eine Paraneoplasie ausgeschlossen werden.

D. Hirsutismus

Pathologisch vermehrte Körperbehaarung vom männlichen Typ bei der Frau. Wichtig sind Medikamentenanamnese, endokrinologische Abklärung und Ausschluss eines Syndroms der polyzystischen Ovarien.

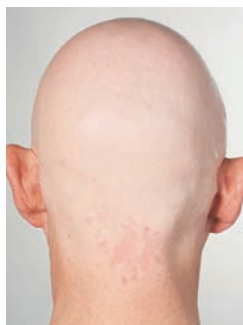
Haare



Alopecia androgenetica



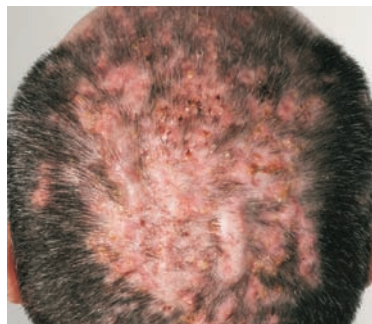
Alopecia areata



Alopecia areata totalis

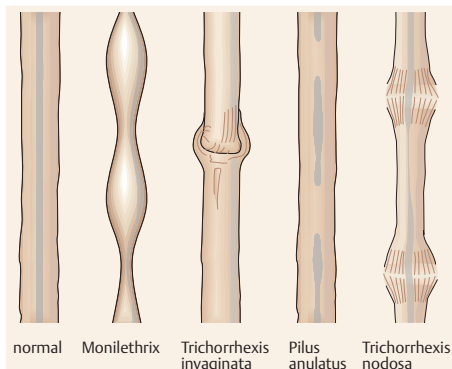


Vernarbende Alopezie bei Lichen ruber planus



Folliculitis et Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens

A. Alopezien



normal

Monilethrix

Trichorrhexis
invaginataPilus
anulatusTrichorrhexis
nodosa

B. Haarschaftanomalien



C. Hypertrichose

A. Veränderungen der Nagelplatte

Onychoschisis. Horizontale Aufspaltung der Nagelplatte häufig bei feuchtebedingter toxischer Dermatitis, auch bei Amyloidose, Lichen ruber planus und Retinoideinnahme.

Onychorrhaxis. Einreißen und längsfaserige Aufsplitterung der Nagelplatte bei wiederholter Dehydratation, Hyperthyreose, Anämien, Vitamin-A- und Vitamin-B-Mangel, Eisenmangel.

Onycholyse. Partielle distale Ablösung der Nagelplatte vom Nagelbett. Häufig falsch aggressive Nagelpflege. Weiter bei „Feucharbeitern“ (Hausfrauen). Toxische Wirkung subunguarter Flüssigkeit (Kapillärwirkung) und hebelbedingte Mikrotraumen.

Mees-Streifen. Die Streifen sind lunulafarben und erstrecken sich über den gesamten Nagel nach Vergiftungen, schweren Infektionen.

Bei perakuter, toxischer Schädigung der Nagelmatrix entstehen *Beau-Reil-Querfurchen* durch Hemmung der Nagelbildung.

Trachyonychie. Gepunzte, aufgeraute, verdünnte, brüchige Nagelplatte bei atopischen Ekzemen, Alopecia areata, Psoriasis, Lichen ruber planus.

Koilonychie. Löffelartige Einsenkung der Nagelplatte, oft bei Eisenmangelanämie.

Uhrglasnägel. Trommelschlegelförmige Auftreibung der Fingerendglieder, oft bei chronischen Lungenerkrankungen.

Röhrennägel. Röhrenförmige Auftreibung der Nagelplatte des Großzehennägel älterer Frauen mit Fußdeformität wie Hallux valgus.

Onychodystrophia mediana canaliformis. Röhrenförmiger, longitudinaler Kanal von der Matrix bis zum freien Nagelende unbekannter Ursache oft mit Spontanheilung nach Jahren.

Onychogrypose. Krallenförmige Verdickung der Nagelplatte mit Abweichung der Wachstumsrichtung durch ständigen Schuhdruck.

Unguis incarnatus. Seitliches Einwachsen des Großzehennagels bei männlichen Jugendlichen in das Paronychium. Begünstigt durch enges Schuhwerk und Rundschnitten der Nägel. **Therapie:** Exzision des eingewachsenen Teils.

B. Veränderungen der Nagelfarbe

Gefäßveränderungen im Nagelbett bei Leberzirrhose, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus verursachen *Milchglasnägel* mit trüb weißlicher Verfärbung ohne Lunulabegrenzung.

Halb-und-halb-Nägel. Bei Niereninsuffizienz blasse proximale und braune distale Zone.

Melanonychia striata/longitudinalis. Braune Streifen häufig bei Farbigen und Asiaten. Bei Kaukasiern Lentigo simplex, Nävuszellnävus, malignes Melanom, aber auch medikamentös bedingt.

Yellow-Nail-Syndrom. Seltene Trias aus Gelbfärbung der Nägel, primären Lymphödem und Pleuraerguss. Gelbliche bis graugrünliche Verfärbung bei stark verlangsamtem Nagelwachstum und Atemwegserkrankungen (Bronchiektasen, Sinusitis, Bronchitis).

Grünliche Verfärbung der Nagelplatte. *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme, die Pyocyaninpigment bilden.

C. Genetische Nagelanomalien

Dyskeratosis-follicularis-Nägel zeigen longitudinale, rote oder weiße Streifen mit distaler Kerbe. Diskretere longitudinale weiße Streifen finden sich beim *Morbus Hailey-Hailey*. Bei den *ektodermalen Dysplasien* sind neben Haaren, Zähnen und ekkrinen Schweißdrüsen auch Nägel betroffen. Schmerzhafte, periunguale, keratotische Tumoren entwickeln sich bei Patienten mit *Incontinentia pigmenti*. Bei der *Pachyonychia congenita* finden sich symmetrische Verdickungen aller Nägel (*Tennisschläger-nägel*). Endglied und Nagel sind verkürzt, auch verbreitert. Bei tuberöser Sklerose finden sich subunguale Koenen-Tumoren.

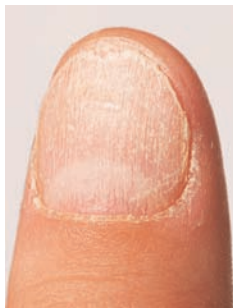
D. Tumoren der Nagelregion

Verrucae vulgares sind die häufigsten sub- und periungualen Tumoren. Bei der *subungualen Exostose* und dem *subungualen Enchondrom* entwickelt sich ein langsam verdrängend wachsender, knöcherner Vorsprung der Endphalanx, der zur distalen Onycholyse führt. Ein subungualer *Glomustumor* zeigt sich als blaurötliche, runde Makula mit pathognomonischem, punktuelltem Druckschmerz. *Morbus Bowen* und *spinozelluläres Karzinom*, meist am Daumen, anfangs Makula, dann erosiv-krustige Plaque mit Zerstörung von Nagelbett und -platte. Etwa 3% aller *Melanome* entstehen im Nagelbett, am häufigsten an Daumen und Großzehen älterer Menschen (Kap. 24.3), auch amelanotisch!

Nägel



Onychogrypose



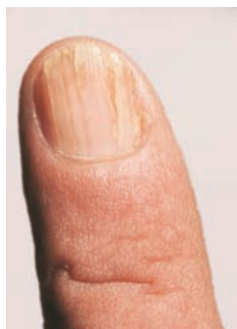
Trachyonychie

A. Veränderungen der Nagelplatte

Yellow-Nail-Syndrom



Grünfärbung durch Pyocyanin

B. Veränderungen der Nagelfarbe

Darier-Nagel

**C. Genetische
Nagelanomalien**

Bowen-Karzinom

D. Tumoren der Nagelregion

Subunguales Melanom

27.1 Amyloidose und Hyalinose

A. Pathogenese

Grundlagen. Amyloid ist ein extrazelluläres Protein in β -Faltblattkonformation. Es besteht aus feinen, unverzweigten Fibrillen, die sich wiederum aus Polypeptidketten zusammensetzen. Amyloid bedeutet „stärkeähnlich“, da es in den Versuchen früherer Forscher ähnliche Färbeeigenschaften zeigte. Es ist gegenüber Abbauvorgängen sehr beständig.

Amyloidtypen:

- Amyloid vom Leichtkettentyp (AL),
- Akut-Phasen-Protein-Serum-Amyloid-A (AA),
- keratinassoziertes Amyloid (AK).

Gewebenachweis. Amorphes Kongorot-positives-Protein mit Fluoreszenz in der Thioflavin-T-Färbung.

B. Systemische Amyloidose

■ Plasmazellenassoziierte Amyloidose

Assoziiert mit multiplem Myelom und anderen monoklonalen B-Zell-Proliferationen kommt es zu AL-Ablagerungen; bei primärer Amyloidose manifestiert sich das Myelom sekundär.

Klinik. Gefäß-, Hautfragilität, Purpura (peri-orbital!), Ekchymosen, Papeln, Knoten, Makroglossie. Durch die Ablagerung in verschiedenen Organen unterschiedliche klinische Manifestationen. Beschwerden beim Essen, Gelenk-, Muskel-, Nervenschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Karpaltunnelsyndrom, Brillenhämatome, Proteinurie und Niereninsuffizienz, Diarrhö.

Histologie. Die Biopsie der Purpura, Mund- oder Rektumschleimhaut zeigt Amyloidablagerungen in den Gefäßwänden.

Therapie. Identifizierung und Behandlung der Grunderkrankung.

■ Sekundäre Amyloidose

Folge chronischer Erkrankungen oder Tumoren wie rheumatoide Arthritis, Lepra, Acne inversa, Morbus Crohn, Morbus Hodgkin, familiäres Mittelmeerfieber.

Klinik. Selten Haut-, oft Nierenbeteiligung.

Therapie. Behandlung der Grunderkrankung.

C. Kutane Amyloidose

■ Knotige Amyloidose

Bräunlich rote, diffuse Makulä, Papeln, glatte Knoten und Plaques, besonders prätibial und am Rumpf. Starker Juckreiz! Zentral Regression mit anetodermieartiger Atrophie.

Histologie. Ablagerungen von Amyloid K oder L, bei Letzterem Assoziation mit multiplem Myelom möglich.

Merke Einzige kutane Amyloidose mit potenzieller systemischer Beteiligung.

■ Lichen amyloidosus

Häufigste Form der kutanen Amyloidose. Epidermaler Ursprung des Amyloids (Amyloid K, AK).

Klinik. Dicht stehende, stark juckende, braunrote, plane oder stumpfkegelige Papeln mit lichenoidem Glanz.

Histologie. Ablagerungen von scholligem AK in den erweiterten dermalen Papillen. Vermutlich durch ständiges Kratzen wird aus untergegangenen und apoptotischen Keratinozyten Keratin freigesetzt. Nach Phagozytose enzymatische Umwandlung zu AK.

Differenzialdiagnose. Lichen simplex chronicus, Lichen ruber planus, eventuell Hyperthyreose.

Therapie. Glukokortikoide okklusiv und Retinoide systemisch. Exzision einzelner Herde.

■ Makulöse Hautamyloidose

Möglicherweise kommt es bei starkem Juckreiz mit ständigem Scheuern und Kratzen sekundär zu Amyloidablagerungen. Auch beschrieben als Friktionsamyloidose nach chronischem Gebrauch von Nylonbürsten.

Klinik. Meist interskapulär stark juckende, bräunliche Makulä, manchmal mit Lichenifikation. Manche Patienten leiden auch unter einer Notalgia paraesthetica (Kap. 14.10)

Histologie. Oft nur geringe Ablagerungen von AK. Pigmentinkontinenz mit Melanin in dermalen Makrophagen.

Differenzialdiagnose. Postinflammatorische Hyperpigmentierung.

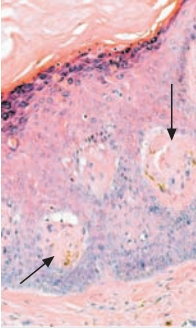
Therapie. Topisch Antipruriginosa, Capsaicin.

D. Hyalinose

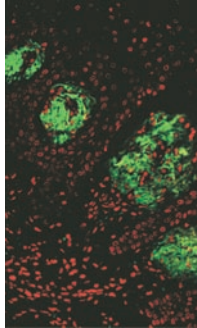
■ Lipoidproteinose (Urbach-Wiethe-Syndrom)

Selten, autosomal-dominant vererbt. Ablagerung von abnormalem, extrazellulärem Matrixprotein 1 führt zu kleinen Papeln an Lidrand, Lippen, Fingern sowie an der Mundschleimhaut. Bei Schleimhautbefall Heiserkeit (Kehlkopf), Makroglossie.

Amyloidose und Hyalinose

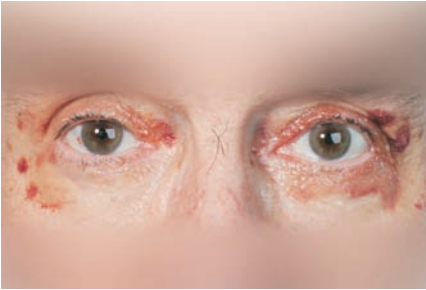
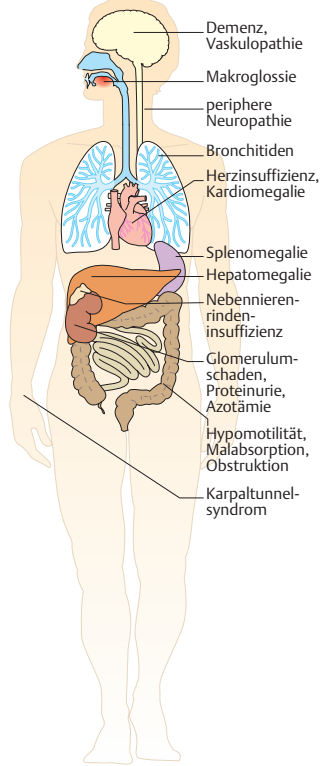


Amyloid in der HE-Färbung



Thioflavinpositive Ablagerungen in der Immunfluoreszenz

Amyloidfibrillen-Akkumulation, systemisch



Periokuläre Purpura

B. Systemische Amyloidose



Knotige Amyloidose
C. Kutane Amyloidose



Lichen amyloidosis



Makulöse Amyloidose

27.2 Diabetes mellitus

A. Pathogenese

Diabetes mellitus ist mit einer Prävalenz von über 5% in den USA und in Europa eine sehr häufige Stoffwechselerkrankung. Ein Typ-I-Diabetes mit immunvermittelter Zerstörung der Inselzellen besteht bei 5–10% der Patienten. Der Typ-II-Diabetes ist Teil des metabolischen Syndroms mit Insulinresistenz, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen.

B. Hautinfektionen bei Diabetes

Die Inzidenz von Hautinfektionen bei Diabetes mellitus korreliert mit der Blutglukosekonzentration und ist bei gut eingestelltem Diabetes nicht häufiger als bei Normalpersonen. Mukokutane *Kandidosen* sind Markererkrankungen für einen Diabetes und häufig klinisches Erstsymptom, insbesondere bei schlecht eingestelltem Diabetes. Der Diabetes mellitus prädisponiert auch für die *Tinea pedis*. Eine Therapie ist unerlässlich, um die Eintrittspforte für Erysipele zu beseitigen.

Staphylokokkenbedingt kommt es zu *Follikulitiden*, *Furunkeln*, *Karbunkeln* oder *Impetigo contagiosa*. Streptokokken führen zu bullösen oder nekrotischen *Erysipelen*, *Ekthymata*, aber auch zu *Fasciitis necroticans* und *Gangrän*. Intertriginös bei Übergewicht ist das *Erythrasma* häufig.

C. Diabetesassoziierte Erkrankungen

Pruritus und Ekzeme. Häufig ist diffuser Pruritus auf klinisch unveränderter Haut oder bei Xerose. Gehäuft entwickeln Diabetiker Ekzeme unter dem klinischen Bild der Prurigo.

Perforierende Kollagenose. Hyperkeratotische, juckende Papeln, die in kraterförmige, zentral derb nekrotische Knoten übergehen. *Histopathologie:* transepidermale Kollagenelimination.

Pigmentierungsstörungen. Mit 25–30% am häufigsten ist die *diabetische Dermopathie*, atrophische bräunliche Makulä prätibial. *Aurantiasis* ist die gelbliche Verdickung stark verhornter Haut (palmar, plantar), bei 10% durch hepatische Metabolisierungsstörung von Karotinoiden. Weiter assoziiert ist Vitiligo.

Rubeosis faciei. Hell erythematöses Gesichtsoedem bei suboptimaler Einstellung des Diabetes mellitus.

Necrobiosis lipoidica diabetorum. Bei Diabetestypen, besonders Frauen, sowohl mit Typ-I- als auch mit Typ-II-Diabetes assoziiert.

Granuloma anulare. Die Assoziation der lokalisierten und disseminierten Verlaufsform zum Diabetes mellitus ist nach neueren Studien umstritten.

Pseudoacanthosis nigricans. Durch epidermale Wachstumsfaktoren bedingte, symmetrisch axilläre Papillomatose und Hyperkeratose, aus feinsten, braunen, verruziformen Papeln. Klinisch ähnlich einer Acanthosis nigricans, aber keine Paraneoplasie.

Bullosis diabetorum. Nichtentzündliche, schlaffe Blasen an den Beinen. Häufiger ist der nicht vernarbende Typ mit Spaltbildung entlang der dermoepidermalen Junctionszone, seltener subepidermal vernarbend. Assoziation mit diabetischer Retinopathie.

Sklerodermieähnliche Veränderungen. Skleroseähnliche, teigige Schwellung der Finger- und Handrücken. Sclerodema diabetorum, teigig verdickte Haut am Rücken, wird mit diabetischer Neuropathie assoziiert. Histologisch deutlich vermehrt Mukopolysaccharide zwischen den kollagenen Fasern.

Eruptive Xanthome. Ausdruck der diabetesassoziierten Fettstoffwechselstörung.

D. Diabetesbedingte Erkrankungen

Die Inzidenz der Arteriosklerose mit Befall großer Gefäße ist bei Diabetes mellitus erhöht. Die histopathologischen Marker der begleitenden Mikroangiopathie in diabetischer Haut sind Verdickung der Gefäßwände mit perivaskulärer Ablagerung von PAS-positivem Material und Verklumpung der elastischen Fasern in der oberen Dermis.

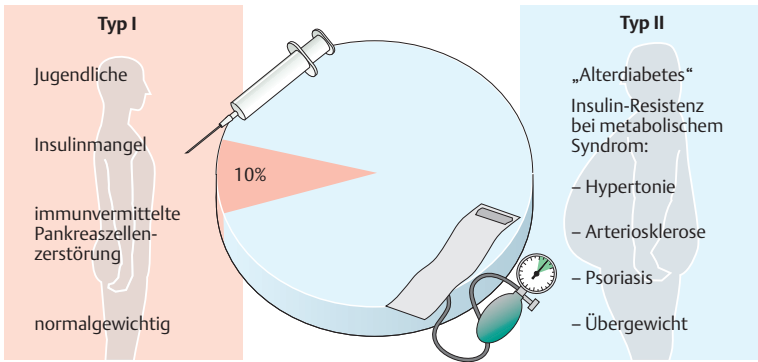
Diabetischer Fuß mit Malum perforans. Mikro- und Makroangiopathie sowie Polyneuropathie führen zu komplexen Versorgungsstörungen, Muskelatrophie, Knochenumbau und Änderungen der biomechanischen Verhältnisse.

Merke Bei schmerzlosem Fußulkus (Malum perforans) Diabetes abklären.

E. Therapienebenwirkungen

Reaktionen auf orale Antidiabetika umfassen allergische, photoallergische Sensibilisierungen und phototoxische Reaktionen. Bei Insulintherapie können allergische Reaktionen, Lipatrophien und Liphypertrophien auftreten.

Diabetes mellitus



A. Pathogenese



Diabetische Dermopathie



Necrobiosis lipoidica diabetorum



Pseudoacanthosis nigricans



Bullosis diabetorum



Malum perforans

C. Diabetesassoziierte Erkrankungen

D. Diabetesbedingte Erkrankungen

27.3 Endokrinologische Erkrankungen

A. Hypophyse

Bis auf die Pigmentierung durch das melanozytenstimulierende Hormon (MSH) beeinflussen Hypophysenhormone die Haut häufiger indirekt.

Eine Ausnahme ist die Akromegalie durch Überproduktion von Somatotropin meist bei benignen Hypophysentumoren. Ausgeprägte Vergrößerung der Akren, Makroglossie, Acanthosis nigricans.

B. Schilddrüse

Hyperthyreose. Wärmeintoleranz, Unruhe, Heißhunger, Durchfälle, Onycholyse, Haarausfall, Trommelschlegelfinger. Häufig bei Morbus Basedow mit charakteristischer Trias: Exophthalmus, Struma, Tachykardie. Typisch sind prätibiales Myxödem, teigige Schwellungen und orangenschalenartiges Hautrelief. Histologisch starke Muzinablagerungen. Gegen Melanome gerichtete Immuntherapien führen, außer zu Vitiligo, mit am häufigsten zu Autoimmunthyreoiditis.

Hypothyreose. Trockene Haut, Rarefizierung der lateralen Augenbrauen, Gelbverfärbung palmoplantar und nasolabial. Histologisch diskrete Muzinablagerungen.

Merke Bei histologisch kutaner Muzinose Abklärung der Schilddrüsenfunktion.

Schilddrüsentumor. Multiple Schleimhautneurome sind bei MEN 2B mit medullärem Schilddrüsenkarzinom assoziiert (Kap. 27.3).

C. Nebenschilddrüse

Häufig im Rahmen eines sekundärem Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz (Kap. 27.5) entstehen Hyperkalzämie und Kalziphylaxie, besonders von Gefäßen, Haut und Nieren.

D. Nebennieren

Morbus Cushing. Hyperkortizismus, oft iatrogen bedingt bei systemischer und weniger bei topischer Steroidtherapie. Auch bei ACTH-sezernierenden, hypophysären und extrahypophysären Tumoren (Bronchialkarzinom, Nebennierenkarzinom). *Klinik:*

- Mondgesicht, Lipodystrophie,
- Stammfettsucht und Stiernacken,
- Hirsutismus,
- akneiforme Exantheme, exzessive Striae.

Morbus Addison. Hypoadrenalismus, besonders bei SLE, Sepsis oder Tuberkulose der Nebennieren, und sekundär nach lang andauernder Steroidtherapie. Die typische Hyperpigmentierung zeigt sich an den sonnenexponierten Arealen, Narben, Palmae und an der Schleimhaut. Bei Hypophyseninsuffizienz dagegen ist die Haut blass und pigmentlos.

Hyperandrogenismus. Betrifft vorwiegend Frauen, da nach den Hoden die Nebennieren der zweitwichtigste Produktionsort androgener Hormone sind. Die exzessive Androgenwirkung führt zu Akne, Hirsutismus bis zur Virilisierung (Kap. 26.4), so bei polyzystischem Ovar.

Phäochromozytom. Endokrin aktiver Tumor meist des Nebennierenmarks. Katecholamine führen zu Hypertonie, Palpitationen, Kopfschmerzen, Hyperhidrose, Tremor und Angstgefühl. Anfallsartige Blässe des Gesichts. Assoziation mit Neurofibromatose (Kap. 30.1) und multiplen endokrinen Neoplasien.

E. Pankreas

Hauptsächlich durch Diabetes mellitus bedingte Erkrankungen (Kap. 27.2). Das Erythema necrolyticum migrans (Glukagonom-syndrom) ist durch einen glukagonproduzierenden Tumor des Pankreas bedingt. Wie bei Zinkmangel finden sich akrale und periorifizielle, superfizierte, erythematöse Erosionen.

F. Polyendokrine Erkrankungen

Polyendokrines Mangelsyndrom. In der Kindheit Nebenniereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus und mukokutane Kandidose. Bei jungen Erwachsenen Schmidt-Syndrom (polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II) mit Hypoadrenalismus, Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus und Vitiligo.

Multiple endokrine Neoplasien (MEN):

- **MEN 1:** Adenome der Nebenschilddrüse, der Inselzellen des Pankreas und der Hypophyse. Klinisch Hyperkalzämie, gastrointestinale Beschwerden, Diabetes mellitus, Morbus Cushing, Akromegalie und Prolaktinome. An der Haut multiple Angiofibrome und Bindegewebenävi.
- **MEN 2A:** medulläres Karzinom der Schilddrüse, Adenome der Nebenschilddrüse und Phäochromozytome. Gehäuft Notalgia parvaesthetica.
- **MEN 2B:** medulläres Karzinom der Schilddrüse, Phäochromozytome und multiple Schleimhautneurome.

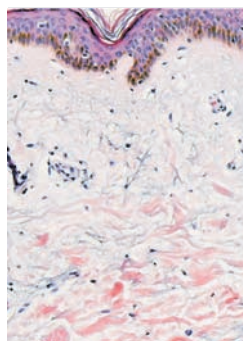
Endokrinologische Erkrankungen



Akromegalie mit Vergleich zum Normalbefund

**A. Hypophyse**

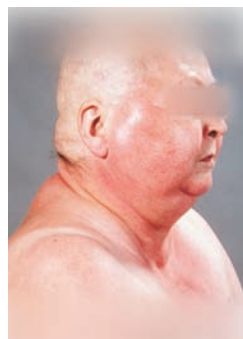
Endokrine Orbitopathie



Muzinablagerungen

B. Schilddrüse

Striae distensae bei Morbus Cushing



Mondgesicht und Stiernacken

D. Nebennieren

27.4 Gammopathien und Kryoglobulinämie

A. Eiweißelektrophorese

Unter Gammopathie oder Paraproteinämie versteht man einen meist auch elektrophoretisch nachweisbaren Anstieg der Plasmaproteine. Unterschieden werden:

- **Polyklonale Gammopathie:** Antwort multipler B-Zellklone auf Antigenstimulation durch chronische Infekte und Erkrankungen wie Sarkoidose, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, HIV/AIDS.
- **Monoklonale Gammopathie:** Proliferation eines Klons mit schmalbasigem Elektrophoresepicak im γ -Bereich, der auch als M-Protein bezeichnet wird. Oft neoplastisch, aber selten auch reaktiv.
- **Bence-Jones-Proteinurie:** monoklonale Vermehrung der Leichtketten im Urin.

B. Klinische Erkrankungen

Multiples Myelom. Tritt vorwiegend bei Patienten über 60 Jahre auf und ist die häufigste Ursache einer monoklonalen Plasmazellproliferation. Elektrophoretischer Nachweis einer M-Protein-Produktion und einer monoklonalen Überproduktion von IgG-, IgA- oder IgD-Immunglobulinen oder von Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) mit Infiltration des Knochenmarks. An der Haut meist indirekte Manifestation als Assoziation mit paraneoplastischen Krankheiten, wie Pyoderma gangraenosum. Spezifisch, aber selten sind im fortgeschrittenen Stadium Purpura bei Gerinnungsstörung oder das Plasmozytom, spezifische Hautinfiltrate von Plasmazellen als rotbraune Knoten.

Merke Bei manchen Patienten findet sich zunächst nur eine monoklonale Gammopathie ungewisser Signifikanz (MGUS) und nach Jahren erst ein Übergang in das Myelom.

Amyloidose. Gammopathie monoklonaler Leichtketten mit Ablagerungen in den Gefäßen. Manifestation als Purpura, Knoten oder Plaques (Kap. 27.1).

Makroglobulinämie Waldenström. Monoklonale Proliferation IgM-sezierender Plasmazellen mit generalisierter Organbeteiligung. Spezifische Hautinfiltrate sind violette oder glasige Papeln, besonders periorbital.

Die IgM-Vermehrung führt zum Hyperviskositätssyndrom mit Raynaud-Syndrom, Durchblutungsstörungen akral, von ZNS und Niere sowie zur hämorrhagischen Diathese.

Kryoglobulinämie. Kryoglobuline sind entweder monoklonale IgG- oder IgM-Proteine bei multiplem Myelom, Morbus Waldenström oder anderen Lymphomen. Alternativ finden sich polyklonale Kryoglobuline bei chronischen Infekten, insbesondere Hepatitis C (hier 5%). Kälte aktiviert die Ig und führt zu Raynaud-Syndrom und einer kleinfleckigen Vaskulitis mit sehr schmerzhaften Ulzera und Kälteurtikaria.

Kälteagglutinine. Autoantikörper gegen Erythrozytenoberflächenantigene mit agglutinierender und hämolytischer Wirkung. Bei Kälteexposition Raynaud-Syndrom.

C. Gammopathieassoziierte Erkrankungen

Nekrobiotisches Xanthogranulom. Meist periorbital gelbliche Papeln und Plaques, oft subkutan. Bei 90% der Patienten besteht eine Gammopathie. **Histopathologie:** Granulom mit zentraler Nekrobiose, Schaumzellen und auffallend viele Lymphozyten.

Normolipidämische Xanthomatosen. Diffuse Xanthome bei normaler Normlipämie.

Skleromyxödem. Flächig teigig derb verdickte Haut, anfangs akral. Lokalisiert als Lichen myxoedematosus mit kleinen verruziformen Papeln. Diagnostisch sind ausgeprägte Muzinablagerungen und die assoziierte Gammopathie. Kardiovaskuläre Miterkrankung bei 10% der Patienten.

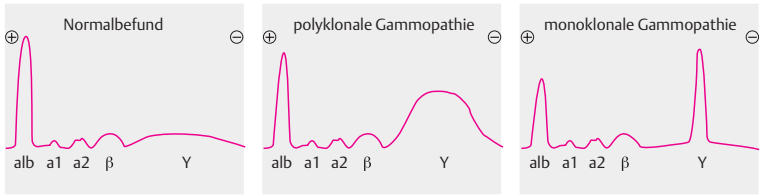
POEMS-Syndrom. Die verschiedenen Manifestationen dieser seltenen Erkrankung drücken sich aus in: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen.

Waldenström-Purpura. Seltene polyklonale Gammopathie mit Purpura an den Extremitäten. Selten Übergang in ein multiples Myelom oder Lymphom. Assoziation mit Sjögren-Syndrom oder Lupus erythematodes.

Stachelartige Hyperkeratosen. Ablagerungen von Paraproteinkristallen führen zu winzigen filiformen Hyperkeratosen. Auch eine Korneabeteiligung wurde beschrieben.

Merke Patienten mit all diesen Erkrankungen sollten regelmäßig auf die Entwicklung einer Gammopathie und eines zugrundeliegenden B-Zell-Lymphoms untersucht werden.

Gammopathien und Kryoglobulinämie



A. Eiweißelektrophorese



Vaskulitis bei Kryoglobulinämie

B. Klinische Erkrankungen

P

Poly-
neuro-
pathie

Hände
und Füße

O

Organo-
megalie

vergrößerte
Leber, Milz

E

Endo-
krino-
pathie

Schilddrüse,
Diabetes

M

mono-
klonale
Gammo-
pathie

monoklonale
Gammopathie

S

Skin


Sklerose
Hämangiome


Skleromyxödem



Nekrobiotisches Xanthogranulom

C. Gammopathieassoziierte Erkrankungen

A. Wirkung von Lebererkrankungen auf die Haut

Gelbsucht (Ikterus). Leberstoffwechselstörung, Gallengangobstruktion oder schnelle Hämolyse führen zu Hyperbilirubinämie mit gelber Haut und gelben Skleren. Bei Karotinoose oder Hämochromatose sind die Skleren nicht beteiligt.

Pruritus. Lebererkrankungen mit und ohne Cholestase können persistierenden Pruritus verursachen.

B. Spezifische Lebererkrankungen und deren Hautmanifestationen

Hepatitis. Hepatitis-C-Virus- und weniger häufig Hepatitis-B-Virus-Erkrankungen sind mit Porphyria cutanea tarda, Kryoglobulinämie, Gianotti-Crosti-Syndrom assoziiert. Insbesondere der erosive Lichen ruber planus der Mundschleimhaut scheint mit Hepatitis C assoziiert. Urtikaria kann ein Frühsymptom einer viralen Hepatitis sein.

Zirrrose. Spider-Nävi, Palmarerythem, periumbilikale Varikose (Caput medusae), weibliche Körperbehaarung, Gynäkomastie, Aszites mit Beinödemen und Sugillationen.

Primäre biliäre Zirrhose. Kombination von Juckreiz, Ikterus und Xanthomen, oft assoziiert mit anderen Immunerkrankungen.

Hämochromatose. Genetische Störung der Eisenresorption mit Hepatomegalie, Hautpigmentierung, Arthritis, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Hypogonadismus.

Morbus Wilson. Autosomal-rezessive Störung des ATP-abhängigen, transmembranösen Kupferexports aus der Zelle (ATP7B) führt zur Anreicherung von Kupfer in Leber, ZNS und Augen (Kayser-Fleischer-Kornealring) und graubrauner Pigmentierung der Haut. Die Therapie mit D-Penicillamin kann zu Elastosis perforans serpiginosa führen.

C. Hauterkrankungen bei Niereninsuffizienz/Dialyse

Pruritus. Pruritus ist ein häufiges Symptom bei Nierenerkrankungen. Vor der Einführung der Dialysetherapie und der Nierentransplantation war zudem die Prurigo nodularis eine Markerkrankung für eine chronische Niereninsuffizienz.

Cave Nephrogen induzierter Pruritus kann sehr gut mit Breitspektrum-UVB, nicht mit UVB-311 nm behandelt werden. Bei Dialysepatienten lösen einige Filtriersysteme quälenden Pruritus aus; hier hilft nur ein Wechsel des Systems.

Perforierende Dermatosen. Dialysepatienten, v.a. bei diabetesbedingter Niereninsuffizienz, entwickeln kraterförmige, hautfarbene, zentral nekrotische Papeln. Sie enthalten derbe, festhaftende, nekrotische Fasern. Histologisch findet sich eine epidermale Perforation mit transepidermaler Ausschleusung von Bindegewebe-fasern.

Kalziphylaxie. Plaquetförmige, harte Platten meist der Subkutis bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus und chronischen Nierenerkrankungen. Meist an den Beingefäßen Verkalkungen, die zu Livedo racemosa, Nekrosen und Ulzerationen führen. Gelegentlich Durchbrechen der weißlich gelben Kalksalze nach außen. Eine Kalziphylaxie kann auch bei Sarkoidose (Kap. 17.7), Knochentuberkulose und destruierenden Knochentumoren auftreten.

Nephrogene systemische Fibrose. Oft mit der Verwendung von gadoliniumhaltigen, mit Kontrastmittel assoziierte, kutane, sklerodermieartige Fibrose der Haut und innerer Organe, bei Dialysepatienten assoziiert mit retroperitonealer Sklerose.

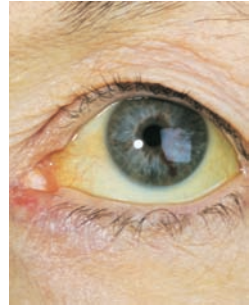
Pseudoporphyrie bei Dialyse. Subepidermale Blasen, die auch zu Milien führen und bei normalen Porphyrinwerten einer Porphyria cutanea tarda ähneln. Auch Medikamente wie Furosemid, Tetrazykline und nichtsteroidale Antiphlogistika können subepidermale Blasen insbesondere phototoxisch induzieren.

D. Hauterkrankungen mit Nierenbeteiligung

Zahlreiche Systemerkrankungen der Haut sind mit Nierenerkrankungen assoziiert:

- systemischer Lupus erythematoses,
- systemische Sklerodermie,
- Sarkoidose,
- verschiedene Vaskulitisformen, besonders Purpura-Schönlein-Henoch, Morbus Wegener und Periarteriitis nodosa,
- Morbus Behçet,
- Diabetes mellitus,
- Genodermatosen, z.B. Morbus Fabry und das Nail-Patella-Syndrom.

Leber- und Nierenerkrankungen



Ikterus der Haut und der Skleren (Hyperbilirubinämie)

A. Wirkung von Lebererkrankungen auf die Haut



Spider-Nävus bei
Leberzirrhose

Gynäkomastie

B. Spezifische Lebererkrankungen und deren Hautmanifestationen



Renaler Pruritus mit
Exkoriationen

Kalziphylaxie mit Livedo-
zeichnung

Perforierende Kollagenose

C. Hauterkrankungen bei Niereninsuffizienz/Dialyse

A. Assoziation gastrointestinaler und kutaner Erkrankungen

Mundhöhle, Ösophagus:

- Ulzerationen/Erosionen an der Schleimhaut bei Stevens-Johnson-Syndrom, Morbus Behçet (Kap. 25.1), Pemphigus vulgaris, Epidermolysis bullosa,
- Ösophagusmotilitätsstörung bei systemischer Sklerodermie,
- Einrisse der Ösophagusschleimhaut, Trommelschlegelfinger, Eisenmangel, Karzinomrisiko beim Plummer-Vinson-Syndrom,
- Palmoplantarkeratosen in der Kindheit mit erhöhtem Risiko eines Ösophaguskarzinoms im Erwachsenenalter beim Howel-Evans-Syndrom.

Pankreas:

- einschmelzende Pannikulitis bei Pankreatitis und Pankreastumoren,
- Thrombosen, Thrombophlebitis migrans als Paraneoplasie, auch bei Pankreaskarzinom,
- Erythema necrolyticum migrans bei Glukagonom; Differenzialdiagnose: Zinkmangel,
- periumbilikale (Cullen-Zeichen) und in der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen) auftretende Ekchymosen bei Pankreatitis.

Kolon:

- gastrointestinale Blutungen: insbesondere Vasculitis allergica und Schönlein-Henoch-Purpura, disseminierte intravasale Koagulation (DIC) bei Sepsis, Morbus Osler, Blue-Rubber-Bleb-Nävus-Syndrom, Kaposi-Sarkom, Bindegewebeerkrankungen (Ehlers-Danlos-Syndrom, Pseudoxanthoma elasticum), Analgetika, Steroide, genetisch bedingte Polypen,
- Polyposis: Darmpolypen können mit unterschiedlichen Syndromen assoziiert sein,
- Malabsorption: Absorptionsstörungen können zu trockener Haut, reversibler Alopezie, Juckreiz und brüchigen, nicht wachsenden Nägeln führen,
- resorptionsbedingte Erkrankungen.

Selten atopisches Ekzem oder Urtikaria bei Kleinkindern, Glutenunverträglichkeit (Zöliakie) und Dermatitis herpetiformis Duhring, Zinkmangel und Acrodermatitis enteropathica.

Rektum:

Einem extramammären Morbus Paget kann ein Rektumkarzinom zugrunde liegen.

B. Kutane Zeichen gastrointestinaler Malignome

Im Gastrointestinaltrakt entwickeln sich viele Tumoren, vom häufigen Kolonkarzinom bis zum Pankreaskarzinom mit sehr schlechter Prognose, die oft spät, häufig erst über Paraneoplasien der Haut erkannt werden. Darüber hinaus können Tumoren selbst zu kutanen Manifestationen führen:

- Acanthosis nigricans (Kap. 27.9),
- Sister-Mary-Joseph-Knoten: Nabelmetastase eines gastrointestinalen Karzinoms,
- vasoaktive Syndrome mit Flushing und Diarrhöen aufgrund ektooper Hormonproduktion (Zollinger-Ellison-Syndrom),
- Glukagonomsyndrom (Kap. 27.9).

Merke Bei neu aufgetretener Acanthosis nigricans immer nach Tumoren des Gastrointestinaltrakts suchen.

C. Entzündliche Darmerkrankungen

Teils überlappende, gastrointestinale Befunde und Hautmanifestationen kommen bei den folgenden, häufigeren beiden Darmentzündungen vor.

Morbus Crohn. Granulomatöse Entzündung der Darmwand. Über lange Zeit wurde eine infektiöse Ursache vermutet, aber nie bewiesen. Es wird eine Störung der angeborenen Immunität – möglicherweise auf die normale Darmflora, ähnlich wie bei der Psoriasis – angenommen. Oft Beginn im Dünndarm. Folgende Hauterkrankungen sind assoziiert:

- perianal granulomatöse Entzündung mit Hautfissuren und Ausbreitungstendenz nach genital,
- „metastatischer“ Morbus Crohn: kutane Granulome und Pyoderma-gangraenosum-ähnliche Ulzera außerhalb der Perianalregion,
- Erythema nodosum,
- granulomatöse Cheilitis,
- schwer verlaufende Aphthosen,
- Pyoderma gangraenosum.

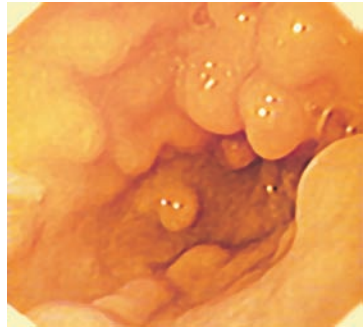
Colitis ulcerosa. Fast immer im Kolon oder Rektum beginnende, starke entzündliche Erkrankung unklarer Ätiologie, assoziiert mit:

- Pyoderma gangraenosum (Kap. 25.1),
- Erythema nodosum.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



Morbus Behçet

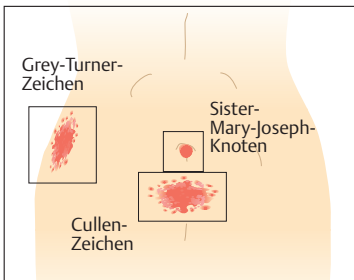


Polyposis bei Peutz-Jeghers-Syndrom

Zeichen der Haut, die auf gastrointestinale Polypen (teils mit hoher Entartungsfrequenz) hinweisen (Kap. 30.3).

Syndrom	Hautmanifestationen
Cowden-Syndrom	Papeln akral und im Gesicht, multiple Hamartome
Gardner-Syndrom	multiple epidermale Zysten
Peutz-Jeghers-Syndrom	Lentigenes an der Lippe und akral

A. Assoziation gastrointestinaler und kutaner Erkrankungen



Acanthosis nigricans



Pyoderma gangraeniosum

B. Kutane Zeichen gastrointestinaler Malignome

C. Entzündliche Darmerkrankungen

27.7 Metabolische Erkrankungen

A. Störungen der Lipoproteine

Erste Symptome bei Hypercholesterinämie oder -triglyzeridämie können Xanthome als kutane Lipidablagerung sein. Prädisponierend hierfür sind Dyslipoproteinämien und das „metabolische Syndrom“, zusätzlich mit Typ-II-Diabetes, Adipositas und Gicht. Der Xanthomtyp erlaubt manchmal eine Zuordnung der Fettstoffwechselstörung; generell sollten aber alle Lipidstörungen abgeklärt werden.

■ Xanthomtypen

- Xanthelasma: gelbe Plaques, meist an den Oberlidern; bei der Hälfte sind Fettstoffwechselstörungen nachweisbar.
- Eruptive Xanthome: besonders bei Erhöhung von VLDL oder Chylomikronen eruptiv auftretende, kleine, kalottenförmige Papeln, oft glutäal oder streckseitig.
- Sehnenxanthome: streckseitig an Patella, Fingern, Ellenbogen auftretende, nicht verschiebbare Knoten, bei familiärer Hypercholesterinämie, Apolipoprotein-B-100-Defekt.
- Tuberöse Xanthome: symmetrisch flache bis halbkugelige Knoten an Ellenbogen, Knien, Händen und Füßen, oft in Assoziation mit Sehnenxanthomen.
- Plane Xanthome: typisch in den Handflächenlinien liegend, auch als Handlinienxanthome bezeichnet. Pathognomonisch für familiäre Dysbetaloproteinämie.

Merke Nicht alle Xanthome weisen auf Lipidstörungen hin.

Therapie. Behandlung der zugrundeliegenden metabolischen Störung; symptomatisch Exzision oder Laserablation.

B. Gicht

Die Gicht ist Folge einer Hyperurikämie, meist Teil des metabolischen Syndroms. Sie ist durch genetische Faktoren, purinreiche Nahrung, Medikamente und proliferative Erkrankungen (Leukämien) bedingt. Der Gichtanfall (*Podagra*) ist eine akute Monarthritis meist des Großzehengrundgelenks. Die Stimulation der „angeborenen“ Immunität durch Uratkristalle führt zu schweren Entzündungen mit Fieber, BSG-Erhöhung und Leukozytose (Differenzialdiagnose: Erysipel, aktivierte Arthrose). Indometacin hilft akut. Chronische Folgen sind Tophi, subkutane, harnsäurekristallhaltige Knoten, die am Ohr (Differenzialdiagnose: Chond-

rodermatitis nodularis chronica helices) oder periartikulär (Differenzialdiagnose: Rheumaknoten) auftreten.

C. Hämochromatose

Mit einer Prävalenz von 5/1000 häufige genetische Erkrankung, durch unterschiedliche Mutationen von Eisenresorptions- und Eisentransportproteinen. Androtropie (8 : 1); bei Frauen menstruationsbedingt spätere Manifestation. Sekundär bei häufigen Bluttransfusionen und eisenhaltigen Medikamenten. Klinisch dominieren die durch Ferritin und Hämosiderin bedingte, diffuse Hyperpigmentierung (Bronzediabetes), Hypermelanose und Zirrhose mit quälendem Juckreiz (UVB-Therapie!). Weitere Folgen sind Arthritis, Diabetes mellitus und Hypogonadismus.

D. Calcinosis cutis

Kutane Kalkablagerungen sind Folge gestörter Kalzium- und Phosphatspiegel bei Erkrankungen der Nebenschilddrüse oder bei Malignomen. Auch schwerer lokaler Gewebeschaden mit vernarbenden Entzündungen, insbesondere bei systemischer Sklerodermie oder Dermatomyositis, führen zu kutaner Kalzinose (Kap.17.3). Lokalisierte Formen treten bei Pseudoxanthoma elasticum, Trichilemmalzysten, Pilomatrixom und CVI auf.

E. Morbus Fabry

X-chromosomal-rezessiv vererbter Defekt der Alpha-Galaktosidase A mit Ablagerungen von Ceramid-Trioxid in Endothel- und Muskelzellen. Hierdurch Thrombosen mit progredienter Schädigung des ZNS, schmerzhaften Parästhesien, Hypertonie, Herzrhythmusstörung und Angina pectoris. Periumbilikale Angiokeratome sind oft erstes klinisches Zeichen. Im Auge korneale Eintrübungen (Cornea verticillata) sowie unterschiedliche Störungen des Herz-Kreislauf-Systems. Im Urinstatus zeigen sich als typischer Befund Malteser-Kreuze. Über eine Proteinurie und Hämaturie kann es schließlich zur Niereninsuffizienz kommen. Diagnostisch relevant sind in der Elektronenmikroskopie Vakuolen, hauptsächlich innerhalb von Endothelzellen, als Folge einer Lipideinlagerung.

■ Therapie

Enzymsubstitution und Gensatztherapie durch Stammzelltransplantation.

Metabolische Erkrankungen



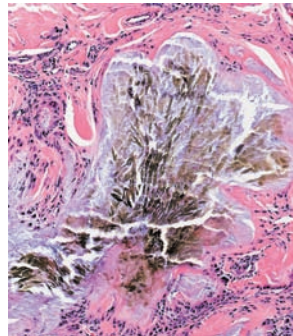
Xanthelasma



Xanthome



Eruptive Xanthome

A. Störungen der Lipoproteine**B. Gicht**

Ablagerungen von Harnkristallen

27.8 Neurologische Erkrankungen

A. Neuropathisch bedingte Hauterkrankungen

Sie entstehen durch Störungen der sensiblen und sympathischen Innervation, so bei Polyneuropathie oder Paraplegie, mit Beeinflussung verschiedener Hautfunktionen.

Klinik. Typisch für eine Neuropathie sind:

- Madonnenfinger: lange, dünne, distal zugespitzte Finger mit geringem subkutanen Fettgewebe,
- Verlust der normalen Hautfältelung,
- Sebstase,
- vermehrte Hautverletzlichkeit,
- Temperatur- und Farbbänderungen aufgrund des Verlusts der Gefäßinnervation und aufgrund von Pigmentstörungen,
- Nagelwachstumsstörungen mit Rillen, Streifen, Abblasen der Nagelplatte,
- Hypertrichose wie auch Hypotrichose,
- Störungen des Schwitzens:
 - Anhidrose bei Verlust der sympathischen Versorgung (Syngomelie, Lepa),
 - Hyperhidrose bei partieller Denervierung und Reinnervierung,
 - Dyshidrose nach Fehleinsprossung und Reinnervierung.
- Das Frey-Syndrom, eine Sonderform des gustatorischen Schwitzens, tritt nach Verletzung des N. auriculotemporalis (Parotisoperation, Zoster) auf. Durch Einsprossung parasymphatischer Nerven für die Speicheldrüsenfunktion kommt es während des Essens zum Erythem und zum Schwitzen an der Wange.

■ Periphere Polyneuropathie

Die häufigste Erkrankung bei Alkoholismus, Diabetes mellitus, AIDS oder Lues III. Sensibilitätsstörungen, bei Diabetes kombiniert mit Mikroangiopathie. Aufgrund der Sensibilitätsstörung kommt es erst zur Kallusbildung, dann bei fortgesetzter Fehlbelastung zu einem neuropathischen Ulkus, oft mit darunterliegender Ostitis oder Osteomyelitis. Sorgfältige Fußpflege, Infektionsprophylaxe und Druckentlastungsschuhe sind unverzichtbar.

B. Neurokutane Erkrankungen

■ Angeborene Erkrankungen

- Zahlreiche Genodermatosen (Neurofibromatose, tuberöse Sklerose, Kap.30.1) sind variabel mit Neuropathien assoziiert.
- Morbus Fabry (Kap. 27.7) ist mit ausgeprägter peripherer Polyneuropathie assoziiert.

- Ataxia teleangiectatica mit progressiven konjunktivalen Teleangiektasien als Frühsymptom. Ataxie mit hohem Lymphomrisiko.
- Verschiedene durch Lipidstörungen bedingte Ichthyosen und Pigmentierungsstörungen sind mit neurologischen Symptomen assoziiert.
- Große Hämangiome temporal können mit meningealen Angiomen, in der Gesichtsmittellinie mit Entwicklungsstörungen und Krampfanfällen einhergehen (*PHACE-Syndrom*).

Merke Bei allen Patienten mit Hautveränderungen in der Sakralmitte, insbesondere auch Hypertrichosen, Spinalkanal- und Rückenmarksanomalien ausschließen.

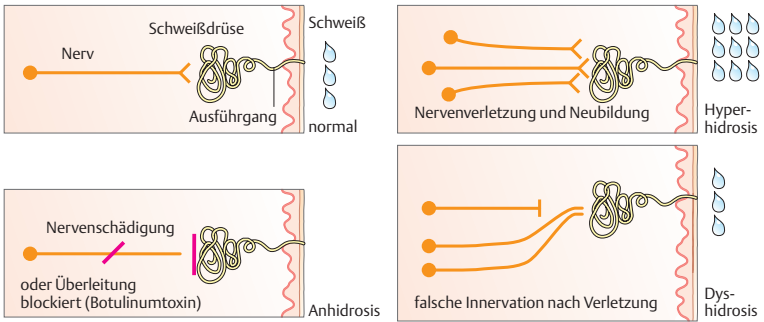
■ Infektionen

- Herpes-simplex-Virus verbleibt in den sensorischen Ganglien. Bei Rezidiven Prodromi mit Parästhesien.
- Varizella-Zoster-Virus führt zur Entzündung und partiellen Zerstörung der Ganglien. Dies wird als Ursache des akuten und chronischen (postzosterische Neuralgie) Zoster-schmerzes angesehen. Ein Mitbefall motorischer Nerven ist möglich.
- Borreliose kann zum Bannwarth-Syndrom (lymphozytäre Meningoradikulitis), aber auch zur Fazialisparese, zu sensorischen, motorischen und meningealen Störungen führen.
- Bei Spätsyphilis besteht regelmäßig eine ZNS-Beteiligung und häufig eine auch einseitige Hypästhesie mit trophischen Störungen (Charcot-Fuß). Periphere Neuropathien können schon bei Lues II auftreten.
- Besonders die tuberkuloide Lepa führt durch Zerstörung kleiner Nerven, zu Anhydrie und über Sensibilitätsverlust zu trophischen Ulzera und Mutilationen.

■ Sonstige Erkrankungen

- Angioöedeme können mit einer Gesichtsnervenlähmung assoziiert sein.
- Melkersson-Rosenthal-Syndrom umfasst granulomatöse Cheilitis, Faltenzunge und Fazialisparese.

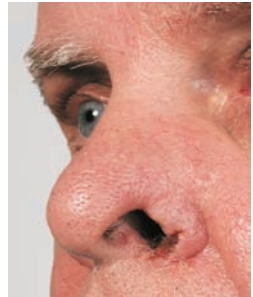
Neurologische Erkrankungen



Störungen des Schwitzens



Neuropathisches Ulkus mit Kallus und Fußfehlstellung bei Diabetes mellitus



Neuropathisches Ulkus nach Apoplex mit Hemiparese

Klinik

A. Neuropathisch bedingte Hauterkrankungen



Zoster im Gebiet des ersten Trigeminasastes



Depigmentierte Makulä bei Lepra, mit Anästhesie

B. Neurokutane Erkrankungen

27.9 Paraneoplastische Erkrankungen

A. Paraneoplastische Zeichen

Paraneoplastische Erkrankungen werden durch Tumoren ausgelöst, sind aber nicht Folge des Wachstums oder der Metastasierung.

Von Schnyder wurden folgende Kriterien für ein paraneoplastisches Zeichen vorgeschlagen:

- keine andere Erklärung für die Läsion,
- statistische Koinzidenz,
- zeitlich assoziiertes Auftreten, auch vor der klinischen Tumormanifestation,
- Verbesserung bei erfolgreicher Therapie, Wiederauftreten bei Rezidiv.

B. Obligate Paraneoplasien

Acanthosis nigricans (AN). Plötzliches Auftreten bei normalgewichtigen Personen ist oft mit einem Malignom verbunden. Besonders axillär, aber auch sakral oder nuchal bräunliche Plaques aus hunderten von filiformen Papeln mit samtartiger Oberfläche in den Beugen. Die Histologie entspricht winzigen seborrhoischen Keratosen, teils mit Fibromen. Abgegrenzt werden müssen insbesondere mit Insulinresistenz (Kap.21.1) oder Adipositas assoziierte Varianten der Acanthosis nigricans, v.a. bei dunkel pigmentierten Menschen. Pathogenetisch wird eine Stimulation von Wachstumsfaktorrezeptoren durch Proteine der Insulinlike-Growth-Factor-Familie vermutet. Bei Verdacht auf paraneoplastische Acanthosis nigricans muss daher nach gastrointestinalen Tumoren gesucht werden.

Varianten:

- Leser-Trélat-Syndrom: eruptives Auftreten multipler, kleiner Verrucae seborrhoicae,
- floride kutane Papillomatose: eruptives Auftreten multipler, kleinster HPV-negativer „Warzen“,
- Tripe Palms: samtartige Hautreliefvergrößerung der Handflächen,
- orale Acanthosis nigricans.

Erythema gyratum repens. Parallel verlaufende, teils gyrierte, fortschreitende Erytheme, die an Holzmaserungen erinnern.

Erythema necrolyticum migrans. Anulär schuppige, wandernde Erytheme oft an Stamm und Oberschenkel auftretend. Typisch sind scharf begrenzte, akrale und periorifizielle Erosionen, die mit *Candida* spp. superinfiziert sind und daher fehldiagnostiziert werden. Zugrunde liegt ein Glukagonom (Glukagonom-Syndrom), meist schon mit Diabetes mellitus und Gewichtsverlust. Gelegentlich auch bei anderen Pankreaserkrankungen und Ernährungsstörungen.

Hypertrichosis lanuginosa acquisita. Wachstum feiner, weißer Vellushaare.

Acrokeratosis Bazex. Grauschwarze Hyperkeratosen an Fingern, Nase, Ohrrand als Zeichen eines Plattenepithelkarzinoms.

Paraneoplastischer Pemphigus. Schwer therapierbarer Pemphigus mit ausgeprägter hämorrhagischer Stomatitis, EEM-artigen Effloreszenzen bei Castlemann-Tumor oder anderen Lymphomen.

Nekrobiotisches Xanthogranuloma, diffuse normolipämische plane Xanthome. Assoziiert mit einer Gammopathie (Kap.27.4).

C. Fakultative Paraneoplasien

Bei einigen Erkrankungen sollte man, insbesondere bei Therapieresistenz, nach einer malignen Erkrankung suchen. Es besteht jedoch keine zwingende Assoziation.

Dermatomyositis. Bei jeder Neuerkrankung bei Erwachsenen und erneut bei schweren Verläufen und schlechtem Ansprechen auf die Therapie, ist ein Karzinom auszuschließen.

Thrombosen. Bei ungeklärter Genese sind Tumoren, insbesondere abdominale (Prostata, Zervix, Ovar), abzuklären.

Rezidivierende Thrombophlebitiden. Das Trousseau-Zeichen weist auf ein Pankreaskarzinom, aber auch auf andere Tumoren hin.

Pannikulitis. Zeichen für ein Pankreaskarzinom bei einschmelzendem Verlauf und Lokalisation kranial der Kniegelenke (Kap.18.1).

Pyoderma gangraenosum. Ätiologisch ungeklärte, rasch zerfallende Ulzera mit unterminiertem lividem Randsaum, bei myelodysplastischem Syndrom oder Gammopathie (Kap.25.1).

Sweet-Syndrom. Münzförmige, erythematöse, neutrophilenreiche Knoten meist idiopathisch, selten bei Leukämien (Kap.17.2).

Pachydermoperiostose. Selten. Trommelschlagfinger, Hautverdickungen, Seborrhö, Cutis verticis gyrata und periostale Hyperostosen bei Bronchialkarzinom.

Flushing. Karzinoide sind selten Auslöser.

Vitiligo. Sie kann auf ein Melanom in Regression oder einen Melanomprogress hinweisen.

Paraneoplastische Erkrankungen



Acanthosis nigricans



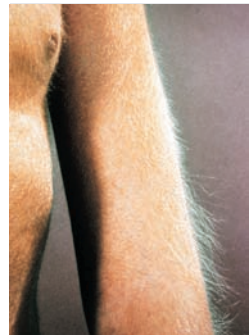
Acrokeratosis Bazex



Erythema gyratum repens



Glukagonomsyndrom



Hypertrichosis lanuginosa
acquisita

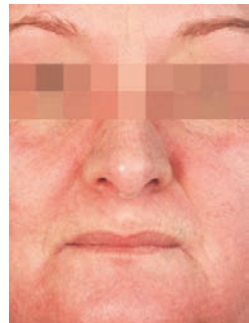
B. Obligate Paraneoplasien



Sweet-Syndrom



Pannikulitis



Dermatomyositis

C. Fakultative Paraneoplasien

28.1 Kindliche Haut

A. Besonderheiten kindlicher Haut

Bei der Geburt ist die Haut von der Käse- schmiere, Vernix caseosa, einem Gemisch aus Talg und abgeschilferten Hornzellen, überzo- gen. Bei der Anpassung an die extrauterine Umwelt leistet die Haut Erstaunliches. Die wesentlichen Hautfunktionen sind bis zum Ende des ersten Halbjahrs ausgereift. Dennoch weist die kindliche Haut folgende Besonderheiten auf:

- Höhere Verletzlichkeit und schnellere Blase- nbildung: Bei reifen Neugeborenen ent- spricht der Aufbau der Epidermis bereits weitgehend dem Aufbau bei Erwachsenen – allerdings bei geringerer mechanischer Kohärenz. Das Stratum reticulare der Dermis ist dünner, die Kollagenfasern und die elastischen Fasern sind feiner und kürzer.
- Aufgrund eines ungünstigeren Volumen- Oberflächen-Verhältnisses größere Gefahr einer Intoxikation, durch Resorption äußer- lich aufgetragener Substanzen.
- Hohe UV-Lichtempfindlichkeit/Neigung zu Sonnenbränden: Kinder haben weniger und noch nicht so aktive Melanozyten.
- Höhere Empfindlichkeit gegenüber Irritan- zien trotz ausgebildeter Barrierefunktion.
- Erschwerte Thermoregulation: Die Schweißdrüsen sind in den ersten Lebens- wochen noch nicht funktionstüchtig und die nervöse Kontrolle des Gefäßsystems ist noch unreif.
- Mangelnde Keimabwehr, da sowohl das hu- morale als auch das zelluläre Immunsystem im Säuglingsalter noch nicht voll funktions- tüchtig sind.
- Zunächst geringere Keimdichte auf der Haut, bei älteren Kindern Keimdichte wie bei Erwachsenen, aber breiteres Keimspek- trum.

B. Dermatosen im Kindesalter

Zu den häufigsten Erkrankungen der Haut im Säuglingsalter/Kleinkindalter zählen:

- die Windeldermatitis – eine irritativ-toxi- sche Dermatitis durch den Kontakt mit Stuhl, der in den Windeln unter Okklusion die Haut reizt,
- das atopische Ekzem beginnt oft im 3.–6. Le- bensmonat (Kap. 14.4).

Erythema toxicum neonatorum. Bei 30–70% aller Neugeborenen bilden sich in den ersten Tagen disseminierte Erytheme, mit Papeln und eosinophilenreichen Pusteln. Im Blut Eosino- philie, palmoplantar frei, Spontanheilung.

Transiente neonatale Melanose. Bei Geburt schon manifeste Pusteln, Erosionen auch pal- moplantar und am Kapillitium mit postin- flammatorischer Hyperpigmentierung.

Neonatale zephale Pustulose. Malasseziasso- ziierte Pusteln in der 2. Lebenswoche. Überlap- pungen mit Acne neonatorum.

Acne neonatorum. Meist bei männlichen Säuglingen (wegen erhöhter Testosteronpro- duktion) kann es in den ersten Monaten zu ei- ner Acne neonatorum kommen. Sie manifes- tiert sich an den Wangen und heilt innerhalb des 1. Lebensjahres ab. Das Risiko einer schwe- ren Akne in der Pubertät ist bei diesen Jungen erhöht.

Bei Geburt oder neonatal fallen bereits ma- nifeste Genodermatosen wie verschiedene Ich- thyosen (Kap. 20.1) oder bullöse Genodermato- sen (Kap. 16.1) auf. Ferner Fehlbildungen wie Hämangiome (Kap. 22.5) oder kongenitale Nävi (Kap. 24.2). Hier ist früh die Therapie ein- zuleiten. Auch kleine kongenitale Nävi sollten wegen des erhöhten Entartungsrisikos im Er- wachsenenalter exzidiert werden. Die Erkran- kung der Haut führt direkt zur Diagnose oder veranlasst die weitere Abklärung des zugrunde liegenden Syndroms. Ein großer Naevus flam- meus kann auf ein Klippel-Trenaunay-Syndrom oder ein Sturge-Weber-Syndrom hinweisen (Kap. 22.4).

Außerdem können umschriebene Anoma- lien wie eine Aplasia cutis congenita, ein Feh- len der Haut, meist umschrieben am Hinter- kopf, branchiogene Zysten oder Fisteln sowie ein dermal Sinus erkannt werden.

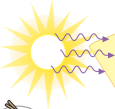
„Klassische Kinderkrankheiten“ wie Masern, Röteln, Ringelröteln, Exanthema subitum, Scharlach, Varizellen (Kap. 32.3) verlaufen neonatal gefährlicher. Insbesondere Herpes simplex, Varizellen und Staphylokokken ver- langen eine umgehende Systemtherapie.

Kindliche Haut

höhere Verletzbarkeit



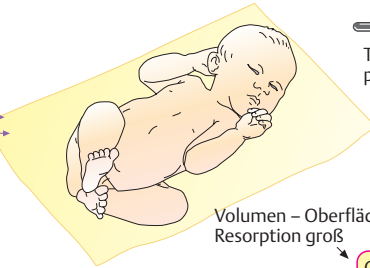
UV-Empfindlichkeit „Sonnenbrand“



mangelnde Keimabwehr



Thermoregulationsprobleme



Volumen – Oberflächenverhältnis klein
Resorption groß

Cave: Intoxikation!

A. Besonderheiten kindlicher Haut



Atopisches Ekzem



Aplasia cutis



Erythema toxicum neonatorum



Neonatale zephale Pustulose

B. Dermatosen im Kindesalter

A. Hautphysiologie in der Schwangerschaft

Hormonell, metabolisch bedingt:

- Hyperpigmentierungen mamillär, genital, über der Linea alba sowie als Melasma gravidarum an Stirn und Schläfen, außerhalb der Schwangerschaft ausgelöst durch Hormontherapie, UV-Exposition und Kosmetika,
- Hypertrichose durch verlängerte Anagenphase, postpartal dann Effluvium,
- Striae distensae,
- Hämorrhoiden, Varizen auch vaginal, an der Vulva und suprapubisch.

■ Vorbestehende Dermatosen

Verschlechterung des atopischen Ekzems ist häufiger als Verbesserung (2 : 1). Oft Besserung einer Psoriasis mit Rezidiv einige Monate nach Entbindung. Akne und Seborrhö werden meist günstig beeinflusst, selten ab 3. Monat Auftreten einer Acne gravidarum.

B. Schwangerschaftsdermatosen

■ Polymorphes Schwangerschaftsexanthem

Synonym PUPPP („pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy“) meist bei Erstgebärenden im 3. Trimenon am Rumpf in den Striae distensae beginnend. Abheilung postpartal ohne Gefährdung des Kindes.

Differenzialdiagnose. Herpes gestationis.

Therapie. Topisch Glukokortikoide, in schweren Fällen kurzzeitig systemisch.

■ Pemphigoid oder Herpes gestationis

„Schwangerschaftsvariante“ eines bullösen Pemphigoids. In > 90% Nachweis von komplexfixierenden IgG1-Autoantikörpern gegen BP180-Herpes-gestationis-Faktor (Kap. 15.1).

Differenzialdiagnose. PUPPP, bullöses Pemphigoid, EEM, bullöse Arzneiexantheme.

Therapie. Glukokortikoide topisch, Anthistaminika, bei schweren Verläufen systemisch Glukokortikoide.

■ Impetigo herpetiformis

Seltene Variante der Psoriasis pustulosa meist in der 2. Schwangerschaftshälfte mit erniedrigtem Serumkalziumspiegel und Tetanie. Für Mutter und Kind lebensgefährliches Krankheitsbild mit Fieber, Brechreiz, Durchfall. Die notfallmäßig indizierte Therapie ist eine systemische PUVA-Therapie oder Bad-PUVA-Therapie unter idealer Dosissteigerung. Sofern mög-

lich, Cyclosporin A systemisch; keine Glukokortikoide (Kap. 14.5).

■ Intrahepatische Cholestase

Pruritus gravidarum bei 1–4% aller Schwangeren im 3. Trimenon. Nächtlich betonter Juckreiz ohne Effloreszenzen außer Exkorationen. Etwa 2–4 Wochen später kann eine Cholestase mit Ikterus, Hepatomegalie, dunklem Urin, entfärbtem Stuhl, sowie Leberwerterhöhungen eintreten. Frühgeburten und erniedrigtes Geburtsgewicht sind häufiger. Oft Rezidive bei weiteren Schwangerschaften. Sistieren postpartal.

Therapie. Ursodeoxycholsäure.

■ Prurigoerkrankungen

Prurigo gestationis. Manifestation des atopischen Ekzems als Prurigoform ab dem 2. Trimenon bis zur Geburt mit stark juckenden Prurigoknoten.

Pruritische Follikulitis. Im 3. Trimenon am Stamm und an den Armen. Abheilung postpartal. Benzoylperoxid hilft.

■ Erythema nodosum gravidarum

Erythema nodosum im 1. Trimenon. Spontane Abheilung, aber hohe Rezidivneigung bei weiteren Schwangerschaften.

C. Infektionen in der Schwangerschaft

Virale Infektionen können Ursachen für Aborte im 1. Trimenon sein.

HSV- oder VZV-Infektion. Herpes genitalis zum Geburtstermin ist eine Indikation zur Sectio, da sonst ein Herpes neonatorum droht. Eine Varizelleninfektion zwischen der 13.–20. Woche kann ein fetales, kongenitales Varizellen-syndrom mit diversen Missbildungen zur Folge haben. Peripartale Varizellen verursachen eine neonatale Infektion beim Neugeborenen. Daher ist beim geringsten Verdacht auf eine HSV- oder VZV-Infektion in der Schwangerschaft eine umgehende Systemtherapie mit Aciclovir indiziert.

Weitere Virusinfektionen. Ringelröteln (Parvovirus B19) können in etwa 40% zu einem Hydrops fetalis mit intrauterinem Fruchttod führen. *Condylomata acuminata* sollten aufgrund der Assoziation mit kindlichen Larynxpapillomen in der Schwangerschaft immer entfernt werden. Bei Syphilis oder Borreliose ist ein rascher Therapiebeginn entscheidend, um eine Schädigung des Fetus zu verhindern.

Schwangerschaft



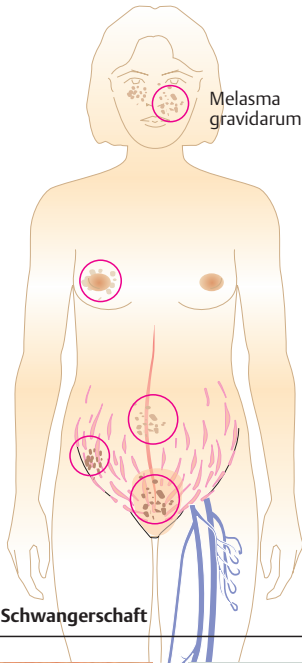
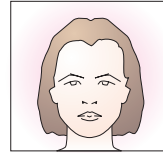
Hypertrichose

Hyperpigmentierungen

mamillär

genital

Linea alba

Striae
distaensae

Melasma
gravidarum

3 Monate postpartal:
telogenes Effluvium

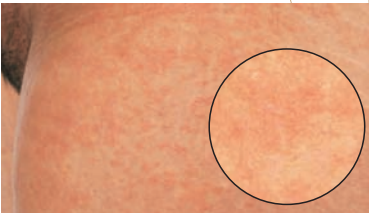
Varizen

Beine

Vagina

Hämorrhoiden

A. Hautphysiologie in der Schwangerschaft



PUPPP

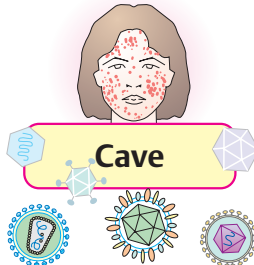

Exkoriationen bei intrahepatischer
Cholestase

B. Schwangerschaftsdermatosen

peripartaler
Herpes genitalis
→ Sectio!

Varizellen
13.–20. SSW

Gefahr: fetales
Varzellensyndrom

systemische
Aciclovir-Therapie

Cave

Condylomata
acuminata
peripartal

Gefahr: fetale
Larynxpapillome
beim Säugling

bei Exanthemen
Lues, Röteln und
Ringelröteln
ausschließen!

C. Infektionen in der Schwangerschaft

A. Hautalterung

Die Alterung der Haut beruht auf 2 Komponenten: der intrinsischen und der extrinsischen Hautalterung.

Die *intrinsische Hautalterung* sind die vorprogrammierte Zellaalterung und die vorprogrammierte Modifikation von Zellzahl, Interzellularsubstanz und Funktion aller Systeme der Haut. Dieser physiologische Alterungsprozess läuft individuell unterschiedlich schnell ab. Er wird überlagert und modifiziert durch die *extrinsische Hautalterung*, hervorgerufen durch DNA-Mutationen, durch deren Reparatur und durch Erhöhung von O-Radikalen, reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Die wichtigsten Noxen sind allen voran die UVA- und UVB-Strahlung, wie ein Vergleich der eigenen lichtexponierten Gesichtshaut mit der eigenen Axillarahaut zeigt. Weitere wichtige Noxen, die über ROS-Induktion wirken, sind Rauchen und schwere Infekte.

B. Kennzeichen der Altershaut

Typische Kennzeichen der Altershaut sind:

- Trockenheit und Schläffigkeit aufgrund verminderten Wasserbindungsvermögens, so durch Abnahme der Hyaluronsäure.
- Faltenbildung auch durch Rarefizierung elastischer Fasern und Elastinablagerungen zwischen den Mikrofilbrillen („Elastose“).
- Höhere Verletzbarkeit und schlechtere Wundheilung durch einen verlangsamten Turnover der verdünnten Epidermis. Zusätzlich Abflachung der Retezapfen an der dermoepithermalen Junctionszone. Hierdurch Sugillationen und „Cicatrices stellaires“.
- Verminderte Schweiß- und Talgdrüsenproduktion, Haarausfall. Verringerung aller Hautanhangsgebilde, Rarefizierung der Haarfollikel. Ursache des im Alter häufigeren Hitzschlags.
- Verringerung der Melanozyten mit Ergrauen der Haare und Abnahme der Nävi.
- Teleangiectasien, Sugillationen, schlechtere Thermoregulation bei Rarefizierung und Funktionsverlusten des Gefäßsystems.
- Chronischer UV-Schaden.
- Multiple gutartige Verrucae seborrhoicae.
- Karzinogenese.

Viele Hauterkrankungen des Alters, wie Juckreiz und Xerosis, sind nicht bedrohlich, können aber die Lebensqualität deutlich einschränken oder schwer exazerbieren, besonders bei falscher Pflege – Lufttrockenheit im Winter, zu viel Waschen, Desinfektion in Heimen. Oft schränken Immobilität oder Komorbiditäten

die therapeutischen Möglichkeiten ein. Leber- und Nierenfunktionsstörungen reduzieren medikamentöse Optionen, Arteriosklerose oder Lähmungen behindern eine adäquate Kompression der Unterschenkel bei Patienten mit Ulcera cruris.

C. Spezifische Probleme im Alter

■ Xerosis und Pruritus

Ab etwa dem 60. Lebensjahr kommt es bei allen, je nach Prädisposition, unterschiedlich ausgeprägt zu Xerose, oft mit Pruritus und, bei entsprechender Anlage, Reaktivierung einer atopischen Dermatitis. Die Behandlung besteht in einer hydratisierenden Basistherapie mit Harnstoff. Zur Abklärung eines „Pruritus sine materiae“ müssen häufige Ursachen wie Leber-/Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Lymphome und okkulte Tumoren ausgeschlossen werden.

■ Intertrigo und Dekubitus

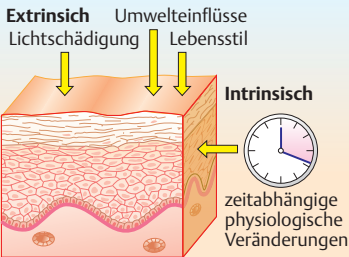
Umgekehrt entsteht bei immobilen und adipösen Patienten durch mangelnde oder falsche Pflege leicht eine *Intertrigo* (cave: Diabetes mellitus) oder ein *Dekubitus*, eine umschriebene Drucknekrose der Haut und der darunterliegenden Subkutis bis hin zu Muskeln und Knochen mit Gefahr der Osteomyelitis.

■ Weitere Folgen für die Haut

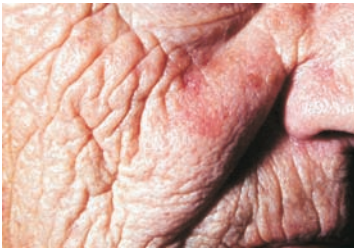
Im Alter bilden sich in epidermalen Strukturen *Pigmentverschiebungen*, *Stukkokeratosen*, *Verrucae seborrhoicae* und *Talgdrüsenhyperplasien*. Die meist UV-induzierten malignen Tumoren der Haut, die vermehrt im Alter entstehen, sind in Kap. 21 beschrieben.

Dem Zeitgeist und vielerorts vorherrschenden Ästhetikempfinden entsprechend versuchen viele Menschen die Folgen der Hautalterung mit den Mitteln der ästhetischen Dermatologie zu verringern oder zu verzögern (Kap. 12.2). Alternativ hält man es wie Mark Twain:

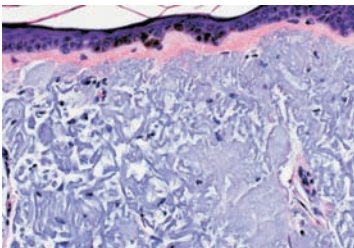
„Age is a matter of mind – if you don't mind, it doesn't matter“!

Altershaut**A. Hautalterung**

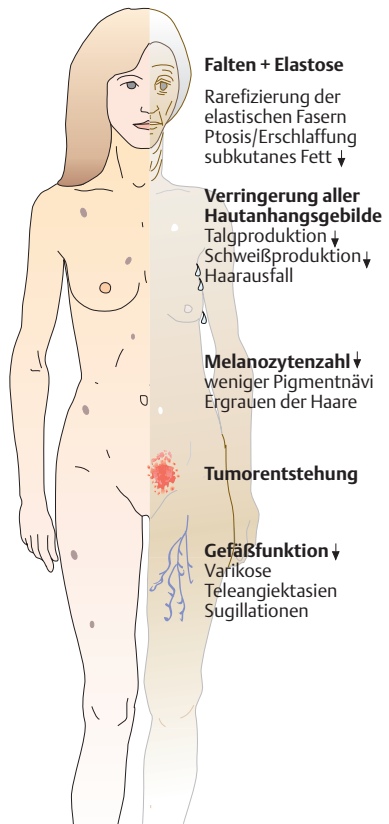
Haut eines Kleinkinds



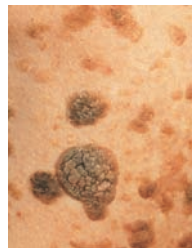
Solare Elastose



Epidermisatrophie mit scholliger basophiler Degeneration der Kollagenfasern

C. Spezifische Probleme im Alter**B. Kennzeichen der Altershaut**

Atrophie und Purpura



Verrucae seborrhoicae

29.1 Arzneireaktionen

■ Epidemiologie

Medikamentennebenwirkungen sind häufige Probleme der modernen Medizin. Über 5% der stationären Patienten erleiden schwere medikamentöse Nebenwirkungen. Diese sind in den USA die vierthäufigste Todesursache hospitalisierter Patienten.

■ Pathogenese

- Toxisch: dosisabhängige Nebenwirkungen aufgrund der spezifischen Wirkungen.
- Allergisch: gering dosisabhängiger, spezifischer immunologischer Mechanismus.
- Pseudoallergisch: dosisabhängige, direkte Histaminliberation.

Merke Jedes Medikament kann potenziell Allergien auslösen, aber 80% aller Reaktionen sind durch β -Laktam-Antibiotika, Sulfonamide und Schmerzmittel bedingt.

■ Klinik

Am häufigsten sind makulopapulöse Exantheme, die klinisch und histologisch nicht von einem Virusexanthem zu unterscheiden sind, da immunologisch der gleiche Mechanismus.

■ Diagnostik

Anamnestic Angaben zur Medikamenteneinnahme und zum zeitlichen Verlauf des Exanthems sind unabdingbar.

■ Therapie

Absetzen der verdächtigen Medikamente. Systemische Steroide werden trotz unklarer Wirksamkeit oft verabreicht. Eine spätere Abklärung mittels Kutantest und kontrollierter Exposition, oft unter stationärer Überwachung, ist indiziert.

A. Schwere Hautreaktionen (SHR)

Großflächige Ablösung der Epidermis und Erosion der mukosalen Epithelien. Die Inzidenz in Deutschland ist 2 : 1 Mio, aber bei Organtransplantationen, HIV-/AIDS-Patienten, Tumorpatienten oder LE-Erkrankten weit höher.

■ Pathogenese

Die meisten Reaktionen werden von wenigen Medikamenten verursacht. Die Reaktionen sind wahrscheinlich Folge von Typ-III- oder

Typ-IV-Immunreaktionen entweder auf die angeschuldigten Medikamente oder auf deren Metaboliten. Wahrscheinlich führen die Erkrankungen zu Änderungen des Arzneimittel-metabolismus oder der Reaktionsmöglichkeiten auf Medikamente.

■ Klinik

Häufig Beginn mit kokardenförmigen Infiltraten, wie beim EEM. Dann aber schnelle Ausdehnung mit großflächigem Haut- und Schleimhautbefall. Beim Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) besteht ein ausgeprägtes EEM mit Schleimhauterosionen, während die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) zu großflächigen Hautablösungen wie bei Verbrennungsoptern führt. Typische Merkmale:

- Kokarden stammbetont und ausgedehnt.
- Patienten mit SHR haben zu 90% mukosale Erosionen mit Gefahr von okulären und genitalen Strikturen.

Cave Bei medikamentenbedingten Haut- und Schleimhautläsionen immer Risiko einer SHR. Selten kann jedes EEM in eine SHR mutieren.

■ Histopathologie

Nekrose der gesamten Epidermis, im Frühstadium Interface-Dermatitis.

■ Differenzialdiagnose

Das Staphylokokken-Schälsyndrom ist klinisch ähnlich, zeigt aber histologisch nur einen Verlust des Stratum corneum. Klinisch nicht abgrenzbar ist eine akute Grad-IV-Graft-versus-Host-Erkrankung.

■ Komplikationen

Erblindung, genitale und urethrale Strikturen, Nagel- und Haarverlust.

■ Therapie

Wahrscheinlich High Dose IvIG (Immunoglobuline) 2–3 g/kgKG auf 4–5 d verteilt. Intensivmedizinische Versorgung aufgrund Wärme-, Flüssigkeitsverlust, Gefahr von Infektionen und Niereninsuffizienz.

Merke Immer augenärztliche Mitbetreuung. Kontrovers diskutiert wird der Nutzen systemischer Steroide. Eine Verifizierung der in einigen Studien nachgewiesenen günstigen Beeinflussung durch IvIG steht noch aus.

Arzneireaktionen

Reaktion	Auslöser	Klinik	Ausbreitung	Mortalität
Erythema multiforme	Herpes simplex	klassisch, akral	<1%	0%
Erythema multiformeartig	Medikamente	atypisch, Stamm	<10%	1%
Stevens-Johnson-Syndrom	Medikamente (Mykoplasmen)	atypisch, Stamm	<10%	6%
SJS/TEN	Medikamente	atypisch, Stamm	10–30%	25%
TEN	Medikamente	atypisch, Stamm	<30%	40%

Klassifizierung schwerer Hautreaktionen

**Kurzzeitige Einnahme**

Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Sulfonamide, Aminopenicilline, Quinolone, Zephalosporine

**Langzeiteinnahme**

Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Valproinsäure, Lamotrigin, NSAID (insbesondere Oxycame), Allopurinol

Häufige Auslöser von SHR

A. Schwere Hautreaktionen (SHR)

Medikamentöses EEM mit Schleimhautbeteiligung



TEN



TEN



Makulopapulöses Exanthem



Fixe toxische Arzneireaktion



Urtikaria

B. Klassische Reaktionen

B. Klassische Reaktionen

Makulopapulöses Exanthem. Erythematöse Makulä, Papeln mit Juckreiz. Histologisch oft Eosinophilie. Häufig durch Penizilline, Allopurinol, Barbiturate, Benzodiazepine, Carbamazepine, Cotrimoxazol und Phenytoin.

Fixe toxische Arzneireaktion. Kokardenförmige, livid erythematöse, rezidivierend auftretende Makula oder Plaque mit zentraler Blase, oft an den Genitalien. Abheilung mit Hyperpigmentierung. Auslöser: Ampicillin, Analgetika, Barbiturate, Phenytoin, Sulfonamide.

Urtikaria (Kap. 17.1). Penizillin, ASS, Captopril, NSAID, Sulfonamide, Insulin, Kontrastmittel.

Angioödem (Kap. 17.1). ACE-Hemmer, bestimmte Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib).

C. Sonderformen

Akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP). Kleine, nichtfollikuläre Pusteln auf Erythemen, manchmal mit Fieber und Neutrophilie bis 24 h nach Medikamenteneinnahme (Penizillin, Makrolide).

Hypersensitivitätssyndrom (DRESS). Das Hypersensitivitätssyndrom oder DRESS („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“) zeigt sich als schweres persistierendes und konfluierendes Exanthem etwa 3–4 Wochen nach Medikamenteneinnahme, beginnend mit Lymphadenopathie (80%), Fieber, Hepatitis und Nephritis. Eosinophilie (90%) mit atypisch aktivierten Lymphozyten (50%). Häufig nach Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin; seltener nach Allopurinol, Dapson, Goldsalzen, Minozyklin, Sorbinil, Sulfonamiden.

Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes (Kap. 17.5). Typische Auslöser: Hydralazin, Procainamid, Terbinafin, fraglich Minozyklin und Biologicals. Assoziation: Anti-Histon-Ak.

Erythema nodosum (Kap. 18.1). Typische Auslöser: orale Kontrazeptiva, Antibiotika, Amiodaron, Analgetika.

Vaskulitis. Leukozytoklastische Vaskulitis (Kap. 25.1), meist infektionsgetriggert, kann durch ACE-Hemmer, Amiodaron, Ampicillin, Cimetidin, Furosemid, Analgetika, Phenytoin, Sulfonamide und Thiourazil ausgelöst werden.

Serumkrankheit. Prototyp einer Typ-III-Reaktion. Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Fremdprotein mit Fieber, Urtikaria, Arthralgien, Ödemen und Lymphadenopathie. Ursächlich sind Gewebeerkrankungen zirkulierender Immunkomplexe. Typische Auslöser: Penizillin; Hydralazine, Analgetika, Antiphlogistika, Sulfonamide, Thiazide, Biologicals.

Purpura (Kap. 25.1). Gegen Medikamente/Plasmaproteine gerichtete Antikörper führen zu thrombozytopenischen Purpura und zu

Haut- und Organblutungen. Typische Auslöser: Heparin, Cotrimoxazol, Goldsalze, Quinidine, Sulfonamide. Heparininduzierte Thrombopenie (HIT) ist aufgrund der weiten Verbreitung mit einer Inzidenz von 5% für zahlreiche klinische Thrombozytopenien verantwortlich.

Erythrodermie (Kap. 13.3). Typische Auslöser: Barbiturate, Captopril, Carbamazepin, Cimetidin, Analgetika, Furosemid, Sulfonamide, Thiazide.

Lichen-ruber-planus-artige Reaktion (Kap. 14.8). Viele Arzneimittelreaktionen verursachen histologisch ein lichenoides Muster, aber nur wenige imitieren einen Lichen ruber planus. Typisch sind Betablocker, Goldsalze, Filmentwickler.

Allergische Kontaktdermatitis (Kap. 14.2). Nach einer topisch induzierten Kontaktsensibilisierung kann es zu einer schweren, hämatogen-allergischen Reaktion nach systemischer Zuführung des Allergens oder eines Kreuzallergens kommen. Als Baboon-Syndrom bezeichnet bei vornehmlich genitoanal Lokalisation. Häufige Auslöser sind β -Laktam-Antibiotika, Antihistaminika, Aminoglykoside, Benzokaine, Sulfonamide.

Photoallergische, phototoxische Reaktionen. Zum Teil überlappend mit zahlreichen Auslösern (Kap. 38.2). Photoallergisch wirken trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine, Griseofulvin, Nalidixinsäure, Phenothiazin, Sulfonamide, Sulfonharnstoffe, Thiazide, Laxanzien. Phototoxisch wirken Amiodaron, DTIC, Furosemid, Nalidixinsäure, Piroxicam, Diclofenac, Tetrazykline (insbesondere Doxzyzyklin).

Verschlechterung einer Psoriasis. Typische Auslöser: ACE-Hemmer, Betablocker, Antimalariamittel, Gold, Interferon, Lithium.

Bullöse Reaktionen (Kap. 14.11, 15.1). Typische Auslöser: Vancomycin (IgA-Pemphigus), Penizillamin (bullöses Pemphigoid, Pemphigus foliaceus und vulgaris).

Akneiforme und rosazeartige Exantheme. Monomorphe Papulopusteln ohne Komedonen am Kopf und oberen Stamm. Plötzlicher Beginn und Verteilungsmuster hilft in der Abgrenzung zur Akne. Typische Auslöser: Androgene, ACTH, Kortikosteroide, Kontrazeptiva, Cyclosporin, Halogene, Lithium. EGF-Antagonisten führen zu besonders schwerer, teils nekrotisierender Rosazea.

Hyperpigmentierungen. Typische Auslöser: ACTH, Amiodaron, Antimalariamittel, Arsen, Chlorpromazin, Östrogene, Minozyklin (oral), Phenytoin, Phenothiazin, Psoralen (mit UVA); Chemotherapeutika (Busulfan, 5-Fluoruracil, Cyclophosphamid).

Hypertrichose (Kap. 26.4). Typische Auslöser: Androgene, Cyclosporin, Minoxidil, Phenytoin, Steroide, Psoralene.

Arzneireaktionen



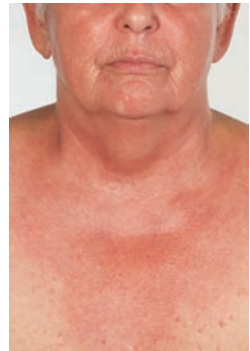
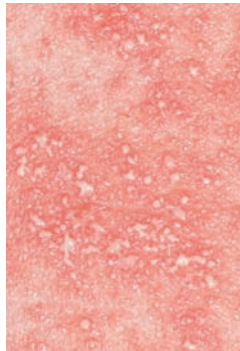
Akneiformes Exanthem



Rosazeaartige Papeln und Pusteln nach Anti-EGF-Rezeptor-Therapie



Akute generalisierte exanthematöse Pustulose



Phototoxische Reaktion



Baboon-Syndrom



Phototoxische Reaktion unter DTIC

C. Sonderformen

30.1 Neurokutane Genodermatosen

A. Neurofibromatose (NF)

Von den 8 NF-Varianten wird detailliert nur NF1 (*Morbus Recklinghausen*) besprochen. Mit einer Prävalenz von 4 : 10 000 eine häufige Genodermatose.

Pathogenese. Autosomal-dominant vererbte Mutation von Neurofibromin 1, das über den GDP-GTP-Zyklus das Zellwachstum kontrolliert.

Klinik. Häufige diagnostische Kriterien:

- Mehr als 5 Café-au-Lait-Flecken: braune Makulä (Melanin- nicht Melanozytenvermehrung).
 - Axilläres Freckling (Crowe-Zeichen): kleine, braune Epheliden in den Beugen.
 - Neurofibrome: gestielte, eindruckbare Tumoren (Klingelknopfphänomen), die sich in der Kindheit entwickeln und in großer Anzahl entstehend sein können.
 - Plexiforme und subkutane Neurofibrome aus tiefliegenden Bündeln verdickter Nerven. Risiko der Entartung.
 - Irishamartome als Lisch-Knötchen > 2, Hypertelorismus, Glaukomgefahr.
 - Tumoren: Optikusgliome, andere ZNS-Tumoren, Sarkome, Leukämien, endokrine Tumoren.
- Varianten:
- Segmentale NF als Mosaik (Kap.20.2) im Verlauf der Blaschko-Linien.
 - NF2 durch Neurofibromin-2-Mutation, die für das Merlin-Protein kodiert; klinisch bilaterale Akustikuschwannome, juvenile Katarakt; Tumoren der Haut wie bei NF1.

Histologie. Neurofibrome sind mastzellreiche, spindelzellige Tumoren der Schwann-Zellen.

Differenzialdiagnose. Ein solitäres Neurofibrom hat keine klinische Bedeutung und wird oft mit papillomatösen, melanozytären Nävi verwechselt.

Komplikationen. ZNS-Tumoren, geistige Behinderung, Skelettanomalien (Skoliose), Phäochromozytom, Entartungsrisiko, insbesondere Sarkome, auch retroperitoneal.

Therapie. Genetische Beratung, Ketotifen bei Juckreiz, Exzision einzelner Knoten vor der Entwicklung von Tumoren, sorgfältige Überwachung.

B. Tuberöse Sklerose

Synonym Morbus Bourneville-Pringle. Mit einer Prävalenz von 1 : 10 000 häufig.

Pathogenese. Autosomal-dominant vererbte Mutation zweier unterschiedlicher Tumorsuppressorgene (Hamartin und Tuberin).

Klinik. Typische diagnostische Kriterien:

- Am Stamm Eschenlaub-Flecken: hypopigmentierte, elliptisch oder konfettiartige Makulä bei Geburt im Wood-Licht sichtbar.
- Bindegewebenävi: pflastersteinartige Knötchen lumbosakral oder an der Stirn.
- Angiofibrome: multiple, schmetterlingsförmig angeordnete, braunrote Papeln, perinatal betont, irrtümlich als Adenoma sebaceum bezeichnet. Die periunguale Variante heißt Koenen-Tumor.

Merke Bei jedem Kind mit unklaren Krampfanfällen eine Wood-Lichtuntersuchung durchführen, um Pigmentstörungen zu erkennen.

Differenzialdiagnose. Ähnliche Tumoren bei MEN 1 oder isoliert, sporadisches Auftreten.

Komplikationen. Reizleitungsstörungen bei Rhabdomyomen des Herzens, pulmonale Lymphangiome mit Diffusionsstörungen. Gefürchtet ist die ZNS-Beteiligung mit Krämpfen und mentaler Retardierung.

Therapie. Genetische Beratung, antiepileptische Therapie, Sirolimus-Therapie der pulmonalen Lymphangiome und renalen Angiomyolipome, Laserablation der Angiofibrome.

C. Ataxia telangiectatica

Mit einer Prävalenz von 1 : 50 000 seltene autosomal-rezessive Erkrankung. Eine Mutation der Proteinkinase ATM führt zur Störung des Zellzyklus und der DNA-Reparatur. Klinisch konjunktivale und später kutane Teleangiektasien mit Atrophien, Poliosis, Ataxie, Infektneigung und Entwicklung von Lymphomen. Leukämien. Hohes Entartungsrisiko nach Strahlentherapie.

Merke Auch bei heterozygoten Trägern erhöhtes Risiko für hämatologische Tumoren, Mammarkarzinome und Herzinfarkt.

Diagnostische Kriterien <http://www.tsdev.org> oder <http://www.tsalliance.org>.

Neurokutane Genodermatosen

Hauptkriterien (mindestens 2 Kriterien müssen vorliegen)

- 6 oder mehr Café-au-Lait-Flecken über 5 mm bei präpubertären oder über 15 mm bei postpubertären Individuen
- 2 oder mehr Neurofibrome beliebigen Typs oder 1 plexiformes Neurofibrom
- axillär oder inguinal hyperpigmentierte Makulä
- Optikusgliom
- mindestens 2 Lisch-Knötchen (Irishamartome)
- Keilbeinflügel dysplasie oder Verdünnung des Kortex langer Röhrenknochen mit oder ohne Pseudoarthrose
- 1 Verwandter 1. Grades mit NF1 lt. den obigen Kriterien



Neurofibrome



Café-au-Lait-Flecken



Axillary Freckling



Plexiformes Neurofibrom

A. Neurofibromatose (NF)

Angiofibrome



Bindegewebe nävus



Koenen-Tumoren

B. Tuberöse Sklerose

30.2 Lichtempfindliche Genodermatosen

A. Porphyrrien

Porphyrien sind eine heterogene Erkrankungsgruppe, bedingt durch unterschiedliche Defekte des Hämoglobinstoffwechsels.

■ Pathogenese und Klinik

Akute Porphyrrieattacken können lebensbedrohliche Notfälle darstellen. Auslösende Medikamente, Alkohol, Hormone, Diäten oder Infektionen sind beschrieben, oft sind die Auslöser unklar.

Die Lichtempfindlichkeit beruht auf der Fähigkeit vieler in der Haut abgelagerten Porphyrine, violette und UV-Strahlen mit einer Wellenlänge um 400 nm zu absorbieren.

Varianten:

- *Porphyria cutanea tarda* (PCT) ist am häufigsten. Klinisch Lichtempfindlichkeit mit derben Blasen, atrophe Epidermis an Handrücken und Milien, Hypertrichose. In der Anamnese oft Hormoneinnahme, Alkohol, Hepatitis C. Behandlung mit Aderlassen oder niedrig dosiertem Antimalariamittel.
- *Hepatoerythropoetische Porphyrie* ist eine rezessiv vererbte Variante der PCT mit Manifestation schon im Kindesalter und sehr starker Lichtempfindlichkeit.
- *Akute intermittierende Porphyrie* (AIP) mit akuter neuropsychiatrischer Symptomatik (Schmerzattacken, Para-, Tetraplegie), Übelkeit und Erbrechen ohne Hauterkrankung.
- *Porphyria variegata* (häufigste Porphyrie in Chile und Südafrika) und *Koproporphyrrie* beinhalten Symptome der PCT und AIP.
- *Erythropoetische Protoporphyrrie* mit Photosensitivität, Lichturtikaria in der Kindheit. Später wachsartige Narben an Nase und Handrücken. Prävention mit Lichtschutz und 120–180 mg β -Karotin täglich.
- *Erythropoetische Porphyrie* mit Erythrodonie und extremer Lichtempfindlichkeit, die die Betroffenen zur Nachtaktivität zwingt (Werwolf-Legende). Klinisch Blasen mit Vernarbung, Hypertrichose und Fluoreszenz der Zähne. Therapeutisch konsequentes Meiden von Sonnenlicht.

■ Diagnostik

Porphyrine in Erythrozyten, Urin und Stuhl.

■ Pseudoporphyrrie

Klinisch und histologisch PCT-ähnliche Blasen und Milien bei chronischer, oft dialysepflichtiger Nierenerkrankung.

B. Xeroderma pigmentosum (XP)

■ Epidemiologie

Prävalenz 1 : 1 000 000 weltweit, höher in Japan, Türkei, Nordafrika.

■ Pathogenese

Familiäre, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen (XPA-XPG, Variante), mit Mutationen in unterschiedlichen DNA-Reparaturmolekülen, die zu sehr verschiedenen Krankheiten führen.

■ Klinik

Mutationsabhängig sehr variabel:

- *Photosensitivität*: Meist schon bei Kleinkindern Sonnenbrände nach kurzer Lichtexposition, Lentigines, schwerer Lichtschaden mit poikilodermatische Pigmentverschiebungen.
- *Malignome*, bei XPA, XPC und XPD: Entwicklung multipler Basalzell-, Plattenepithelkarzinome, Melanome und Angiosarkome. Erstmanifestation sehr früh bei 1000-fach erhöhtem Risiko.
- Häufig Photophobie und Vernarbungen der Lider, Kornea und Konjunktiva.
- Neurologische Erkrankungen abhängig vom Genotyp bei 30%; *DeSanctis-Cacchione-Syndrom* mit mentaler Retardierung und Zwergerwuchs.
- Feldkanzerisierung, Metastasen.

■ Differenzialdiagnose

Bei einigen Patienten Überlappungen mit Cockayne-Syndrom und Trichothiodystrophie, da Mutation im selben Gen, oder Bloom-Syndrom. Erythropoetische Protoporphyrrie, Hartnup-Syndrom, andere Erkrankungen mit hoher Lichtempfindlichkeit im Kindesalter.

■ Therapie

Umstellung auf Nachtrhythmus mit lebenslanger Karenz von UV-Strahlung durch Schutzkleidung; konsequent UVA- und UVB-filternder Gesichtsschutz. Konsequente dermatologische und ophthalmologische Kontrollen und Tumorthherapie. Verpackte bakterielle DNA-Reparaturenzyme scheinen bei topischer Anwendung die Zahl neuer Tumoren zu vermindern (Studien-Therapie).

Lichtempfindliche Genodermatosen

Barbiturate
 NSAID (Phenylbutazon)
 Anästhetika (insbesondere Halothan)
 Benzodiazepine
 Antiepileptika
 Östrogene, orale Kontrazeptiva, Androgene
 Antibiotika (insbesondere Sulfanomide)
 Griseofulvin, Ergotaminderivate

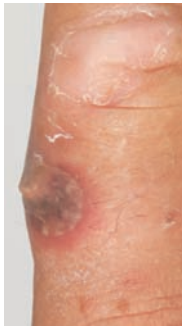


Medikamentöse Auslöser einer akuten Porphyrrie

Hypertrichose bei PCT



Bläschen, Erosionen, Narben, phototoxische Onycholyse



Blase mit Umgebungserythem



Fluoreszenz der Porphyrine im Urin im Vergleich zu Normalurin

A. Porphyrrien

Lentiginos bei jüngerem XP-Patienten



XP



Multiple Karzinome bei XP

B. Xeroderma pigmentosum

30.3 Tumorassozierte Genodermatosen

Eine Reihe von autosomal-dominanten Syndromen führt zu typischen Krankheiten der Haut, die auf das hohe Risiko hinweisen, maligne Erkrankung innerer Organe zu entwickeln. Ursächlich sind Mutationen von Genen mit tumorsuppressiver oder wachstumsregulierender Wirkung. Die Tumoren der Haut sind meist gutartig und gehen inneren Tumoren und insbesondere malignen Tumoren voraus. Dies ermöglicht eine prophylaktische Behandlung oder eine sorgfältige Überwachung.

A. Tumorassozierte Syndrome

■ Gardner-Syndrom

Pathogenese. Mutation des APC-Tumorsuppressorgens.

Haut. Multiple epidermale Zysten, Osteome am Kopf; postoperative Bindegewebetumoren (Desmoide). Mandibulaosteome, Hyperdontie.

Systemische Tumoren. Kolonpolypen mit 100%igem Entartungsrisiko und Lebertumoren.

■ Muir-Torre-Syndrom

Pathogenese. Mutation des DNA-Reparaturmechanismus in Assoziation mit dem hereditären, nicht polypösen Kolonkarzinomssyndrom.

Haut. Multiple Keratoakanthome und Talgdrüsentumoren unterschiedlicher Dignität.

Systemische Tumoren. Kolon- und andere Gastrointestinalkarzinome, pulmonale und urogenitale Karzinome.

■ Cowden-Syndrom

Pathogenese. Mutationen des wichtigen Tumorsuppressorgens PTEN.

Haut. Ab der 2. Dekade multiple Papeln im Gesicht, oral und akral, die histologisch Ähnlichkeit mit Warzen, Fibromen oder Trichilemmomen zeigen. Kein Nachweis von HPV.

Systemische Tumoren. Hohes Mammakarzinomrisiko (25%), häufig Malignome der Schilddrüse und des Gastrointestinaltrakts.

■ Carney-Komplex

Pathogenese. Ähnliches klinisches Bild durch 2 unterschiedliche Gendefekte.

Haut. Myxome der Augen und Ohren, diffuse Lentigines und blaue Nävi.

Systemische Tumoren. Gutartige kardiale Myxome mit Gefahr der Obstruktion, Sertoli-Zell-Hodenkarzinome, pigmentierte Neuraltumoren, adrenale Hyperplasie mit Cushing-Syndrom.

■ Nävoïdes-Basalzellkarzinom-Syndrom

Pathogenese. Mutation des PTCH-Gens. PTCH hemmt die Stimulation von „smoothed“, (SMOH), durch „sonic hedgehog“ (SHH).

Haut. Multiple Basalzellkarzinome (Kap. 21.4) ab dem 2. Lebensjahrzehnt, Kieferzysten, Stirnvorwölbung, Hypertelorismus, Skelettfehlbildungen, gotischer Gaumen, palmare Grübchen („pits“), Verkalkungen der Falx cerebri.

Systemische Tumoren. Medulloblastome der Kindheit.

Cave ZNS-Bestrahlung von Kleinkindern mit Medulloblastom führt bei diesem Syndrom zu ausgedehnten Basaliombeeten im Bestrahlungsfeld. Ovarial- und Brusttumoren.

■ Multiple endokrine Neoplasien (MEN) 2B

Pathogenese. Mutation des RET-Onkogens.

Haut. Als Kind multiple Schleimhautneurinome, Ektropium durch Augenlidneurinome.

Systemische Tumoren. Medulläres Schilddrüsenkarzinom (85%), Phäochromozytom (50%).

■ Peutz-Jeghers-Syndrom

Pathogenese. Mutation des STK11-Gens.

Haut. Periorifizielle Lentigines.

Systemische Tumoren. Intestinale Polyposen mit Infarzierungsrisiko, Genitaltumoren.

■ Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

Pathogenese. Follikulin-Mutation.

Haut. Multiple Fibrofollikulome, benigne follikuläre Tumoren mit umschriebener Fibrose.

Systemische Krankheiten. Bilaterale Nierenzellkarzinome sowie Lungenzysten mit Spontanpneumothorax.

■ Howel-Evans-Syndrom

Pathogenese. Chromosom-17-Mutation.

Haut. Diffuse palmoplantare Keratosen (Tylosis) in der Kindheit mit Leukokeratose (weißliche mukosale Keratosen).

Systemische Tumoren. Bis zum 60. Lebensjahr 75%iges Risiko, an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken.

Tumorassoziierte Genodermatosen



Epidermale Zyste
Gardner-Syndrom



Hyperdontie



Multiple nävoide Basalzell-
karzinome
Nävöides-Basalzellkarzinom-Syndrom



Palmare Pits



Lentiginos der Lippe, perioral



Lentiginos periorbital



Multiple Fibrofollikulome

Peutz-Jeghers-Syndrom

Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

A. Tumorassoziierte Syndrome

31.1 Psychische Erkrankungen

Als sichtbarer Körperteil spielt die Haut eine zentrale Rolle bei zwischenmenschlichen Wertungen und bei sozialer Kompetenz.

A. Primäre psychische Störungen und psychiatrische Erkrankungen

Die eigentliche Ursache dieser auf die Haut projizierten Erkrankungen ist psychiatrisch, trotzdem stellen sich die Patienten damit oft bei einem Hautarzt vor. Dessen wichtigste Aufgabe ist es, die Ursache zu erkennen und den Patienten dazu zu bewegen, psychiatrische Hilfe durch einen Spezialisten anzunehmen.

Hautkrankheiten durch Manipulation. Artefakte sind selbst zugefügte Läsionen, meist bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. Betroffen sind gut zugängliche Hautpartien (Gesicht, Rumpf und Arm). Schwer zu erreichende Hautpartien, wie am Rücken interskapulär, sind ausgespart. Typische Artefakte sind bizarre Wunden, Verbrennungen, Verätzungen, Nekrosen (z. B. durch Zigaretten). Die Patienten erkennen die Erkrankung nicht als selbstinduziert.

Die Diagnose Artefakte ist eine Ausschlussdiagnose, allerdings unterscheiden sich Mutilationen und die „klassischen“ Krankheiten durch Art und Verteilungsmuster. Abheilung unter Okklusivverbänden kann bei der Diagnosefindung hilfreich sein.

Para-Artefakte (Impuls-Kontroll-Störungen) sind repetitive Handlungen, wie Trichotillomanie (Haare ausreißen), Schädigung gesunder Haut durch gewohnheitsartige, oft unbewusste Manipulation, wie Tylosis (Schwielen durch Reiben), irritativ toxisches Lippenleckekzem oder Acne excoriée, vorwiegend bei jungen Frauen mit übersteigter Wahrnehmung geringster Akneeffloreszenzen. Diese Patienten erkennen zum Teil die Krankhaftigkeit ihres Handelns.

Bei Simulation handelt es sich um eine absichtliche Schädigung der Haut, um einen äußerlichen Gewinn zu erzielen, z. B. im Rahmen eines Rentenbegehrens.

Dermatozoenwahn. Die zwanghafte Vorstellung, es säßen Tierchen auf und in der Haut. Kratzartefakte und Mitbringen von Schuppen oder Flusen als „Beweismaterial“ in Schächtelchen.

Wahnvorstellung einer Bromhidrosis. Patienten glauben, so fürchterlich zu riechen, dass niemand in ihrer Nähe sein kann, obwohl sie völlig normal riechen.

Dysmorphophobie. Pathologische Fehlinterpretation der normalen Anatomie (Nasenform) und Physiologie (Haardichte, Alter).

Somatoforme Erkrankungen. Patienten stellen sich immer wieder mit physischen Symptomen (nicht Zeichen) vor und verlangen medizinische Evaluierung, auch wenn schon mehrfach bestätigt wurde, dass eigentlich körperlich alles in Ordnung ist. Keine Simulation, da die Patienten ihre Symptome als echt empfinden. Beispiele sind hypochondrische Störungen, kutane Dysästhesien (Glossodynie, Vulvodynie), einige Formen des Pruritus und Phobien wie Melanom-, AIDS- oder Venerophobie (Angst vor Geschlechtskrankheiten). Bei Verdacht auf Suizidalität rasche psychiatrische Behandlung zwingend erforderlich.

B. „Psychosomatische“ Dermatosen

Einige multifaktoriell bedingte chronische Krankheiten, wie atopisches Ekzem oder Psoriasis, können eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch emotionale Probleme erfahren. Dies muss mit dem Patienten besprochen werden.

C. Sekundäre psychiatrische Erkrankungen

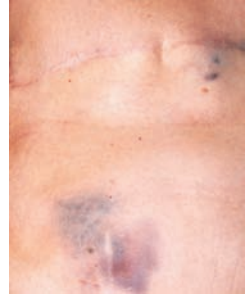
Chronische Hauterkrankungen, insbesondere verunstaltende, schmerzhafte, stark juckende oder maligne Krankheiten (schwere Akne, Psoriasis, Atrophia hemifacialis, metastasiertes malignes Melanom) führen verständlicherweise oft zu schweren psychischen Belastungen mit Störungen des Selbstwertgefühls, Depression, Vereinsamung und Aggressivität. Krankheiten der Haut werden als viel belastender angesehen als Krankheiten anderer Organe; dies zu beachten ist wichtig.

Akut können Intoleranzreaktionen, Infektionen (Toxine, Antigene) oder physikochemische Noxen zu Wesensveränderung, Eintrübung, Fieber und Bewusstlosigkeit führen.

Psychische Erkrankungen

Psychische Ursache

Hauterkrankung



Selbstverletzungen bei organisch wahnhafter Störung und Abheilung unter Neuroleptika

Tuscheinjektionen



Kratzeffekte



Acne excoriée

A. Primäre psychische Störungen und psychiatrische Erkrankungen

Hauterkrankung

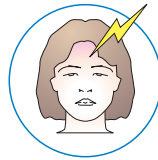
Psychische Störung

Chronizität

Schmerzen

Juckreiz

Verunstaltung



soziale Deprivation

geringes Selbstwertgefühl

Aggressivität

depressive Verstimmung



C. Sekundäre psychiatrische Erkrankungen

32.1 Humane Papillomviren

Über 100 Genotypen humaner Papillomviren (HPV) können zu einer Infektion von Epithelzellen der Haut oder Schleimhaut führen. Auch Mehrfachinfektionen sind bekannt. Bei sog. Hochrisiko-HPV-Genotypen kann Virus-DNA in das Wirtsgenom integrieren und Keratinozyten immortalisieren.

A. Klinische Manifestationen

Verrucae vulgares. Eine Krankheit des Kindesalters, u. a. durch HPV 1–4, 26–29 ausgelöst. In der Regel multipel, besonders an Händen, häufig bei Akrozyanose und mechanischer Beanspruchung. Besonders bei Kindern mit Atopie kalottenförmig vorwölbende, harte, hautfarbene Papeln mit zerklüfteter, graugelber, auch schwärzlicher Hyperkeratose und feinen, punktförmigen Einblutungen und Nekrosen. An Fingern, Handrücken, paronychial klassische, kalottenförmige Warzen, eher papillomatös in Finger- und Zehenzwischenräumen. Im Nagelbett tumorartig, druckschmerzhaft; Gefahr der Nageldestruktion. An Augenlidern, Nase und im Bartbereich treten bevorzugt filiforme Warzen auf. Genital verruköse hautfarbene oder hyperpigmentierte Papeln. Abheilung meist spontan und narbenlos, innerhalb von Wochen bis Jahren. Bei Erwachsenen weisen Verrucae vulgares auf Immunschwäche hin. Eine starke Ausbreitung im Gesicht ist auch bei Kindern ungewöhnlich.

Bei Metzgern führen bovine Papillomviren auch bei normaler Immunität zu Warzen.

Verrucae plantares. Plantarwarzen (Dornwarzen) können einzeln oder multipel vorkommen und bei Druck sehr schmerzhaft sein. Innerhalb des Warzendorns finden sich zahlreiche schwärzliche, blutungsbedingte Punkte oder Streifen. Bei beetartiger Konfluenz spricht man von Mosaikwarzen.

Verrucae planae juveniles. Plane Warzen sind als flache kleine Papeln v. a. im Gesicht bei Kindern und Jugendlichen zu finden.

Condylomata acuminata. Weltweit eine der häufigsten sexuell übertragbaren Virusinfektionen durch HPV 6, 11. Weißlich rötliche, teils papillomatös gestielte Knötchen, auch mazerierend genital und anal, teils auch intraanal. Bei Frauen an Labien bis zum Introitus vaginae, bei Männern am Penischaft, Sulcus coronarius und am inneren Präputialblatt. Partneruntersuchung notwendig.

Condylomata gigantea. Destruierend in das Präputium und die Corpora cavernosa wachsende, beetartige, tumorförmige Riesencondylome, hauptsächlich HPV 6, 11. Entartung als verruköses Plattenepithelkarzinom möglich.

Condylomata plana. Als Vorstufen intraepithelialer Neoplasien von Vulva, Zervix und Penis häufig durch HPV 16 und 18 assoziiert.

Bowenoide Papulose. Flache, dunkel pigmentierte Papeln, teils beetartig, perianal oder beim Mann an Glans penis und Penischaft, bei der Frau in der Vulva. Unterform der Condylomata plana, fast immer durch HPV 16 oder 18 verursacht. Histologisch besteht ein Carcinoma in situ mit Übergängen in Peniskarzinom. Bei den Sexualpartnern besteht ein hohes Risiko einer HPV-16- oder HPV-18-Infektion; bei Frauen die Gefahr eines Zervixkarzinoms.

Fokale epitheliale Hyperplasie. Infektion mit HPV 13, 32 oft bei Indianern und Eskimos in der Kindheit; hunderte von verruziformen Papeln an Mund- und Wangenschleimhaut.

Epidermodysplasia verruciformis. Ausgedehnte, polymorphe HPV-5- und HPV-8-induzierte Warzen mit Gefahr der malignen Entartung (Bowen-Karzinom, Plattenepithelkarzinom). Angeboren oder in früher Jugend plane, gelblich rötliche Papeln, pityriasiform schuppend sowie warzenähnliche, lichenoid Knötchen.

Floride orale Papillomatose. Orale Variante des verrukösen Karzinoms.

Warzen bei immunsupprimierten Patienten. Ausgedehnte, unkontrollierbare Aussaat von Warzen (*Verrucosis generalisata*), bei angeborenen Immundefekten, HIV und iatrogener Suppression der T-Zellen beobachtet; teils mit stark erhöhtem Karzinomrisiko!

B. Therapie

Bei hyperkeratotischen Warzen Keratolyse (salizylsäurehaltiges Pflaster) und Hornschichtabtragung im Wechsel mit zytostatisch wirkenden Medikamenten (5-Fluoruracil) oder Immunmodulatoren (Imiquimod). Vitamin-A-Säure bei Verrucae planae juveniles im Gesicht. Kryotherapie mit flüssigem N₂, Exkochleation oder Lasertherapie sind möglich. Genital 1%ige Podophylloxinlösung oder Immunmodulation durch Imiquimod. Bei Kindern oft selbstlimitierend; daher gründliche Abwägung der Therapiebedürftigkeit.

Humane Papillomviren



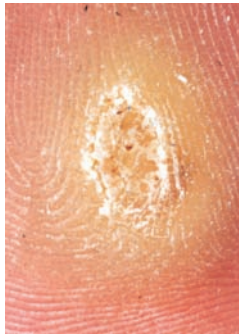
Verruca vulgaris

Par- und subunguale
Verrucae

Filiforme Verrucae



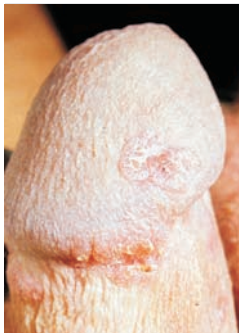
Dornwarzen



Dornwarzen



Condylomata acuminata

Condylomata
gigantea perianal HPV 6, 11Bowenoide Papulose
Cave HPV 16, 18Epidermodysplasia
verruciformis HPV 5, 8

A. Klinische Manifestationen

32.2 Humane Herpesviren (HHV)

A. Herpes-simplex-Virus

Herpes-simplex-Viren (HSV) Typ 1 und 2 sind neuro- und epidermotrop und können unterschiedliche klinische Erkrankungen, abhängig von Alter und Immunstatus auslösen.

Primäre Infektion mit HSV. Als *Gingivostomatitis herpetica* überwiegend bei Kleinkindern, selten bei Erwachsenen, kommt es nach einer Inkubationszeit von etwa 7 Tagen akut zu ausgedehnten oralen Bläschen und Aphthen oft mit Fieber, Krankheitsgefühl und Lymphknotenschwellung. Selten Mitbefall von Nase, Oberlippe oder Finger (*herpetische Paronychie*). Gute Prognose des meist durch HSV 1 ausgelösten Krankheitsbilds. Die Maximalform bei Immunschwäche das *Aphthoid Pospischill-Feyrter* zeigt gleichzeitig Befall von Haut, Mundschleimhaut und Genitale.

Sekundäre Infektion mit HSV. Nach Spannungsgefühl häufig perioral als *Herpes simplex labialis* mit Erythem, Ödem, pelzigem Gefühl, dann gedellte, gruppiert stehende Bläschen, später polyzyklisch begrenzte Erosionen. Beim *Herpes recidivans in loco* durch Schädigung des Lymphabflusses Ödeme bis zur Elephantias nostras möglich. Wochenlang persistierender Verlauf bei Leukämien, Lymphomen und AIDS. **Eczema herpeticum.** Endogene Aktivierung von HSV auf atopischem Ekzem, Morbus Darier oder Hailey-Hailey. Oft mit Krankheitsgefühl; multiple, kleine, wie ausgestanzte Erosionen, selten Bläschen. Herpes-Keratitis als Komplikation.

Herpes genitalis. Als Primär-, aber auch als Sekundärinfektion möglich in 80–90% auf HSV 2 zurückzuführen. Nach häufig asymptomatischer Erstinfektion bei Reinfekt akut Schmerzen, Fieber mit gruppierten Bläschen auf erythematös ödematöser Schleimhaut.

Herpes neonatorum. Akute Primärinfektion des Neugeborenen oft durch HSV-Infektion des Geburtskanals. Diaplazentare Transmission kann vor der 20. Schwangerschaftswoche in bis zu 25% der Fälle zum Abort führen.

■ Therapie

Topisch austrocknend bei mildem Verlauf. In schweren Fällen und bei Eczema herpeticum systemische Gabe von Virostatika (Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir). Eine orale Prophylaxe bei Rezidiven ist über Monate möglich.

B. Varizella-Zoster-Virus (VZV)

Die VZV-Erstinfektion (Windpocken) erfolgt nach einer Inkubationszeit von 2 Wochen bei 90–95% der Bevölkerung bis zum 15. Lebens-

jahr. Übertragung direkt oder mittels Tröpfcheninfektion. Disseminiert rote Makulä und im weiteren Verlauf Bläschen, von einem schmalen roten Hof umgeben. Die unterschiedlichen Entwicklungsphasen der Läsionen werden als *Heubner-Sternenhimmel* bezeichnet. Häufig Mitbeteiligung von Kapillitium und Mundschleimhaut. Juckreizbedingte Exkoriationen verursachen die schüsselförmigen Narben. Bei Erwachsenen oder Immunsuppression schwererer Verlauf mit gefährdeter, in 10% der Patienten letaler, VZV-Pneumonie oder ZNS-Symptomatik. Bei Infekt in der ersten Schwangerschaftshälfte Gefahr des fetalen Varizellensyndroms (Extremitätenhypoplasien, Ulzerationen, Augenmissbildung, Hirnschädigung). Bei Varizellen im letzten Trimester führen Komplikationen wie die Varizellenpneumonie zur Frühgeburt oder zum Abort. Neonatale Varizellen durch Infektion kurz vor und nach der Geburt haben eine 30%ige Mortalitätsrate. Das Virus persistiert lebenslang in den sensiblen Ganglien der Hinterwurzeln.

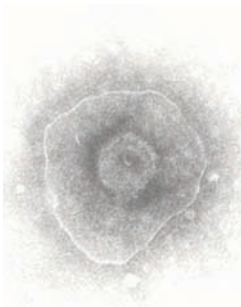
Zoster. Etwa 20% aller Menschen sind von der Gürtelrose betroffen, mit steigender Tendenz. Endogene Reaktivierung des VZV posttraumatisch oder postinfektiös. Bei der Reaktivierung verursacht die Schädigung des Ganglions den akuten Zosterschmerz. Von postzosterischer Neuralgie spricht man bei Persistenz der Schmerzen auch 4 Wochen nach Abheilung. Klinisch einseitig segmental herpetiform angeordnete Bläschen auf Erythemen. Oft auch abderierende Bläschen. Nach wenigen Tagen gelbliches Eintrüben der Bläschen, später bräunliche oder gelbliche Krusten. Abheilung mit Narben möglich. Reaktivierung selten auch ganz ohne Hautmanifestation.

Zoster ophthalmicus. Bei 15% aller Zosterpatienten Befall des ersten Trigeminasastes mit okulären Komplikationen (Konjunktivitis, Keratitis), insbesondere bei Befall der Nasenspitze (N. nasiliaris). Der Zoster ophthalmicus muss augenärztlich mitbetreut werden, um Spätkomplikationen (Skleritis, akute Retinaneurose) zu vermeiden.

Zoster des 2. und 3. Trigeminasasts. Mitbefall der Mundschleimhaut mit aphthoiden Erosionen oder Ulzerationen. Der Befall des Ohres (*Zoster oticus*) kann sich auf die äußeren Anteile beschränken, aber auch bei der Hälfte der Patienten zu einer peripheren Fazialislähmung führen. Ist neben dem N. facialis auch der N. vestibulocochlearis mit Tinnitus, Schwindel und Hörverlust beteiligt, spricht man vom *Ramsay-Hunt-Syndrom*.

Zoster generalisatus. Bei Patienten mit reduzierter Immunabwehr sind häufig mehrere Dermate betroffen, auch eine generalisierte

Humane Herpesviren



Herpes-simplex-Virus im Elektronenmikroskop



Herpes labialis



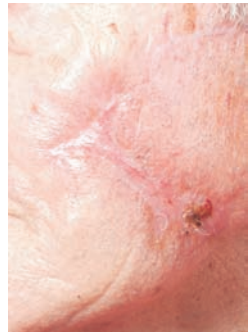
Herpes simplex recidivans



Eczema herpeticum



Persistierender Herpes bei Immunsuppression und Abheilung unter Aciclovir



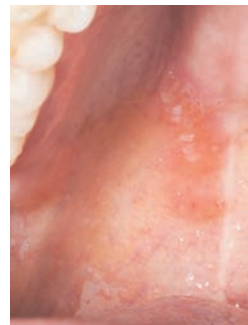
A. Herpes-simplex-Virus



Initialer Zoster V1



Zoster des 2. Trigeminusastes mit Schleimhautbläschen im rechten oberen Quadranten



B. Varizella-Zoster-Virus

32.2 Humane Herpesviren (HHV)

Aussaat kommt vor mit hämorrhagisch-nekrotisierender Umwandlung der Bläschen. Systemische Mitbeteiligung (Myokarditis, Pankreatitis, Hepatitis) ist möglich.

■ Therapie

Im Initialstadium austrocknende antiseptische Externa. Gegen Varizellen ist ein Vakzin verfügbar. Eine systemische Therapie kann die Erkrankungsdauer verkürzen, den Verlauf mildern und vor postzosterischen Neuralgien weitgehend schützen. Sie ist bei Erwachsenen indiziert.

Systemisch spezifisch antiviral mit Aciclovir, Brivudin, Famciclovir oder Valaciclovir. Analgetika evtl. in Kombination mit Antidepressiva (Amitriptylin) oder Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) zur Schmerztherapie bei akutem Zosterschmerz oder postzosterischer Neuralgie.

C. Epstein-Barr-Virus (EBV)

Erreger der infektiösen Mononukleose sowie assoziiert mit Burkitt-Lymphomen und lymphoproliferativen Erkrankungen bei Immunsuppression. Außerdem Bedeutung bei oraler Haarleukoplakie sowie bei Leiomyosarkomen von Patienten mit HIV/AIDS.

Infektiöse Mononukleose. Viruserkrankungen meist bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen, zu 50 % inapparenter Verlauf durch Tröpfcheninfektion bei einer Inkubationszeit von 4–14 Tagen. Das Virus verbleibt in den Speicheldrüsen und wird zeitlebens ausgeschieden. Neben Angina, Lymphadenopathien, Milzschwellung, Fieber, atypische Lymphozyten im Blut (mononukleäre Zellen). Abdomensonografie wegen der Gefahr einer Milzruptur. Weitere Symptome Hepatitis mit Ikterus, Myalgien und Thrombozytopenien. Generalisierte, oft makulopapulöse, juckende Exantheme bei 3–15 % der Patienten. Ampicillintherapie führt fast 100 % zu einem Exanthem. Postinfektiös noch für einige Zeit Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

D. Zytomegalievirus (CMV)

Normalerweise inapparente Infektion bei hoher Durchseuchungsrate. Klinisch häufig CMV-Chorioretinitis, Pneumonie und Ulzerationen der Haut und Schleimhaut bei stark immunsupprimierten, insbesondere HIV-/AIDS-Pati-

enten. Manchmal mononukleoseähnliches Bild. Die intrauterine CMV-Infektion führt bei Neugeborenen zur Mikrozephalie, Optikusatrophy, Katarakt und intrazerebralen Verkalkungen. Häufigster Infektionserreger nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen mit Gefahr der Abstoßungsreaktion.

■ Therapie

Therapeutisch Ganciclovir i.v. oder Valganciclovir oral. Beide sind wesentlich toxischer als Aciclovir.

E. Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)

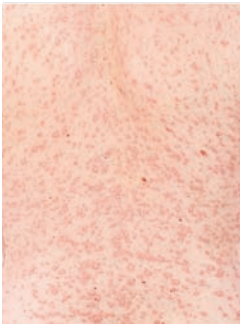
Erreger des Exanthema subitum oder des 3-Tage-Fiebers. Übertragung durch Tröpfcheninfektion mit Hauptmanifestationsalter im 1. Lebensjahr. Fast 100 % Seropositivität bis zum Ende des 2. Lebensjahrs. Nach einer Inkubationszeit von 1–2 Wochen hohes Fieber (39–40,5 °C). Nach 3–4 Tagen Entfieberung mit Beginn des Exanthems. An Brust und Armen aufschießende, bis zu 5 mm große, rote Papeln und Makulä. Begleitend Gastroenteritis, Lidödeme, Exanthem und Husten möglich. Bei Transplantierten in etwa 50 % Reaktivierung von HHV 6, das in Verbindung mit einer CMV-Infektion zu einer Abstoßungsreaktion führen kann. Nach Knochenmarktransplantation möglicher Trigger einer akuten Graft versus Host Reaction (GvHR).

F. Humanes Herpesvirus 8 (HHV 8)

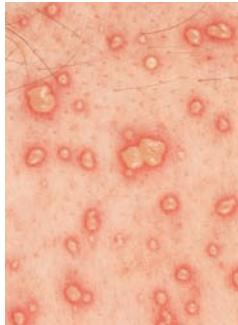
HHV 8 kann molekularbiologisch in 98 % aller Kaposi-Sarkome nachgewiesen werden. Auch Nachweis in HIV-assoziierten Lymphomen und Castleman-Tumoren.

Kaposi-Sarkome zeigen sich an der Haut als flache, spindelförmige, gerötete Knoten mit eher bräunlichem Farbton an den Beinen durch Hämosiderinablagerungen. Schleimhautbeteiligung gilt bei HIV-Assoziation als prognostisch ungünstig. Ausbreitung auf innere Organe möglich.

Humane Herpesviren



Heubner-Sternenhimmel



Verschiedene Entwicklungsstadien der Bläschen



Narben nach Varizellen an der Stirn



Thorakaler Zoster



Konfluierende Bläschen



Zoster mit Augenbeteiligung



Nekrotisierender Zoster



Hämorrhagischer Zoster mit Generalisation



Ampicillinexanthem bei Mononukleose

B. Varizella-Zoster-Virus**C. Epstein-Barr-Virus**

A. Pockenviren

■ Orthopockenviren

Die echten Pocken (*Variola vera*) wurden im Mai 1980 von der WHO für ausgerottet erklärt. Hauptsächliche Epidemiegebiete waren Indien und Teile Afrikas. Die hochinfektiöse Tröpfcheninfektion führt 2 Wochen nach Ansteckung mit *Poxvirus variolae* abrupt zu hohem Fieber bis 41 °C und schweren, grippeartigen Allgemeinsymptomen. Klinisch zeigt sich ein generalisiertes, monomorphes Exanthem. Dieses durchläuft schubweise wechselnde Effloreszenzstadien von Erythemen über Papeln, Vesikel, mehrkammerige Pusteln bis hin zu Krusten. Bereits bei Verdacht auf *Variola vera* besteht Meldepflicht. Die Mortalitätsrate beträgt 33 % und Überlebende haben charakteristisch eingezogene Narben.

Dazu verwandte Varianten der Orthopoxviren werden häufig von Katzen, Kühen oder Nagern (*Katzenpocken*, *Kuhpocken*) auf den Menschen übertragen. Schwere lebensbedrohliche Verläufe wurden bei nicht gegen Pocken geimpften Atopikern und immunsupprimierten Patienten beobachtet. An den Kontaktstellen kommt es nach 2 Wochen zu Erythem, Papulovesikeln, Pusteln und ödematösen Ulzera. Am schnellsten ist ein Erregernachweis nach Negativkontrastierung im Elektronenmikroskop möglich. Therapeutisch lokal desinfizierende Maßnahmen, da die Erkrankung ohne Begleiterkrankungen einen selbstlimitierenden Verlauf hat.

Vaccinia bezeichnet die Impfreaktion durch das Vacciniavirus (*Poxvirus officinalis*). An der Impfstelle kommt es zur schmerzhaften erythematösen Schwellung, gefolgt von einer Pustel bis zur Ulzeration mit narbiger Abheilung. Bei Atopie oder Immunsuppression Disseminierung (*Eczema vaccinatum*), auch mit Systemmanifestationen möglich.

■ Parapockenviren

Melkernknoten. An der Infektionsstelle meist an den Händen, früher bei Melkern, gegenwärtig eher bei Metzgern kommt es nach 5–7 Tagen Inkubationszeit zu halbkugeligen, schwarz lividen, teils erosiven Knoten mit erythematösem Rand. Elektronenmikroskopischer Nachweis in der Negativkontrastierung. **Therapie:** Austrocknende Desinfektion.

Ecthyma contagiosum. Häufig bei Schafzüchtern durch direkte Übertragung von *Parapoxvirus ovis*, des Orfvirus, aus nässenden Erythemen und Knoten von Schafen. Nach einer Inkubationszeit von 10 Tagen erythematöser, zentral schwarz nekrotischer Knoten mit papillomatöser Oberfläche und narbenloser Abheilung nach etwa 5 Wochen.

Molluscum contagiosum. Sehr häufig im Kindesalter bei Atopie und Immundefekterkrankungen. Auch gehäuft bei Patienten mit HIV-/AIDS-Infektion. Übertragung durch Hautkontakt und Autoinokulation. Nach einer Inkubationszeit von mehreren Wochen bis Monaten weißliche bis blassrosa, 2–10 mm große, breitbasig aufsitzende, zentral gedellte Papeln (Dellwarzen). **Therapie:** Abtragung mit der Kurette oder Exprimieren mit einer Pinzette, bei Kindern nach Oberflächenanästhesie mit Emla-Creme.

B. Picornaviren

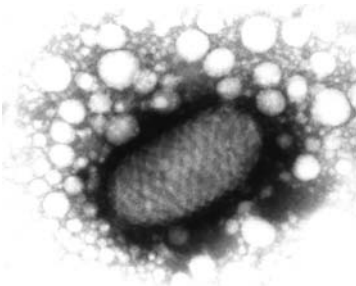
Hand-Fuß-Mund-Erkrankung. Am häufigsten durch Coxsackie-A16-Virus und Enterovirus 71, seltener durch Coxsackie A2, B2, B3. Nach 3–5 Tagen Inkubation Halsschmerzen, schmerzhafte Aphthen der Mundschleimhaut sowie palmoplantar und glutäal Bläschen mit Umgebungserythem. Symptomatische Therapie, da spontane Abheilung. Epidemien in Asien durch Enteroviren hatten eine Mortalitätsrate von 20 % aufgrund pulmonaler Hämorrhagien und ZNS-Komplikationen.

Merke Nicht mit Maul- und Klauenseuche zu verwechseln, die Menschen nur ganz selten betrifft.

Herpangina Zahorsky. Nach einer Inkubationszeit von 2–9 Tagen, vorwiegend bei Kleinkindern und Jugendlichen, meist durch Coxsackie-A-Virus. An Gaumenbögen, Uvula und Tonsillen 3–5 mm große Bläschen, später Aphthen und Ulzera. **Differenzialdiagnose:** HSV-Ersteinfection.

Coxsackie-Virus-Exantheme. Klinisch schwer abgrenzbar, ähnlich wie Röteln oder Arzneimittel-exantheme.

Andere Viren



Parapoxvirus in der Negativkontrastierung mit regelmäßiger Wollknäuelstruktur



Ecthyma contagiosum (Orf)



Mollusca contagiosa

A. Pockenviren



Hand-Fuß-Mund-Erkrankung

B. Picnaviren



C. Klassische virale Infektionskrankheiten des Kindesalters

Masern. Übertragung von Paramyxoviren (Morbilli-Virus) durch Tröpfcheninfektion bei einer Inkubationszeit von 7 Tagen. Hochansteckend im katarrhalischen Stadium mit für Viren ungewöhnlich hohem Fieber (bis 41°C), Rhinitis, Konjunktivitis, Photophobie, Husten. Typische, weißliche *Koplik-Flecken* an der bukkalen Schleimhaut, am 2.–3. Erkrankungstag mit anschließendem Exanthem. Makulöses Exanthem im Gesicht und retroaurikulär beginnend, mit Ausbreitung auf Stamm und Extremitäten und stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden. Sekundäre, bakterielle Otitis media, Masern-Krupp, Bronchopneumonie und die immunbedingte Enzephalitis sind gefürchtete Komplikationen. Vor Einführung der Impfung in Deutschland Mortalitätsrate von ca. 3 : 1000. In Entwicklungsländern oder bei Immunsuppression aber bis zu 30%. In letzter Zeit Miniepidemien durch „Impfmüdigkeit“ mancher Eltern.

Röteln. Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen. Allgemein eher mild verlaufende Viruserkrankung.

Infektion und Rötelnembryopathie (Gregg-Syndrom) treten bei 50% der Frauen auf, die ohne Antikörper mit dem RNA-Togavirus in Kontakt kommen. *Klinik:* Feinfleckiges, makulopapulöses Exanthem, erst im Gesicht schmetterlingsförmig, dann generalisiert. Lymphknotenschwellungen, v.a. am Mastoid (Theodor-Drüse). Fieber bis 38°C, grippeähnliche Symptome, Allgemeinbefinden mäßig beeinträchtigt. Im ersten Trimenon hohe Abort- und Fehlbildungsrate mit Taubheit, Herzfehler und Katarakt (Gregg-Syndrom) sowie kongenitale, thrombozytopenische Purpura. Immer Impfung möglichst in der Pubertät, spätestens vor geplanter Schwangerschaft. Bei einem Exanthem in der Schwangerschaft immer Röteln ausschließen. Bei Erwachsenen mit guter Immunitätslage kann eine Impfung zu einer Typ-III-Reaktion mit persistierender Arthritis führen. Eine Überprüfung des Immunitätsstatus vor der Schwangerschaft ist sinnvoll.

Cave Problematisch ist die Erstinfektion bis zur 20. Schwangerschaftswoche.

Erythema infectiosum. Tröpfcheninfektion mit Parvovirus B19 bei Vorschul- und Schulkindern. An Wangen und am Nasenrücken beginnend diffuses Erythem („slapped cheek“), später lachsrotes, girlandenförmiges oder retikuläres Erythem an den Innenseiten der Extre-

mitäten, im Verlauf stark wechselnd. Bei Auftreten des Exanthems besteht keine Infektionsgefahr mehr. Diaplazentare Infektion möglich; bei 10% der Feten erhöhtes Risiko einer Anämie, Myokarditis und Hydrops fetalis zwischen dem 4. und 5. Monat. Bei Erwachsenen kann die Infektion zu einer interkurrierenden Arthritis führen. Interkurrierende Anämie mit Gefahr der aplastischen Krise bei Sichelzellanämie oder Thalassämie. Symptomatische Therapie, spontane Heilung.

D. Andere virale Exantheme

Gianotti-Crosti-Syndrom. Akral an Händen, Füßen, über Beugen und an Wangen erythematöse, manchmal etwas lichenoid wirkende, nicht juckende Papeln vorwiegend bei Kindern. Das Exanthem ist eine Begleitreaktion der Haut bei viralen Infektionen. In manchen Ländern vorwiegend durch Hepatitis-B-Infektionen bedingt, in westlichen Ländern oft durch CMV, EBV oder Impfungen getriggert. Selbstlimitierender Verlauf, teils für Monate. Symptomatische Therapie.

Purpuric-Gloves-and-Socks-Syndrom. Vor allem durch Parvovirus B19, seltener durch Coxsackie-, HHV-6- oder Zytomegalieviren. Initial erythematöse, juckende Papeln, dann ödematöse, teils petechiale Erytheme akral, handschuh- und sockenartig lokalisiert, mit sehr scharfer Begrenzung zur gesunden Haut. Oft Schleimhautbefall oral mit Vesikeln, Erosionen und Aphthen. Systemisch Fieber, Lymphadenopathie, Gelenk- und Muskelbeschwerden. Symptomatische Therapie, da Spontanheilung.

Asymmetrisches periflexurales Exanthem. Das auslösende Agens des auch unilaterothorakales Exanthem genannten Krankheitsbilds ist unbekannt. Oft im 2.–3. Lebensjahr nach einem Infekt der oberen Luftwege skarlatiniforme, erythematöse Papeln periaxillär, seltener inguinal, die konfluieren und sich dann auf die Thoraxwand oder das Bein ausbreiten. Später kontralateraler Befall möglich. Ebenfalls spontane Abheilung.

Eruptive Pseudoangiomatose. An Wangen und Extremitäten hämangiomähnliche Papeln mit Prodromi wie Fieber, Diarrhö und Infektionen. In einigen Fällen Nachweis von ECHO-Viren („enteric cytopathogenic human orphan virus“).

Andere Viren



Makulöses Maserexanthem im Gesicht



Maserexanthem am Stamm



Koplik-Flecken bei Masern



Rötelnexanthem

C. Klassische virale Infektionskrankheiten des Kindesalters



Gianotti-Crosti-Syndrom



Purpuric-Gloves-and-Socks-Syndrom

D. Andere virale Exantheme

33.1 Staphylokokken, Streptokokken

■ Staphylokokken

Traubenförmig wachsende, grampositive Bakterien. Hautpathogene Bedeutung fast nur durch den koagulasepositiven *Staphylococcus* (*S.*) *aureus* im Gegensatz zu dem zur natürlichen Hautflora gehörenden *S. epidermidis*. Weltweit nimmt die Zahl von multiresistenten, insbesondere methizillinresistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) zu, die meist nosokomial erworben werden. Die Prävalenz in Deutschland liegt zwischen 10 und 20%. Die Dimension des Problems wurde verschärft durch das Auftreten von MRSA-Infektionen, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden (Community-acquired-MRSA). Einige *S. aureus*-Stämme produzieren gefährliche Toxine.

■ Streptokokken

Zahlreiche Arten grampositiver, katalasen negativer Kokken, die sich in Ketten oder Paaren lagern und unterschiedliches Lyseverhalten auf hammelbluthaltigen, festen Kulturmedien zeigen.

A. Impetigo contagiosa

Häufiger durch *S. aureus* als durch *Streptococcus* (*S.*) *pyogenes* (Gruppe A) bedingt. Meist im Gesicht, kleine rote Makulä, Bläschen, später Pusteln, die rasch zerplatzen und mit honiggelben Krusten eintrocknen. Ist die Impetigo streptokokkenbedingt, kann bei Vorhandensein des M-Oberflächenantigens eine Glomerulonephritis auftreten. Daher während 2–4 Wochen nach Therapie Kontrolle des Urinstatus. Therapeutisch oral penizillinasefeste Penizilline kombiniert mit lokalen Antiseptika. Sanierung der nasalen Kolonisation. Desinfizierende Syndets.

B. Follikulitis, Furunkel, Karbunkel

Ostiofollikulitis. *S. aureus* bedingt bei feuchtwarmem Klima follikulär gebundene Pusteln im Gesicht, am Kapillitium, an Extremitäten und in Achselhöhlen. Rezidivierende Follikulitiden sind oft bedingt durch nasale oder perianale Besiedelung und müssen langanhaltend topisch und systemisch behandelt werden.

Furunkel. Tief sitzender, druckschmerzhafter Knoten, der den ganzen Haarfollikel mit Bulbus erfasst. Narbige Abheilung.

Karbunkel. Konfluenz mehrerer Furunkel bis zur Faszie. Foudroyanter Verlauf mit Einschmelzung und Nekrosen. Schlechter Allgemeinzustand mit Fieber und Sepsisgefahr.

Therapeutisch keine mechanische Manipulation, Hoch- und Ruhiglagerung. Bei Bedarf Inzision. Systemische Antibiose mit penizillinasefesten Penizillinen oder Zephalosporinen.

Hordeolum. Meist durch *S. aureus* bedingte Follikulitis am Augenlid. Nach Fremdkörpergefühl schmerzhaftes Knötchen.

Chalazion. Von den Meibom-Drüsen ausgehende, granulomatöse, symptomlose Entzündung der Talgdrüsenfollikeln der Lider.

Paronychie. Schmerzhafte, eitrig-einschmelzende des Nagelfalzes oft durch *S. aureus* verursacht mit Nageldystrophie. Bei tiefer Paronychie Gefahr der Sehnenscheidenphlegmone mit Notwendigkeit einer sofortigen chirurgischen Intervention.

Bulla repens. Akrale, derbe Blase bei dicker Hornschicht. Topisch Antiseptika nach Stichinzision unter oraler Antibiose.

C. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)

Nach eitrig-er Konjunktivitis, Otitis oder Pharyngitis perioral, sonst intertriginös beginnendes, skarlatiniformes Exanthem mit Übergang in große, schlaflige Blasen durch exfoliative *S. aureus*-Toxine, die Desmoglein 1 spalten. Lichtmikroskopisch akantholytische Blase subkorneal in Abgrenzung zur subepidermalen Spalte bei der toxisch epidermalen Nekrolyse.

D. Erysipel

Fast immer durch *S. pyogenes*, seltener durch *S. aureus*, fraglich durch gramnegative oder anaerobe Erreger bedingte Lymphangitis. Die Eintrittspforte am Unterschenkel ist oft eine Interdigitalmykose oder Bagatelverletzung, im Gesicht Rhagaden nasolabial oder am Ohr.

■ Klinik

Asymmetrisches, flächenhaftes, ödematöses, druckschmerzhaftes, überwärmtes Erythem mit flammenförmigen Ausläufern. Begleitend Lymphangitis, Lymphadenitis und septisches Fieber über 40 °C mit Schüttelfrost möglich. Sturzsenkung und Neutrophilie im Differenzialblutbild. Besonders an den Unterschenkeln und bei Immunschwäche hämorrhagisch bläsige, selten nekrotische Verlaufsformen. Bei Gesichtserysipel Gefahr der Ausdehnung auf die Orbita und den Sinus sagittalis mit Sinusthrombose. Bei rezidivierenden Erysipelen Abschwächung der akuten Entzündung und persistierendes Lymphödem durch chronische Schädigung der Lymphgefäße.

Staphylokokken, Streptokokken

Periorale Impetigo durch *S. aureus* bei Kindern

Staphylopyoderma der Axilla

A. Impetigo contagiosa

Ostiofollikulitis



Furunkel



Karbunkel

B. Follikulitis, Furunkel, Karbunkel**C. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)**

Erysipel des Vorfußes mit interdigitaler Eintrittspforte und Lymphangitiden

D. Erysipel

33.1 Staphylokokken, Streptokokken

■ Therapie

Aufgrund fehlender Resistenzentwicklung ist Benzylpenicillin i.v. Mittel der Wahl über 10–14 Tage bei Erstinfektion und über 21 Tage beim Rezidiv. Bei Penicillinallergie wird Clindamycin empfohlen. Rezidivprophylaxe mit Phenoxymethylpenicillin 1 g/d oral oder i.m. Gabe von Depotpenicillin G (Benzathinpenicillin G) 2,4 Mega alle 3–4 Wochen über Jahre.

E. Sonderformen des Erysipels

Phlegmone. Ausdehnung der Lymphangitis auf das subkutane Fettgewebe mit schwerem Krankheitsgefühl und hohem Fieber. Klinisch livides Erythem mit teigigem, pseudoatrophischem Ödem, verursacht durch *S. pyogenes* und *S. aureus*. Nekrotischer Zerfall von Bindegewebe und Muskulatur. Therapie wie bei Faszitis (s.u.).

Nekrotisierende Faszitis. Besonders bei Abwehrschwäche kompliziert durch Anaerobier und Mischinfektionen. Klinisch flächenhaftes, überwärmtes, bretthart Erythem mit nekrotischer Zerstörung von Subkutis, Faszien und mit hoher Letalität.

Therapie. Lebensrettend ist eine Kombination von Penicillin und Clindamycin. Frühzeitig ausgedehntes chirurgisches Débridement.

F. Andere Erkrankungen

Ekthyma. Zumeist durch Streptokokken bedingte impetigoähnliche Läsionen bei mangelnder Hygiene und feuchtheißem Klima, die sich zu nekrotischen Ulzera mit bräunlicher, haftender Kruste ausweiten. Die spontane Heilung ist selten. Oft an Unterschenkeln.

Streptogene perianale Dermatitis. Perianal manchmal auch perivaginal scharf begrenztes Erythem bei Kindern im 3. und 4. Lebensjahr mit starkem Juckreiz, auch Schmerzen, insbesondere während der Defäkation. Oral Penicillin oder Makrolide über 2 Wochen.

Osler-Knötchen. Bei subakuter Endokarditis durch *Streptococcus (S.) viridans*, aber auch Staphylokokken als akral lokalisierte, multiple, kleine, hämorrhagische Knötchen. Auch an Armen und Beinen in gruppierter Anordnung. Sind die Effloreszenzen eher flach hämorrhagisch, bezeichnet man sie als *Janeway-Makulä.*

G. Toxische Schocksyndrome

Infolge eines Erysipels, einer nekrotisierenden Faszitis durch *S.-pyogenes*-Toxine bedingtes Exanthem.

■ Klinik

Schocksymptomatik mit hohem Fieber, Erbrechen, Diarrhö. Komplizierend führen eine Myositis, Pneumonie, Meningitis zur Mortalität von bis zu 20%. Das mit *S. aureus* assoziierte toxische Schocksyndrom ist durch Wundinfektionen oder zu lange belassene Tampons verursacht.

■ Therapie

Hochdosiert Penicillin G in Kombination mit Clindamycin.

H. Scharlach

Infektion mit Streptokokken der Gruppe A, die ein erythrogenes Toxin bilden. Die Assoziation mit Angina ist nicht obligat.

■ Klinik

Nach einer kurzen Inkubationszeit von 2–5 Tagen Auftreten von Fieber, Kopfschmerzen und einer Pharyngotonsillitis mit fleckigem Enanthem am Gaumen. Charakteristischerweise belegte Zunge mit roten, geschwollenen Papillen (Himbeer- oder Scharlachzunge) nach Abschilferung und zervikaler Lymphadenopathie. Gleichmäßiges Gesichtserythem mit perioraler Aussparung (Facies scarlatinosa) und feinpapulöses, follikulär gebundenes, beugenbetontes Exanthem. Positiver Rumpel-Leede-Test, da abnorme Zerreißlichkeit der Kapillaren. Nach Abblenden des Exanthems typische Abschilferung mit groblamellöser Desquamation, besonders an den Fingerbeeren und Zehenspitzen. Seltene Komplikationen sind Pneumonie, Meningitis, Glomerulonephritis und rheumatisches Fieber. Da 3 Antigenvarianten des erythrogenen Toxins existieren, sind Mehrfacherkrankungen möglich.

■ Therapie

Penicillin oral für 10 Tage. In der Folge Urinstatus zum Nephritisausschluss sowie EKG zum Myokarditisausschluss.

Staphylokokken, Streptokokken



Hämorrhagisch bullöses
Erysipel bei Leberzirrhose

D. Erysipel

Gesichtserysipel



Phlegmone

E. Sonderformen des Erysipels

Osler-Knötchen und Janeway-Makulä

F. Andere Erkrankungen

Ekthymata



Himbeerzunge
H. Scharlach



Akrales Exanthem

33.2 Korynebakterien und andere grampositive Bakterien

A. Korynebakterien

Korynebakterien sind grampositive Stäbchen der residenten Hautflora. Bei starker Vermehrung durch Schwitzen, Übergewicht und Hygienemangel kann es zu Infektionen kommen.

■ Erythrasma

In den Intertrigines, bei Frauen auch an den Labia majora meist asymptomatisch kleine, rotbraune, glatte Makulä. Die korallenrote Fluoreszenz bakterieller Porphyrine von *Corynebacterium* (*C.*) *minutissimum* im UVA-Bereich des Wood-Lichts ist diagnostisch relevant.

Therapie. Hohe Rezidivquote. Gute Wirksamkeit topischer Antimykotika mit antibiotischem Effekt. Systemisch Erythromycin 250 mg täglich über 1 Woche.

■ Trichobacteriosis palmellina

Weißgelbliche bis rötliche Auflagerungen von *C. tenuis* um die Haare der Achselhöhlen mit ranzig, säuerlichem Geruch (*Bromhidrosis*) durch bakterielle Zersetzung von Testosteron und Lipiden.

■ Keratoma sulcatum

Flache Grübchen in der Hornschicht der Plantae durch Korynebakterien und *Dermatophilus congolensis* bei Hyperhidrosis, okklusivem Schuhwerk und feuchtwarmer Umgebung. Brennende Schmerzen bei Dauerbelastung.

Therapie. Topisch antiseptisch und Beseitigung des feuchten Milieus.

B. Andere grampositive Bakterien

■ Erysipeloid (Schweinerotlauf)

Übertragung von *Erysipelothrix rhusiopathiae* durch Schweine, Salzwasserfische, Schalentiere oder Geflügel und nach Kontakt mit Tierprodukten, wie Knochen und Häuten. Typische Infektion der Sommermonate bei Fischern, Schlachtern und Hausfrauen. Nach einer Inkubationszeit von 3–7 Tagen schmerzhafte, erythematöse, scharf bogig begrenzte Makula an der Stelle der Hautverletzung. Oft entwickelt sich eine regionale Lymphknotenschwellung.

Therapie. Meist spontane Abheilung nach 2–3 Wochen. Seltene Komplikationen sind Endokarditis und Sepsis. Therapie insbesondere bei Persistenz, Penicillin oral 3 Mio I.E./d für 6 Tage gegeben. Impfung möglich.

■ Meningokokkeninfektion

Gehäuft im Winter und Frühling, meist subklinisch verlaufende Infektion durch *Neisseria meningitidis* im Nasen-Rachen-Raum. Etwa 5 % der Bevölkerung sind asymptomatische Träger. Endotoxinbedingt kommt es zur generalisierten Gefäßschädigung bis zur disseminierten, intravaskulären Koagulopathie (DIC) mit feinsten Gefäßthromben. Purpura größer als 1 cm, Blasen und Ulzeration weisen auf ein beginnendes *Waterhouse-Friderichsen-Syndrom* hin, das insbesondere bei splenektomierten Patienten möglich ist. Bei chronischen Verlaufsformen ergibt sich das Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis.

Therapie. Unbehandelt liegt die Mortalität bei 80%. Die Therapie richtet sich intensivmedizinisch nach der CDIC. Kombiniert mit Penicillin G i. v. hochdosiert. Zur Expositionsprophylaxe wird Rifampicin empfohlen. Impfpflicht bei splenektomierten Patienten.

■ Aktinomykose

Weltweit auftretende Infektionskrankheit durch *Actinomyces israelii*, ein grampositives, anaerobes bis mikroaerophiles Bakterium, das zur Standortflora im Mund-Rachen-Raum gehört. Bei Eindringen in das Bindegewebe häufig Mischinfektion mit *Actinobacillus actinomycetemcomitans* oder anderen Bakterien da *Actinomyces israelii* allein nicht pathogen ist. Verletzungen begünstigen die anaerobe Infektion. Je nach Lokalisation werden unterschieden:

- **Zervikofaziale Aktinomykose** mit derben, entzündlichen Knoten, die in brettharte, entzündliche überwärmte Infiltrationen mit Fisteln übergehen. Im Sekret gelbe, stecknadelkopfgroße Körnchen, die Actinomycesdrusen.
- **Abdominale und thorakale Aktinomykose** treten postoperativ auf.

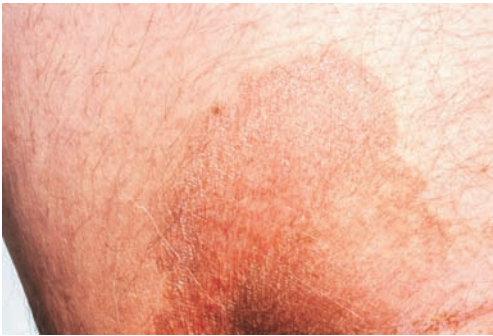
Therapie. Tumorexzision in Kombination mit Penicillin G.

■ Nokardiose

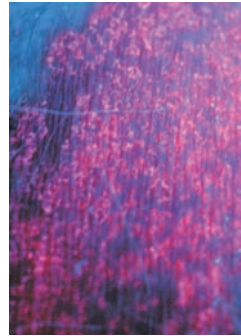
Nach Inokulation von *Nocardia spp.*, der weltweit im Erdreich vorkommt, überwiegend bei Immunsupprimierten, wie AIDS-Patienten, sporotrichoid angeordnete Hautknoten. Am häufigsten ist die Lungennokardiose.

Therapie. Sulfonamide über Monate mit chirurgischem Débridement.

Korynebakterien und andere grampositive Bakterien



Erythrasma inguinale



Ziegelrote Fluoreszenz im Wood-Licht



Trichobacteriosis palmellina



Keratoma sulcatum

A. Korynebakterien



Erysipeloid



Erysipeloid

B. Andere grampositive Bakterien

33.3 Gramnegative Bakterien und Bissverletzungen

A. Gramnegative Follikulitis

Rezidivierend Pusteln perinasal und perioral auf seborrhoischer Haut oft nach lang dauernder antibiotischer Aknetherapie. Chronisch rezidivierender Verlauf über Jahre.

Therapie. Isotretinoin mit antibiogrammentierter Antibiose sowie topisch Benzoylperoxid und desinfizierende Maßnahmen.

B. Whirlpool-Dermatitis

Erhöhte Wassertemperatur führt zur Anreicherung von *Pseudomonas aeruginosa* und induziert juckende Makulä, Papeln, Pusteln und Bläschen. Manchmal Fieber, Übelkeit, Erbrechen mit schmerzhaftem Erythem und Schwellung der Brustdrüse und axillären Lymphknoten. Selbstlimitierender Verlauf über 1 Woche.

C. Gramnegativer Fußinfekt

Häufig bei Personen mit okklusivem Schuhwerk, Arbeiten in feuchtem Milieu und Hyperhidrosis. Es kommt anfangs intertriginös zu Erythem, nässenden Erosionen und mazerierten Schuppen mit süßlichem Geruch durch Mischinfektion mit gramnegativen Keimen. Prädisponierend sind Dermatophytosen. Bei subungualer Infektion mit *P. aeruginosa* Onycholysis mit grüner Pigmentierung.

Therapie. Austrocknende, antiseptische Maßnahmen, zusätzlich systemische Therapie, um die intradermale Ausbreitung zu hemmen.

D. Katzenkratzkrankheit

Weltweit vorkommende Erkrankung durch *Bartonella henselae* oder *Afipia felis* bei Kindern, Jugendlichen und Immunsupprimierten. 10 Tage nach einer Kratzverletzung Lymphadenopathie im Abflussgebiet mit Fieber und Müdigkeit. Häufigste Ursache benigner Lymphadenopathien in dieser Altersstufe. Oft Spontanabheilung bei normalem Immunstatus. An der Haut können sich skarlatiniforme, morbilliforme und makulopapulöse Exantheme entwickeln. Bei immunsupprimierten Patienten verursacht *Bartonella henselae* die bazilläre Angiomatose mit hepatischer Peliosis.

Therapie. Erythromycin oder Ciprofloxazin.

E. Yersiniose

Diarrhö bis kolikartigen Bauchschmerzen durch *Yersinia enterocolitica*, die bei Assoziation mit HLA-Typ B27 zu einer reaktiven Arthritis führen. Weiter kann sich ein Erythema nodosum oder ein Sweet-Syndrom entwickeln.

Therapie. Im Regelfall nicht notwendig. Bei septischer Generalisation Tetrazykline, Zephalosporine oder Gyrasehemmer über 2 Wochen.

F. Clostridieninfektionen

Clostridiensporen finden sich im Erdboden und im Wasser. Clostridien sind anaerobe, gramnegative Toxinbildner.

Gasbrand-Wundinfektion mit *Clostridium perfringens* führt zu heftigen Schmerzen, Ödem sowie Knistern des betroffenen Hautareals bei mechanischem Eindrücken durch die Gasbildung. Therapie der Wahl ist Penicillin. Unbehandelt kommt es innerhalb von Stunden zu einer lebensbedrohenden Myonekrose.

Eine iatrogene pseudomembranöse Kolitis mit *Clostridium difficile* kann unter einer Clindamycintherapie auftreten und ist durch starke Diarrhöen gekennzeichnet.

Therapie. Bei leichteren Verlaufsformen wird Metronidazol eingesetzt, während Vancomycin schweren Infektionen vorbehalten bleibt.

G. Bissverletzungen

Während Hundebisse klinisch auffälliger erscheinen, sind Katzenbisse aufgrund der Tiefe der Wunde gefährlicher und beinhalten ein deutlich höheres Risiko der Wundinfektion. Menschenbisse sind wegen der Quetschverletzung noch gefährlicher und mit höheren Infektionsraten behaftet als Tierbisse. Häufige Infektionserreger sind Streptokokken, Staphylokokken, *Eikenella corrodens* und *Haemophilus spec.*, die gelegentlich zu metastatisch fortgeleiteten Osteomyelitiden führen.

Therapie. Immer sind Tetanusprophylaxe und antibiotische Therapie gegen grampositive und negative Erreger erforderlich.

Gramnegative Bakterien und Bissverletzungen



A. Gramnegative Follikulitis



C. Gramnegativer Fußinfekt



Bazilläre Angiomatose bei Immunsuppression

D. Katzenkratzkrankheit



Pannikulitis bei Yersiniose

E. Yersiniose

33.4 Borreliose und andere Spirochätosen

A. Lyme-Borreliose

■ Epidemiologie und Ätiopathogenese

Der *Borrelia*(*B.*)-*burgdorferi-sensu-lato*-Komplex umfasst bisher 4 humanpathogene Arten:

- *B. burgdorferi sensu stricto*,
- *B. afzelii*,
- *B. garinii*,
- *B. spielmanii*.

Das schraubenförmige, bewegliche Bakterium wird in Europa durch die Schildzecke *Ixodes ricinus* übertragen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 50 000/Jahr geschätzt. Auch die nur bis wenige Millimeter großen Nymphen und Larven können die Erkrankung, wenn die Saugzeit mehrere Stunden übersteigt, übertragen. Etwa 5–35% der Zecken in Deutschland sind mit Borrelien befallen. Nach einem Zeckenstich ist einschließlich der klinisch inapparenten Fälle bei 1,5–6% der Betroffenen mit einer Infektion und bei 0,3–1,4% mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen.

■ Klinik

Sehr variabel, abhängig von der übertragenen Spezies und der Wirtsimmunreaktion.

Im Frühstadium entwickelt sich nach etwa 10 Tagen um die Einstichstelle ein zentral ablassendes, randwärts fortschreitendes *Erythema migrans*. Seltene, disseminierte Verlaufsförmungen zeigen häufiger grippeartige Allgemeinsymptome bis zur ZNS-Symptomatik. *Borrelienspezifische Lymphozytome* finden sich in allen Stadien, meist solitär an Ohr läppchen, Mamillen oder am Genitale.

Die klassische Spätmanifestation Monate bis Jahre nach dem Stichereignis führt als *Acrodermatitis chronica atrophicans* über ein entzündlich-ödematöses Stadium mit polsterartigen, lividen Ödemen zur Atrophie mit dünner, haarloser und zigarettenpapierartiger, fältelbarer Haut, insbesondere über den distalen Gelenken und Streckseiten. Fraglich sind die anetodermieähnlichen und sklerodermiformen Formen. In Gelenknähe, oft über den Ellenbogen und Kniescheiben, können sich *fibri-noide Knoten* entwickeln.

■ Histopathologie

Histopathologisch sind neben der Atrophie und dem Verlust von Haaren und Schweißdrüsen zahlreiche Plasmazellen wie bei allen Spirochätosen auffällig. Neurologische Symptome mit Parästhesien, Lähmungen und Arthralgien sind möglich.

■ Diagnostik

Ein kultureller Erregernachweis ist möglich, aber aufwendig. Der DNA-Nachweis aus der Haut mittels PCR ist sehr zuverlässig und in der Frühphase sensitiv. Der Antikörpernachweis mittels ELISA und Immunoblot ist die diagnostische Methode der Wahl, aber nur beschränkt aussagekräftig bezüglich der Frage, ob eine Seronarbe oder eine Therapieindikation vorliegt. Das klinische Bild bestimmt das Therapiebedürfnis. Kontrollserologien nach erfolgreicher Therapie sind unsinnig.

■ Therapie und Prävention

Frühinfektionen sollten 2–3 Wochen, Spätmanifestationen 3–4 Wochen behandelt werden. Therapie der Wahl bei *Erythema migrans* sind Doxzyzyklin 2-mal 100 mg/d; bei Kindern < 8 Jahren oder Schwangeren Amoxicillin 4-mal 500 mg/d oder Cefuroxim 2-mal 500 mg/d.

Bei disseminierten Manifestationen und im Spätstadium mit neurologischer Symptomatik ist eine i. v. Therapie mit Penizillin G oder den Zephalosporinen der 3. Generation, Ceftriaxon oder Cefotaxim erforderlich. Ohne neurologische Erkrankung ist Doxzyzyklin oral über 30 Tage ausreichend.

Die frühzeitige Entfernung der Zecken ist eine gute Infektionsprophylaxe. Die präventive Einnahme von Antibiotika wird nicht empfohlen. Eine Impfung steht in Europa nicht zur Verfügung.

B. Andere Spirochätosen

■ Leptospirose

Übertragung durch mit *Leptospira interrogans* kontaminiertes Wasser. Nach 1–2 Wochen Fieber, Schüttelfrost mit Masern oder scharlachartige Exantheme und hämolytische Purpura. Morbus Weil als Maximalvariante mit akutem Nierenversagen und Ikterus.

■ Rückfallfieber

Exantheme mit fleckförmigen Haut- und Schleimhautblutungen durch *B. recurrentis*, die von Kleiderläusen übertragen wird. Hepatosplenomegalie mit Ikterus, Magen-Darm-Blutungen, Arthritis, Myositis sowie Myokarditis.

Borreliosen und andere Spirochätosen



Erythema migrans



Urtikarielles Erythema migrans



Lymphozytom

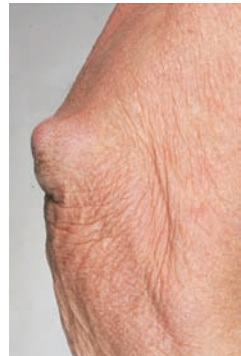


Acrodermatitis chronica atrophicans



Acrodermatitis chronica atrophicans

A. Lyme-Borreliose



Fibrinoider Knoten am Ellbogen

33.5 Myobakteriosen

Nach Schätzungen der WHO erkranken weltweit jährlich 8–9 Mio Menschen neu an Tuberkulose. Etwa 2 Mio sterben an den Folgen der Erkrankung, insbesondere in afrikanischen Ländern, in denen die Koinfektion mit HIV der Ausbreitung der Tuberkulose Vorschub leistet. Die wichtigsten Erreger sind *Mycobacterium (M.) tuberculosis* und *bovis*. In Deutschland gab es 2005 6045 Tuberkulosefälle, was einer Inzidenz von 7,3/100 000 entspricht. Migrationsbedingt ist die Inzidenz bei osteuropäischen Staatsbürgern 5-mal höher. In den USA und Ländern mit Monotherapie entstehen bedrohliche multiresistente Stämme. Die Hauttuberkulose ist selten. Abhängig vom Immunstatus kommt es zu unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen einer granulomatösen Entzündung.

A. Hauttuberkulose bei Anergie

■ Tuberkulöser Primärkomplex

Ohne vorherigen Kontakt mit *M. tuberculosis*. Hochkontagiös, selten an der Haut, vorwiegend in der Lunge oder im Darm. Nach einer Inkubationszeit von 3–4 Wochen ulzerös zerfallende Papel mit einschmelzender, ulzerierender Lymphadenopathie. Die spontane Abheilung erfolgt oft narbig, der Übergang in eine sekundäre Hauttuberkulose ist möglich.

B. Hauttuberkulose bei Normergie

Sekundärmanifestation nach tuberkulösem Primärkomplex möglich (historisch: postprimäre Tuberkulose). Sie ist erregearm und deshalb wenig kontagiös bei positivem Tuberkulintest. Nach Organtuberkulosen fahnden.

■ Lupus vulgaris

Häufigste Hauttuberkulose, oft nach anderer Organerkrankung durch exogene Inokulation. Übertragung aber auch hämatogen oder lymphogen möglich. Aus einer 2–3 mm großen, braunroten Papel entwickelt sich über Jahre eine langsam wachsende, erythematös bräunliche, psoriasiforme Plaque mit teils tiefgreifend destruierendem Gewebezefall. Neben den Mutilationen ist das Lupuskarzinom gefürchtet, das v. a. in straffen, sklerotischen Lupusnarben entsteht.

Erregernachweis durch Kultur und ergänzend durch PCR. Histologisch tuberkuloide Granulome, selten Nachweis säurefester Stäbchen.

■ Tuberculosis cutis verrucosa

Sonderform mit scharf begrenzten, erythematös bräunlichen Plaques und sehr verruköser Oberfläche. Bei *M.-bovis*-Infektion Tendenz zu chronischem Verlauf.

■ Tuberkulide

Disseminiert und symmetrisch auftretende Papeln als Reaktion auf innerlichen Herd mit heftiger Immunantwort auf streuende Bakterien bei stark positivem Tuberkulintest. Kein Nachweis vermehrungsfähiger Erreger, aber von Mykobakterien-DNA mittels PCR.

Sonderformen:

- *Papulonekrotisches Tuberkulid* mit chronisch rezidivierenden, nekrotisierenden und varioliformnarbig abheilenden Papeln.
- *Das Erythema induratum Bazin* ist eine kutan-subkutane, noduläre Vaskulitis mit teils ulzerierenden Knoten in symmetrischer Ausprägung an den Waden, meist bei Frauen.

Therapie. Hauttuberkulose und Tuberkulide werden wie eine Organtuberkulose behandelt mit Isoniazid, Rifampicin für mindestens 6 Monate und zusätzlich Ethambutol, Pyrazinamid in den ersten beiden Monaten. Bei Therapieversagen an Resistenz denken. Kleine Lupuspusher können vor Therapiebeginn im Gesunden exzidiert werden. Eine Monotherapie ist wegen der Gefahr einer Resistenzentwicklung in Europa obsolet.

C. Lepra

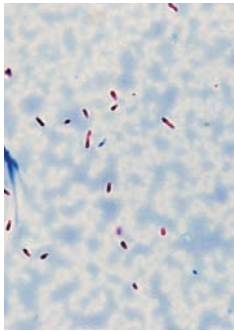
Deutlicher Rückgang der Inzidenz in den letzten 15 Jahren, eine vollständige Elimination ist aufgrund des beträchtlichen Erregersreservoirs in Tieren unwahrscheinlich. Aufgrund klinischer, bakteriologischer, histologischer und immunologischer Befunde wird die durch *M. leprae* verursachte Lepra in 2 gegensätzliche Typen, die erregerreiche, lepromatöse Lepra und die erregearme tuberkuloide Lepra, eingeteilt. Daneben werden instabile Zwischenformen (Borderlineformen) und eine Initialform als Lepra indeterminata definiert.

■ Indeterminierte Lepra

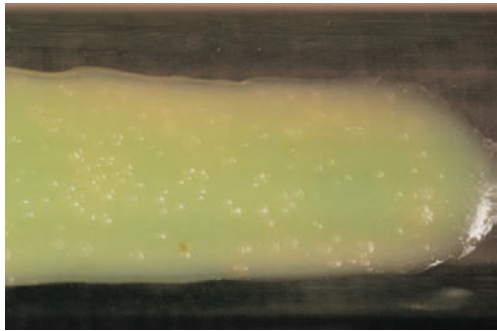
Klinisch auf Haut und Nerven beschränkt mit bakteriologisch wenigen bis kaum nachweisbaren Leprabakterien. Histologisch uncharakteristische Entzündungsreaktionen und immunologisch meist schwach positiver bis negativer Lepromintest.

Mykobakteriosen

Lupus vulgaris



Säurefeste Stäbchen



Wachstum von Mykobakterien auf Löwenstein-Jensen-Agar

B. Hauttuberkulose bei Normergie

Tuberkuloide Lepra

**C. Lepra**

33.5 Myobakteriosen

Klinisch asymmetrisch verteilte hypo- oder hyperpigmentierte Makulä mit Anästhesie und Anhidrosis. Lepromatöse Polyneuritis mit Verdickung erkrankter Nerven mit Paralyse und trophischen Störungen. Die Lepra indeterminata kann Monate oder Jahre bestehen und spontan abheilen.

■ Lepromatöse Lepra (LL)

Infektiöse Verlaufsform der Lepra mit T_{H2} -assoziierter, schlechter Erregerkontrolle und ernster Prognose ohne Neigung zur Selbstheilung. Symmetrische Makulä, teils stark elevierte, erythematöse Plaques und bräunlich rote Knoten (Leprome). Flächige Infiltrationen der Wangen, Leprome und Keratokonjunktivitis machen die Facies leonina aus. Die Vergrößerung der Ohr läppchen ist fast pathognomonisch. Chronischer Schnupfen und Epistaxis bis zur Penetration und Destruktion des Nasenseptums. Multiple Organbeteiligungen (Auge, Lymphknoten, Leber, Milz). Histologisch Granulome aus erregerreichen Monozyten/Makrophagen (Schaumzellen).

■ Tuberkuloide Lepra (TL)

Sie ist nicht kontagiös, langsam verlaufend, ohne systemische Beteiligung, mit Neigung zu spontaner Regression bei starker T_{H1} -assoziierter Erregerkontrolle. Bei positiver Leprominreaktion bakterienarme tuberkuloide Entzündung der Haut und Nerven mit scharf begrenzten, erythematösen Papeln mit atrophischen Depigmentierungen abheilend.

Aufgrund der T-Zell-vermittelten Zerstörung der infizierten Nerven Verlust der Temperaturempfindung, später der Berührung- und Schmerzempfindung und Anhidrosis. Strangartige, klinisch gut palpable Verdickung der peripheren Nerven mit Paresen sowie Muskelatrophien. Histologisch epitheloidzellige Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen. Aufgrund der Sensibilitätsstörung oft schwerere Mutilationen.

■ Borderline-Lepra (BB)

Sie steht zwischen den beiden polaren Ausprägungen als instabiles Zwischenstadium. Unbehandelt meist Übergang in LL, nach Therapie Übergang in TL. Klinisch sowohl Elemente der LL als auch der TL.

■ Leprareaktionen

Oft im Anschluss an Lepromintestung oder bei Therapiebeginn akute Verstärkung der Immun-

antwort (*Typ-1-Reaktion*) bei dimorpher Lepra mit Anschwellen der Läsionen und Gefahr einer erheblichen Nervenschädigung. *Typ-2-Reaktion* ist die während der medikamentösen Behandlung von LL, BL und BB auftretende, kutan-subkutane, schmerzhafte erythematöse Knotenbildung, Erythema nodosum leprosum genannt. *Typ-3-Reaktion* ist eine nekrotische Vaskulitis (Lucio-Phänomen).

■ Diagnostik

Basisdiagnostik ist der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen von Nasenabstrichen oder an Ausstrichpräparaten aus angeätzten Hautläsionen nach Ziehl-Neelsen-Färbung. PCR-Nachweis aus Biopsaten. Serologisch Antikörnernachweis gegen den Zellwandbestandteil phenolisches Glykolipid I.

■ Therapie

Bei Erregerreichtum kombiniert Dapson, Rifampicin sowie Clofazimin mindestens 2 Jahre. Bei erregerarmen Formen, insbesondere bei TL, Dapson und Rifampicin für 6 Monate. Bei Leprareaktionen Thalidomid in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden.

D. Atypische Mykobakterien

Ubiquitäre Mykobakterienarten, die gelegentlich beim Immunkompetenten lokalisierte, teils sporotrichoide, bei Immunsuppression disseminierte Infektionen verursachen können.

■ Schwimmbadgranulom

Prototypische Erkrankung durch *M. marinum* in Aquarien, aber auch Außenschwimmbädern vorkommend. Nach Bagatellverletzungen innerhalb von 2–4 Wochen Auftreten einer entzündlichen Papel am Arm. Im Verlauf lymphogene Ausbreitung mit sporotrichoiden Knoten, die histologisch tuberkuloide Granulome zeigen. Anzüchtung aus biotisch entnommenem Gewebe möglich.

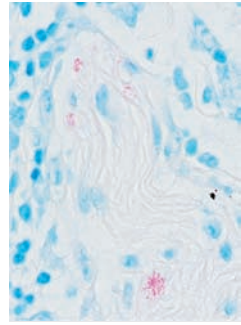
Therapie. Empfohlene Medikamente sind Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Minozyklin, Clarithromycin oder Ciprofloxacin über mindestens 6 Wochen.

M. chelonae ist oft als Verunreinigung des Leitungswassers zu finden und kann zu postoperativen und anderen nosokomialen Infektionen führen. Gefährdung bei Immunsuppression, HIV und AIDS.

Mykobakteriosen



Subkutane Knoten bei Borderline-lepromatöser Lepra



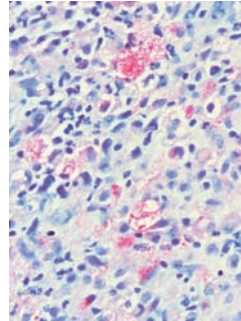
In der Fite-Faraco-Färbung zahlreiche Mykobakterien innerhalb der Histiozyten

C. Lepra

Disseminierte Mycobacterium-chelonae-Infektion



Eitriger Knoten bei Mycobacterium-chelonae-Infektion



Intrazelluläre Stäbchen in der BCG-Färbung



Aquariengranulome durch Mycobacterium marinum

**D. Atypische Mykobakterien**

34.1 Dermatophytosen

Sehr häufig, da ab dem 50. Lebensjahr jeder 2. Mensch in Deutschland an einer Dermatophytose (Tinea) leidet. Durch die Angabe des Infektionsorts wird die Tinea näher bezeichnet. Bei Kopfbefall spricht man z. B. von Tinea capitis.

Typisch für eine Tinea der freien Haut sind randbetonte, schuppernde Erytheme mit Papeln und Pusteln. Das Reservoir von Dermatophyten kann der Mensch (antrophil), das Tier (zoophil) oder der Erdboden (geophil) sein. Die Erreger gehören den Gattungen Trichophyton, Microsporum oder Epidermophyton an.

A. Tinea capitis

■ Pathogenese

Unter der Vielzahl der Dermatophyten ist *Microsporum (M.) canis* mit 80–90% am häufigsten in Deutschland. Selten *Trichophyton (T.) soudanense*, *tonsurans* und *verrucosum*.

■ Klinik

Meist bei Kindern scheibenförmige Alopezie mit krustig belegten, schuppenden Erythemen und Pusteln. Bei der tiefen Trichophytie stärkere, tumorartige Entzündung (phlegmasische Form) mit zahlreichen Pusteln, Lymphknotenschwellungen und Gefahr der bleibenden Alopezie (Pseudopelade). Die aphlegmasische Form zeigt nur eine geringe Entzündung mit pityriasiformer Schuppung. Sie wird auch als Mikrosporie bezeichnet und ist hochkontagiös. Im Wood-Licht kann sich bei *M. canis* eine grüne Fluoreszenz finden. Wichtig ist der Pilznachweis aus den leicht epilierbaren Haaren, aus Schuppen oder Pusteln.

■ Therapie

Eine mehrmonatige Systemtherapie in Kombination mit einer lokalen Behandlung ist für eine Abheilung erforderlich. Aufgrund der starken Kontagiosität sollte dies unbedingt angestrebt werden, bis nativ und kulturell kein Pilznachweis gelingt. Eine kulturelle Sicherung der Diagnose ist notwendig. Bei Kindern unbeschränkt zugelassen ist nur das Altmedikament Griseofulvin. Laut aktueller Studienlage und wegen der besseren Verträglichkeit sollte aber im Rahmen eines Heilversuchs die Therapie mit einem modernen Antimykotikum, z. B. Terbinafin oder Itraconazol, erfolgen. Örtlich wird mit antimykotischen Cremes und Shampoos behandelt. Nie vergessen, nach der Infek-

tionsquelle, wie z. B. Haustiere, zu suchen und diese zu behandeln.

B. Tinea barbae

Infektion der Bartregion, die häufig bei Landwirten nach Kontakt mit infizierten Großtieren auftritt. Klinisch finden sich anfangs schuppige, erythematöse Makulä mit Follikulitiden, die sich zu einschmelzenden furunkuloiden Knoten entwickeln. Durch Einschmelzung entstehende, unterminierte, konfluierende Abszesse großer Bartbereiche sind die schwerste Form der Tinea barbae. Die bestaubt aussehenden Barthaare stecken lose wie Dochte in den Follikelöffnungen und lassen sich schmerzlos epilieren. Lymphknotenschwellung und Allgemeinerscheinungen kommen vor. Häufig Nachweis von *T. verrucosum*. Diagnostisch ist der Pilznachweis nativ und kulturell aus Schuppen, Pustelinhalt oder am epiliierten Haar essenziell, um bakterielle Follikulitiden abzugrenzen.

■ Therapie

Eine systemische Therapie über Monate ist erforderlich.

C. Tinea pedis und manus

■ Pathogenese

Häufige Erreger sind *T. rubrum* oder *T. interdigitale*, selten auch *Epidermophyton floccosum*. Als Risikofaktoren für die Tinea pedis gelten Diabetes mellitus, Fußfehlstellung, CVI, Immunsuppression und insbesondere bei jüngeren Patienten sportliche Betätigung. Begünstigend ist das feucht-warme Klima im Schuh und insbesondere bei Sportlern wiederholte Traumata. Die Pilze sind ubiquitär vorhanden und in Schuhen auf Teppichen und Badematten monatelang virulent.

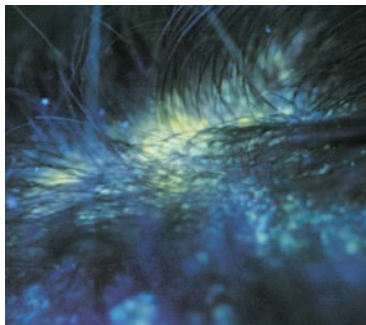
■ Klinik

Auffällig ist häufig die Einseitigkeit oder Asymmetrie der Erkrankung. Der squamös-hyperkeratotische Typ zeigt schuppige Keratosen die scharf begrenzt und meist asymmetrisch verteilt sind. Beim *dysidrosiformer Typ* finden sich getrübe Bläschen, manchmal auf Erythemen, mit Juckreiz. Zusammen mit dem *intertriginösen Typ*, mit grau weißlicher Mazeration im $\frac{3}{4}$ Zehenzwischenraum ist die Tinea pedum die häufigste Dermatophytose überhaupt. Durch die Ablösung der Haut kommt es zu nässenden Mazerationen, die als Eintrittspforte

Dermatophyten



Erythematöser Tumor mit Pusteln und Alopezie



Gelbgrünliche Fluoreszenz im Wood-Licht durch *Microsporum canis*



Tinea capitis mit Lymphadenopathie

A. Tinea capitis



B. Tinea barbae



Squamös-hyperkeratotischer Typ

C. Tinea pedis und manus



Dyshidrosiformer Typ



Intertriginöser Typ

34.1 Dermatophytosen

von Streptokokken beim Erysipel und beim gramnegativen Fußinfekt Bedeutung haben. Bei allen Formen ist die Miterkrankung des Nagels häufig.

■ Therapie

Wichtig ist die Prophylaxe mit peinlicher Fußhygiene und sorgfältigem Abtrocknen der Zehenzwischenräume. Bei Befall der Hand- oder Fußflächen ist primär eine topische Therapie angezeigt. Erst nach Therapieversagen einer lokalen Behandlung wird eine Systemtherapie empfohlen. Zur Rezidivprophylaxe ist nach Absetzen der oralen Therapie eine intermittierende Prophylaxe mit antimykotischen Cremes sinnvoll.

D. Tinea corporis/faciei

Häufiger bei Kindern und Jugendlichen, meist durch *M. canis* nach Kontakt mit Katzen. Klinisch kommt es zu scharf begrenzten, sich randwärts ausbreitenden, zentral abheilenden, bogigen, feinlamellär schuppenden Erythemen, randständigen Papeln oder Plaques mit Pusteln. Starke Kontagiosität und nicht selten Juckreiz. Bei stärkerer Entzündung auch bläsige Verlaufsformen. Unter Immunsuppression oder bei konsumierenden Erkrankungen werden auch disseminierte und granulomatöse Verlaufsformen mit tiefen Knoten beobachtet.

■ Therapie

Abhängig von der Ausprägung und der Lokalisation. Eine topische Therapie ist nur bei lokalisierter Tinea ausreichend. Bei disseminiertem Befallsmuster systemische Therapie mit Azolen oder Terbinafin über 4 Wochen.

E. Tinea inguinalis

Typische Dermatophythose älterer Männer und Markerkrankung für eine zusätzliche Dermatophythose der Zehennägel. Prädilektionsorte sind die Innenseiten der Oberschenkel und die Leistenregion. Oft juckende, scharf begrenzte, rote Makulä bis rotbraune, randbetonte Plaques. Ausbreitung genitoanal möglich. Am Rand finden sich Papeln, Bläschen, manchmal auch kleine Pusteln und Schuppen. Die Randbetonung und das insgesamt polymorphe, ekzemartige Krankheitsbild erklären die alte Bezeichnung Eczema marginatum.

F. Tinea unguium

Während der Begriff Tinea unguium eine Dermatophythose impliziert, beinhaltet die Onychomykose auch Hefen und Schimmelpilze als Erreger. Klinisch findet sich bei einer Dermatophythose eine Verformung und Verfärbung der Nagelplatte als Reaktion auf *T. rubrum*, bis zur Ausbildung von Krümelnägeln. Klinisch werden 4 Typen unterschieden:

- der proximal subunguale Typ,
- der disterolaterale subunguale Typ,
- die Leukonychia trichophytica mit weißlich oberflächlicher Verfärbung der Nagelplatte,
- der total dystrophische Typ.

■ Therapie

Ein topisch antimykotischer Therapieversuch kann bei nur subtotalem distalem Nagelbefall mit einem Lack erfolgen. Bei fehlendem Therapieerfolg oder komplettem Befall der Nagelplatte ist nach kultureller Sicherung der Diagnose evtl. zusätzlich eine systemische Therapie mit einem Azol oder Terbinafin über Monate angezeigt. Sie ist bis zum kompletten „Rauswachsen“ des erkrankten Nagels sinnvoll. Bei besonderer Prädisposition ist danach eine intermittierende Prophylaxe mit einem antimykotischen Nagellack hilfreich.

G. Sonderformen

■ Mykide

Bei hypererger Reaktionslage durch Resorption von Pilzantigenen treten infektionsfern teils Bläschen, Papeln, selten Papulovesikel auf. Bei Lichen trichophyticus spitzkegelige Papeln am Stamm. Mykide können auch während intensiver Behandlung einer manifesten Mykose auftreten, möglicherweise wegen der verstärkten Antigenresorption bei Abtötung der Erreger. Sie bilden sich spontan zurück, wenn die Mykose unter der Behandlung abheilt.

■ Tinea incognita

Wenig entzündliche und schuppige Verlaufsformen, häufig nach inadäquater Therapie mit externen Glukokortikosteroiden.

Dermatophyten

**D. Tinea corporis/faciei**

Granulomatöse Tinea

D. Tinea corporis/faciei**E. Tinea inguinalis**Disterolateraler subungualer
Typ**F. Tinea unguium**

Total dystrophischer Typ

F. Tinea unguium

Tinea incognita

G. Sonderformen

34.2 Erkrankungen durch Hefen

Dermatologisch relevante Hefepilze sind die Vertreter der lipophilen *Malassezia*-Gattung (früher *Pityrosporum*) und die verschiedenen *Candida*-Arten. Beide Hefen gehören zur residenten Flora der Haut oder Schleimhaut und können sich bei Milieüänderungen vermehren und zur Krankheit führen.

A. Malassezia

Pityriasis versicolor. In den gemäßigten Breiten zeigt sich ein deutlicher Erkrankungsgipfel in den Sommermonaten, während in den Tropen/Subtropen eine gleichmäßige Inzidenz über das ganze Jahr besteht. Hervorgerufen durch *Malassezia* spp. meist *M. globosa* und *sympodialis*, seltener *M. furfur*. Diese Hefen gehören zur normalen Hautflora, können aber bei starkem Schwitzen, Seborrhö und Adipositas übermäßig wachsen und verschiedene klinische Varianten auslösen.

Klinisch häufig sind scharf begrenzte, bräunliche Makulä oder hypo- bis depigmentierte, aber erythematöse Makulä mit kleieförmiger Schuppung an Brust- und Rückenmitte ohne weitere Symptome. *M. furfur* kann unter bestimmten Bedingungen Pigmente bilden, die sowohl fluoreszieren als auch die Melanogenese hemmen können.

Malassezia-Follikulitis. Kleine, follikulär gebundene Papeln und Papulopusteln, die bevorzugt im Bereich der Brust und des oberen Rückens auftreten und mit starkem Juckreiz verbunden sind. Betroffen sind oft junge Erwachsene.

Papillomatosis confluens et reticularis. Netzförmige Anordnung bräunlicher Papeln inter- und submammär mit Ausbreitung auf Hals und Schultern ohne Symptome. Möglicherweise reaktiv auf *Malassezia* kommt es zur Ausbildung einer verruziformen Keratose. Ein gleichartiges Krankheitsbild existiert auch ohne Pilznachweis (Kap. 21.1).

■ Diagnostik

Die pityriasiforme Schuppung bei Reiben mit einem Holzspatel wird als Hobelspanphänomen bezeichnet und ist diagnostisch relevant. Der Pilznachweis erfolgt nativ aus Schuppen oder Pustelinhalt im Kalilaugenpräparat mit typischem Befund von aggregiert liegenden, kugeligen Hefen und kurzen Hyphen („spaghetti and meat balls“) im Randbereich. Eine kulturelle Anzüchtung auf lipidreichem Agar ist möglich. Im Wood-Licht gelbgrünliche Fluoreszenz der betroffenen Hautareale.

■ Therapie

Die Erkrankung rezidiert häufig nach Behandlung, da *Malassezia* zur residenten Hautflora gehört. Eine Rezidivprophylaxe ist deshalb sinnvoll. Antimykotische Shampoos und Cremes sind meist ausreichend. Bei ausgedehntem Befall und häufigen Rezidiven ist eine systemische Azoltherapie indiziert. Als Ersttherapie 200 mg Itraconazol über 7 Tage, dann als Prophylaxe 400 mg einmal pro Monat.

B. Candida

Vertreter der *Candida*-Gattung besiedeln als harmlose Kommensale unsere Schleimhäute. Ein Nachweis ohne klinische Beschwerden ist daher nicht behandlungsbedürftig. Unter Immunsuppression oder Veränderungen des normalen Milieus, z. B. bei Diabetes, Zahnprothesen, Hormonsubstitution oder Antibiotika, kann es zu einer lokalisierten Infektion bis zu septischen, lebensbedrohlichen Krankheitsbildern kommen. Die häufigste Spezies ist *Candida* (*C. albicans*). In den letzten Jahren hat aber die Häufigkeit anderer Vertreter wie *C. glabrata*, *tropicalis*, *krusei* oder *dublinensis* stark zugenommen, teilweise mit primärer Resistenz gegenüber Azolen. Ein weiteres Problem ist die steigende Anzahl sekundär azolresistenter *C. albicans*-Isolate.

Orale Kandidose. Häufig sind abstreifbare, weißliche Beläge bei der akuten pseudomembranösen Kandidose, bis leicht blutende Erosionen bei der chronisch atrophischen Form. Stark ausgeprägte Schleimhautkandidosen sind eine Markererkrankung für eine Immunsuppression, wie eine HIV-Infektion. Schwere Kandidosen definieren AIDS. Ebenfalls der oralen Kandidose zugerechnet werden die Glossitis rhombica mediana mit Atrophie der Zungenmitte und der Angulus infectiosus mit weißlichen Belägen im Mundwinkel.

Vulvovaginale Kandidose. Weißlich cremiger Ausfluss mit weißlichen, abwischbaren Auflagerungen der Scheidenwand und Vulva-Erythem. Subjektiv Juckreiz und Wundgefühl des Scheidenvorhofs und perianal. Oft Nebenwirkung einer systemischen Antibiose oder der hormonellen Kontrazeption durch Verdrängung der normalen bakteriellen Scheidenflora. Schätzungsweise erkranken 75 % aller Frauen mindestens einmal im Leben an einer vulvovaginalen Kandidose. Von rezidivierenden oder chronischen Verlaufsformen mit 4 oder mehr Rezidiven im Jahr sind 5 % der Frauen betroffen. Häufigster Erreger ist *C. albicans* gefolgt von *C. glabrata*.

Erkrankungen durch Hefen



Pityriasis versicolor mit scharf begrenzten bräunlichen Makulä



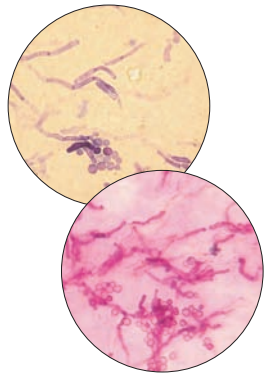
Pityriasis versicolor, Detail



Erythematöser Typ



Malassezia-Follikulitis



Spaghetti and Meat Balls



Papillomatosis confluens et reticularis

**A. Malassezia**

34.2 Erkrankungen durch Hefen

Candida-Balanitis. Erythem, Erosionen und weißliche Auflagerungen der Glans bei feuchtwarmem Milieu. Die Erkrankung kommt vorwiegend bei älteren und adipösen Männern sowie bei Diabetes mellitus und Phimose vor. Die Zirkumzision ist die Therapie der Wahl.

Candida-Intertrigo. Mazerative Erosionen im feuchtwarmen intertriginösen Bereich. Typisch sind die scharfe Begrenzung der nässenden Erosionen, eine kolleretartige Schuppung und randwärts kleine Pusteln. Fördernde Faktoren sind Adipositas, starkes Schwitzen, enge und luftundurchlässige Kleidung. Bei ausgeprägtem oder rezidivierendem Befall Diabetes mellitus abklären.

Candida-Follikulitis. Im Bartbereich vorkommende follikuläre Papulopusteln bis hin zu furunkuloiden Knoten besonders bei abwehrgeschwächten Patienten.

Candida-Paronychie. Schmerzhaftes erythematöses Schwellung des entzündlichen Nagelwalls mit Entleerung von serös-eitrigem Sekret aus dem Paronychium.

Candida-Onychomykose. Diese entwickelt sich meist aus einer Paronychie mit Wellung und Riffelung der Nagelplatte. Bei längerer Bestandsdauer kommt es zum krümeligen Zerfall der gesamten Nagelplatte.

Chronisch mukokutane Kandidose (CMK). Unterschiedliche Störungen der primären Immunabwehr oder der lokalen Barriere führen zur chronischen, oft in der Kindheit beginnenden Infektionen der Haut, Schleimhäute und Nägel meist mit *C. albicans*. Aufgrund der langjährigen Behandlungsnotwendigkeit ist eine sekundäre Azolresistenz sehr häufig.

- Das Kandidose-Endokrinopathie-Syndrom („autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy“ [APECED]), das autosomal-rezessiv, aber auch autosomal-dominant vererbt werden kann, ist mit Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison, Hypothyreose und Gonadenschäden assoziiert.
- Bei der autosomal-rezessiven CMK kommt es schon in der Kindheit zu persistierender Mundschleimhaut- und Nagelkandidose bei sonst normaler Gesundheit.
- Patienten mit autosomal-dominanter CMK neigen auch zu Dermatophytosen.
- Diffuse granulomatöse CMK mit ausgeprägten Granulomen der Haut und des Kapillitiums bei hoher Mortalität. Häufig mit systemischer Infektion wie Kryptokokkose, Milärtuberkulose, Eisenmangel und Bronchiektasien vergesellschaftet.
- Spätmanifestationsform einer CMK oft nach dem 4. Lebensjahrzehnt, assoziiert mit Thyromen und Myasthenia gravis.

■ Therapie

Bei der kutanen Kandidose ist eine topische antimykotische Therapie häufig ausreichend, begleitend austrocknende Maßnahmen wie das Einlegen von Baumwollstreifen in die Hautfalten. Bei der mukosalen Kandidose kann sowohl eine systemische als auch eine lokale Behandlung mit azol- oder ciclopiroxoalaminhaltigen Externa erfolgen. Wegen der besseren Compliance wird eine orale Gabe von Fluconazol oder Itraconazol bevorzugt.

Zur Langzeitbehandlung der chronisch rezidivierenden Vaginalkandidose werden nach einer erfolgreichen Initialtherapie mit Fluconazol 150–300 mg oral intermittierende Erhaltungstherapien über Monate von 150 mg Fluconazol einmal alle 1–4 Wochen empfohlen, in Kombination mit topischer Anwendung von Ciclopiroxolamin. Eine Candida-Paronychie oder Onychomykose muss über Monate systemisch behandelt werden. Gleiches gilt für die CMK.

Erkrankungen durch Hefen



Orale Kandidose der Wangenschleimhaut und der Zunge



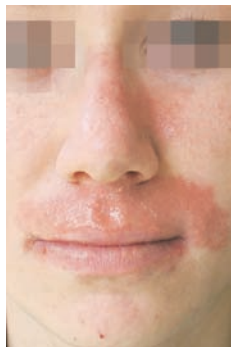
Erosive Kandidose



Candida-Follikulitis



Candida-Onychomykose



Autosomal-rezessive chronisch mukokutane Kandidose

**B. Candida**

34.3 Subkutane und systemische Mykosen

A. Subkutane Mykosen

Meist nach Verletzung durch verfaulte Holzstücke auftretende, tiefe Infektion der Haut, die in tropischen bis subtropischen Gebieten vorkommt.

■ Sporotrichose

Befall primär von Dermis und subkutanem Fettgewebe regionaler Lymphbahnen und Lymphknoten durch den dimorphen (Schimmelform bei 25 °C, Hefeform bei 37 °C) Pilz *Sporothrix schenckii*.

Klinik. An der Eindringstelle Entstehung einer entzündlichen, später nekrotisch zerfallenden Papel, mit narbiger Abheilung innerhalb von Monaten. In den drainierenden Lymphgefäßen breitet sich der Erreger metastatisch aus und geht mit Lymphknotenschwellungen einher. Die disseminierte Sporotrichose entspricht dem klinischem Mitbefall innerer Organe oder rein extrakutane Verlaufsform nach Inhalation und Ingestion des Pilzes bei Abwehrschwäche. **Diagnostik.** Kulturelle Anzüchtung des Erregers aus Sekretten oder aus Biopsiematerial.

Therapie. Itraconazol ist wirksam.

■ Chromoblastomykose

Papillomatöse oder verruziforme Knoten durch verschiedene Schwärzepilze (Schimmel), die auf faulendem Holz vorkommen und bei Verletzung in die Haut gelangen.

Therapie. Intravenöse Gabe von Amphotericin B und 5-Flucytosin.

■ Myzetom

Tumorartige deformierende Schwellung des Fußes mit Fistelgängen und trüb-eitrigem, drusenhaltigem Sekret. Chronische Mischinfektion verschiedener *Actinomyces*- und *Naocardia*-Arten mit Pilzen, insbesondere der Gattung *Madurella* und *Pseudallescheria*.

Therapie. Kombination aus Itraconazol und Tetracyklinen mit chirurgischer Intervention.

B. Systemmykosen

■ Kryptokokkose

Übertragung der Hefe *Cryptococcus neoformans*, die weltweit v. a. in Taubenexkrementen vorkommt. Nach Einatmen von erregerehaltigem Staub hämatogene oder lymphogene Aussaat in die Organe. An der Haut subkutane erythematöse Papeln. Erkrankung vorwiegend typisch bei Immungeschwächten mit AIDS, bei Morbus Hodgkin, Leukämien und Tuberkulose. **Therapie.** Voriconazol oder Amphotericin B.

■ Blastomykose

Vorwiegend in Nordamerika durch Einatmen des geophilen Saprophytars *Blastomyces dermatitidis*. Über die Lunge hämatogene Streuung in die Haut, Prostata und Knochen. An der Haut chronische, nicht abheilende, granulomatöse Entzündung mit Papeln, Papulopusteln und kutan-subkutanen Knoten.

Therapie. Empfohlen werden Voriconazol oder Amphotericin B.

■ Kokzidioidomykose

Oft inapparent verlaufende Infektion des Respirationstrakts mit *Coccidioides immitis* nach Einatmen von erregerehaltigem Staub. Endemisch in heißen und trockenen Klimazonen als schleichende Pneumonie mit Husten, Appetitlosigkeit, Fieber, Hämoptoe und Dyspnoe. Selten primär an der Haut in Form nicht heilender, verruziformer Granulome. Dissemination insbesondere bei Immunsuppression.

Therapie. Voriconazol oder Amphotericin B.

■ Parakokzidioidomykose

Chronisch verlaufende Lungenerkrankung durch *Paracoccidioides brasiliensis* in Süd- und Mittelamerika, die auch zu mukokutanen, granulomatös ulzerierenden Knoten führen.

Therapie. Voriconazol oder Itraconazol.

■ Histoplasmose

Endemisch in Amerika und Asien. Chronisch granulomatöse Erkrankung der Lunge durch *Histoplasma capsulatum*. Dimorpher Pilz mit Schimmelkolonien bei saprophytärer Wuchsform und einer hefeähnlichen, parasitären Wuchsform.

Klinik. Klinisch häufig inapparent. Mukokutane Manifestationen betreffen den Oropharynx, wo es zu Granulomen, Ulzerationen und Mutilationen kommen kann.

Therapie. Blande verlaufende Infektion der Lunge ist keine Behandlungsindikation, sonst i. v. Gabe von Amphotericin B und Voriconazol.

■ Fusariose

Die Schimmelpilze der Gattung *Fusarium* befallen v. a. Pflanzen und sind als Toxinbildner von Bedeutung. Bei Immunschwäche gefürchtet als Erreger von Systemmykosen, oft mit Hautbefall.

Therapie. Voriconazol, Posaconazol oder Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin.

Subkutane und systemische Mykosen



Sporotrichose nach Verletzung an Tropenhölzern

A. Subkutane Mykosen



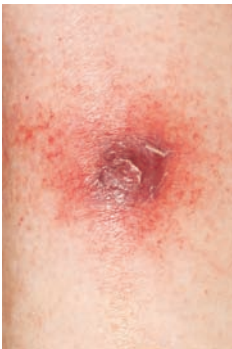
Kokzidioidomykose



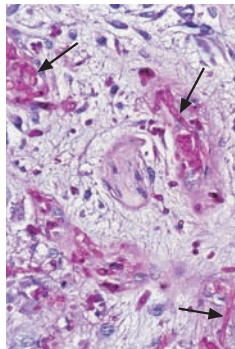
Kokzidioidomykose



Fusariose mit multiplen erythematösen Knoten



Fusariose, Detail



Histologischer Nachweis von Hyphen (Pfeile)



Kultur von *Fusarium solani*

B. Systemmykosen

35.1 Protozoen

Protozoen sind weit verbreitete, einzellige Eukaryonten. Sie sind im Stuhl und in anderen Körperflüssigkeiten sowie in histologischen Schnitten zu erkennen.

A. Leishmaniose

Die Leishmaniose kommt in den Tropen, Subtropen und in Europa südlich der 10°C-Jahresisotherme vor. In Deutschland wird die Infektion von Reisenden aus dem Mittelmeerraum eingeschleppt. Leishmanien existieren als intrazelluläre amastigote, unbegeißelte Form beim Menschen und in Reservoirtieren (Hund, Nager) sowie promastigot (begeißelt) in den Sandfliegen der Gattung *Phlebotomus*.

■ Lokalisierte kutane Leishmaniose

Die übertragenden Sandfliegen stechen abends in unbedeckte Hautareale wie Gesicht und Arme. Je nach Stärke der T_H1 -medierten Immunantwort kommt es zur Entwicklung einer kleinen, erythematösen Papel frühestens nach 2–4 Wochen, die in Wochen und Monaten langsam wächst und zentral ulzeriert.

Im Mittelmeerraum durch *Leishmania (L.) tropica* hervorgerufen mit begrenzter Anzahl von Papeln und spontaner Abheilung oder durch *L. infantum* mit multiplen Ulzerationen. Eine *L. major*-Infektion, im nahen und mittleren Osten erworben, neigt zu multiplen Ulzerationen mit Lymphadenopathie und bleibt selten über mehr als 24 Monate aktiv. In Teilen Afrikas, Asiens und Südamerikas ist die Leishmaniose durch andere *L.*-Spezies als Folge der T_H2 -Immunantwort variabler, aggressiver und befällt häufig Haut-Schleimhaut-Übergangsbereiche und das Ohr mit Knorpelschädigung. **Diffuse anerge kutane Leishmaniose.** Meist durch *L. aethiopica* oder *L. brasiliensis* hervorgerufene multiple, nicht ulzerierende, erregereiche Knötchen.

Chronische hypererge kutane Leishmaniose. Durch rötlich braune, lupoide Infiltrate gekennzeichnet, an eine Sarkoidose oder Hauttuberkulose erinnernd. Gelegentlich Keloide.

Mukokutane Leishmaniose. Meist durch *L. brasiliensis*, seltener durch *L. aethiopica* hervorgerufene, granulomatöse Schleimhautdestruktionen als Folge einer hämatogenen oder lymphogenen Streuung.

■ Diagnostik

Histologisch Nachweis in Makrophagen als gruppiert angeordnete Erreger von 2–4 µm Größe mit einem Kinetoplast. Im Ulkusbstrich nach Giemsa-Färbung basophile Anfärbung,

während die gegenüberliegenden Kinetoplasten eosinophil sind. Immunfluoreszierende Antikörpern gegen Amastigoten oder PCR-Untersuchung sind insbesondere bei erregearmer Leishmaniose hilfreich. Kulturell Anzüchtung auf Novy-McNeal-Nicolle-Medium (NNN).

■ Therapie

Oft unnötig, da in der Alten Welt meist selbstlimitierend. Wirksame Therapieoptionen einzelner Knoten sind Kryotherapie, lokale Hyperthermie, chirurgische Exzision oder eine intensive Okklusivtherapie mit 15 %igem Paromomycin in harnstoffhaltiger Salbengrundlage. Bei ausgedehnter oder destrukturierender Leishmaniose sind Antimonpräparate die Therapie der Wahl, die i.m. und i.v. verabreicht werden können. Alternativ Amphotericin B, Dapsone, Metronidazol.

B. Trichomoniasis

Häufige sexuell übertragene Infektion mit *Trichomonas (T.) vaginalis*. Häufiger und symptomatischer bei Frauen. Nicht selten auch bei Gonorrhö miterworben. In der mikroskopischen Untersuchung von Abstrichmaterial ist *T. vaginalis* aufgrund der zuckenden Bewegungen der Flagellen gut erkennbar.

Klinik. Klinisch vaginaler Ausfluss, Brennen, Dysurie und Beschwerden beim Geschlechtsverkehr. Männer sind zumeist asymptomatisch, selten besteht Urethritis mit klarem Ausfluss oder Balanoposthitis. Höchste Sensitivität in der Kultur.

Therapie. Zur Therapie wird systemisch Metronidazol, 1,5–2,0 g, als Einmaldosis empfohlen. Sexualpartner sollten mitbehandelt werden.

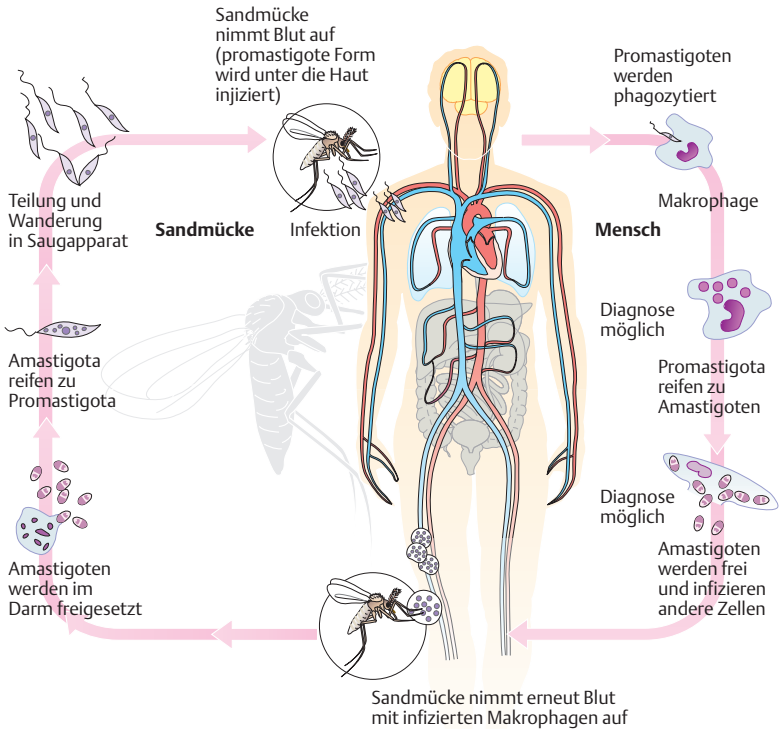
C. Amöbiasis

Amöben sind weltweit verbreitet und in Mitteleuropa insbesondere bei homosexuellen Männern von Bedeutung.

Klinik. Intrakutane Inokulation von Entamoeba histolytica führt zu eitrigen Knoten und Zysten genitoanal. Intestinal akute Diarrhöen mit schleimig-blutigen Stühlen. Komplikation sind der Amöbenleberabszess und bei Immunsupprimierten, insbesondere AIDS-Patienten, die granulomatöse Amöbenenzephalitis.

Therapie. Zur Behandlung sind Metronidazol, Tinidazol oder Ornidazol indiziert.

Protozoen

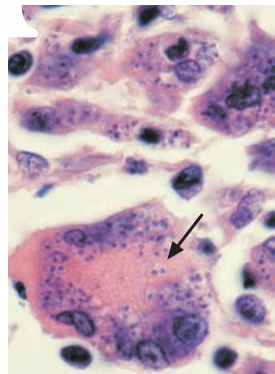


Lebenszyklus der Leishmanien



Erythematös ulzerierter Knoten an der Stirn nach Italienurlaub

A. Leishmaniose



Amastigoten (Pfeil) im histologischen Schnitt

35.2 Würmer

Wurminfektionen in unseren Breiten werden häufig übersehen. Neben direktem Befall der Haut kommen systemische, allergische und autoimmunologische Reaktionen vor, auch bei Erkrankungen des Darmes. Zeichen einer Wurminfektion können Bluteosinophilie und eine IgE-Erhöhung sein.

A. Kutane Larva migrans

Weltweites Vorkommen in den Tropen und Subtropen. Infektion durch unterschiedliche Nematodenlarven der Gattung *Ancylostoma*, *Strongyloides* oder *Necator*, die im feuchten Erdreich oder an Sandstränden leben, wohin sie mit Menschen- oder Tierkot (Hunde) gelangen. Meist Import als Reisekrankheit.

Klinik. Nach Eindringen durch die intakte Epidermis findet sich durch die Wanderungen eine stark juckende, bogig-linienförmige Dermatitis mit ödematösen Papeln, Papulovesikeln und sekundärer Impetiginisierung.

Therapie. Je nach Exposition meist an den Füßen und am Rücken. Über Wochen bis Monate persistierend, aber selbstlimitierend, da der Mensch ein Fehlwirt ist.

Lokale Applikation von Thiabendazol in 5–15%iger Konzentration in Unguentum alcoholicum lanæ okklusiv über 3–4 Tage großflächig über den Larvengang hinaus. Bei ausgeprägtem Befall Albendazol 400 mg/d über 2–3 Tage oder Einmalbehandlung mit Ivermectin (200 µg/kgKG) systemisch.

B. Zerkariendermatitis

Weltweite Erkrankung an Seen und in bestimmten Küstenbereichen. Zeitliche Begrenzung auf warme Sommermonate für die Seengebiete des Voralpenlands und die holsteinischen Seen. Infektion durch etwa 20 verschiedene Schistosomen-Arten (*Trichobilharzia*, *T. szidati*), deren Hauptwirt Wasservögel sind. Die Zerkarien reifen in Schnecken als Zwischenwirte heran und befallen die menschliche Haut als Fehlwirt, wobei die sensibilisierende Erstinfektion meist unbemerkt bleibt.

Klinik. Wenige Stunden nach der Zweitinfektion kommt es zu Juckreiz und makulösem Exanthem. Nach 10–20 h einzeln stehende, juckende, ödematöse, teils konfluierende Papeln, die nach 1–2 Wochen abheilen. Diagnostisch können Antikörper gegen Zerkarienantigene nachgewiesen werden.

Therapie. Topisch und bei schweren Befall systemisch Steroide.

C. Subkutane Dirofilariose

Infektion des Menschen über Stechmücken als Zwischenwirt mit infektiösfähigen Larven von *Dirofilaria repens*. An der Eindringstelle, meistens im Gesicht, im Verlauf von Wochen und Monaten zunehmende subkutane Schwellung durch den subkutan sich entwickelnden Wurm. Die Infektion kann von rezidivierenden Quincke-Ödemen begleitet werden.

Therapie. Inzision oder Exzision.

D. Onchozerkose

Die Onchozerkose kommt in Äquatorialafrika und in Zentral- und Südamerika vor. Der Erreger *Onchocerca volvulus* wird durch Kriebelmücken von Mensch zu Mensch übertragen. Innerhalb von 1 Jahr reifen Würmer im subkutanen Fettgewebe in fibrösen Knoten heran. Mit dem Schlüpfen der Millionen von Mikrofilarien wandern diese in die Lymphbahnen und in die Haut.

Klinik. Die T-Zell- und immunglobulinmedierte Reaktion führt zu schwerem persistierendem Juckreiz und lebenslangen Dermatitis, die in Atrophie oder Pigmentstörungen übergehen können (Leopardenhaut). Sekundär Erysipale und Elefantiasis. Akuter Filarienzerfall zu Therapiebeginn kann zu hyperergen Reaktionen und Blindheit führen. Nachweis der Filarien im Auge mittels Spaltlampe oder in der Shavebiopsie der Haut. Einwandern der Erreger über die Lymphspalten in die Augen führt zu gefährdeten Augenkomplikationen wie Keratitis, Chorioretinitis, Iridozyklitis und Pannus.

Therapie. Therapeutisch Ivermectin.

E. Schistosomiasis

Hohe Prävalenz mit 200 Mio infizierter Menschen in warmen Ländern. In Deutschland meist aus Afrika importiert. Bei Kontakt mit verseuchtem Wasser dringen die Zerkarien aktiv in die Haut ein, gelangen auf dem Blut- und Lymphweg in die urogenitalen Venen und reifen dort zu geschlechtsreifen Würmern heran. Nach Wochen systemische infektiöallergische Reaktion mit Fieber, Urtikaria, Gelenkschmerzen und Eosinophilie.

Klinik. An der Haut führt die frustrierte chronische Abwehrreaktion genital und perigenital zu warzig vegetierende Knoten, später auch zu Fisteln und Ulzerationen mit der Gefahr einer malignen Entartung.

Würmer



Larvengänge gluteal in der Übersicht und im Detail



A. Kutane Larva migrans



B. Zerkariendermatitis



Dermatitis mit Pigmentstörungen, Übersicht und Detail

D. Onchozkerose

35.3 Arthropoden

A. Pedikulose

■ **Pediculosis capitis**

Die Kopflaus (*Pediculus humanus capitis*) ist 3–4 mm lang und wird direkt von Mensch zu Mensch, in Europa meist bei Kindern übertragen. Kopfläuse stechen alle 2–3 h.

Klinik. Reaktiv entwickeln sich nach Stunden rote, stark juckende, urtikarielle Papeln. An den Haaren, oft retroaurikulär, findet man die etwa 0,8 mm langen, ovalen Nissen, aus denen die Läuselarven schlüpfen. Läuse werden nur selten entdeckt.

Therapie. Therapeutisch wird Allethrin oder flüssiger Pyrethrumextrakt empfohlen. Toxikologisch am unbedenklichsten und bei Säuglingen und Schwangeren einsetzbar ist Permethrin. Die Nissen werden mit einem speziellen Kamm entfernt. Kontaktpersonen mitbehandeln. Bei fehlendem Ansprechen trotz Therapie lege artis an Resistenzen denken.

■ **Pediculosis corporis**

Die etwas größere Kleiderlaus (*Pediculus humanus corporis*) sitzt in der getragenen Kleidung und klebt ihre Nissen rosenkranzartig an die Säume der Kleider.

Klinik. Die stark juckenden Stiche führen zur Lichenifizierung, Hyperpigmentierung und sekundärer Impetiginisierung.

Therapie. Auskochen der Wäsche. Vorkommen nur bei mangelnder Hygiene.

■ **Phthiriasis**

Die kleinere Filzlaus (*Phthirus pubis*) bevorzugt Haut mit apokrinen Schweißdrüsen (genital, axillär). Die Übertragung erfolgt oft beim Geschlechtsverkehr. Ausschluss anderer Sexually transmitted Diseases (STD).

Klinik. Bei Kindern sind fast ausschließlich Augenbrauen und Wimpern befallen. Als Folge der Stiche entstehen verwaschene, blaue, linsengroße Maculae coeruleae.

Therapie. Wie bei Kopfläusen.

B. Cimikosis

Die Bettwanze *Cimex lectularius* verkriecht sich tagsüber in dunkle Ritzen. Nachts kommt sie zunächst unbemerkt einmal pro Woche zur Nahrungsaufnahme. Bettwanzen können aber auch monatelang hungern. An den freien Körperteilen finden sich gruppierte, quaddelartige, stark juckende Knoten, manchmal mit Lidödem.

C. Pulikose

Der Menschenfloh (*Pulex irritans*) ist 2–4 mm lang und vermag etwa 50 cm hoch und weit zu springen. Ein Floh kann mehrmals am Tag stechen, aber auch monatelang hungern. Flohstiche finden sich meist multipel in linearer (Frühstück, Mittag-, Abendessen) oder gruppierter Anordnung an bedeckten Körperstellen. Die Flöhe selbst werden durch die Insektizide abgetötet. Zunehmend von Bedeutung sind Hunde- und Katzenflöhe, die auch den Menschen befallen. Neben der Behandlung der Tiere müssen auch ihre Lagerstätten entsprechend saniert werden.

D. Tungiasis

Der Sandfloh (*Tunga penetrans*), ein im tropischen Amerika und Afrika verbreiteter Parasit, bohrt sich in die Fußsohlen, v. a. auch die Interdigitalräume und Subungualregionen der Zehen. Innerhalb von 7–14 Tagen erreicht der Parasit Erbsengröße. Juckreiz, Sekundärinfektionen und Schmerzen sind die Folge. Sandflöhe entfernt man mit einer feinen Pinzette.

E. Myiasis

Tropische Fliegenarten sind Ursache der furunkulösen Myiasis, einer nicht seltenen Erkrankung bei Tropenrückkehrern. Die Eier werden auf die Haut oder die Kleider abgelegt. Die schlüpfenden Larven bohren sich in die Haut ein und verursachen eine furunkulöse Entzündung, aus der die Larve nach etwa 8 Tagen zur Verpuppung wieder austritt.

F. Schmetterlingsraupen

Die Raupen mancher Schmetterlinge, so jene der Prozessionsspinner und Bärenspinner, besitzen feine Härchen mit für die Haut toxischen Substanzen. Im Wald oder unter Bäumen fallen diese Haare auf die Haut. Die Härchen dringen wie feine Nadeln ein und entleeren ihre Toxine. Die direkte Entzündungsantwort führt zu hellroten, stark juckenden Erythemen und urtikariellen Plaques. Bei ausgeprägtem Befall kann es zu Systemreaktionen mit Fieber, beim Einatmen auch zu asthmaähnlichen Anfällen kommen. Therapeutisch sind Glukokortikoide topisch wenig wirksam; bei Lungen- oder Systemkrankheit sind sie systemisch indiziert.

Arthropoden



Nissen am Haar



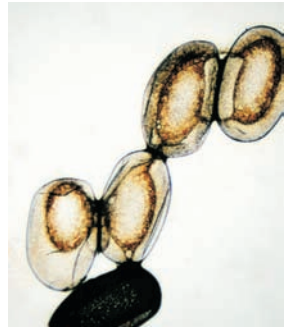
Pediculus humanus capitis



Phthirus pubis

A. Pedikulose

Hinterteil des Sandflohs aus der Haut ragend



Eier des Sandflohs

D. Tungiasis

Urtikarielle Plaques nach Kontakt mit Brennhaaren des Eichenprozessionsspinners

**F. Schmetterlingsraupen**

35.3 Arthropoden

G. Skabies

■ Pathogenese

Die bis 0,4 mm große Krätzemilbe (*Sarcoptes scabiei varietas hominis*) kann nur den Menschen befallen. Die Übertragung der begatteten Weibchen erfolgt nur durch engen Kontakt. Bis der intensive Juckreiz besonders in der Bettwärme einsetzt, vergehen bei der Erstinfektion aufgrund der notwendigen Sensibilisierung 3–6 Wochen. Bei Reinfektion setzt der Juckreiz schon nach 24 h ein. Meist sind nicht mehr als 10–15 Milben nachweisbar.

Merke Bei ausgeprägtem nächtlichem Juckreiz immer an Skabies denken.

■ Klinik

Diagnostisch sind die kommaartigen, gewundenen, wenige Millimeter bis Zentimeter langen Milbengänge und der Milbennachweis mit dem Dermatoskop an den Prädispositionsstellen (Interdigitalfalten, volares Handgelenk, Handflächen, Fußsohlen und beim Mann der Penischaft). Das papulovesikulöse Ekzem, auch mit Pusteln, ist eine allergische Typ-IV-Reaktion auf Milbenbestandteile. Eine Impetiginisierung ist durch die Kratzeffekte häufig. Bei der gepflegten Skabies findet man starke subjektive Beschwerden bei minimaler Hauterkrankung.

■ Therapie

Gleichzeitige Untersuchung und Behandlung aller Kontaktpersonen ist notwendig. Topisch Permethrin (zur Sicherheit Wiederholung nach 1 Woche), Benzylbenzoat (3 Tage) oder Crota-miton (3–5 Tage). Systemisch Ivermectin auch bei Kopfläusen und Skabies in einer oralen Einmaldosis von 200 µg/kgKG an Tag 1 und 7.

■ Klinische Sonderformen

Postskabiöse persistierende Papeln. Sie kommen besonders bei Kleinkindern nach ausreichender antiskabiöser Behandlung vor. Die braunroten bis linsengroße Papeln treten meist am Rumpf als hyperergische Hautreaktion auf. Therapeutisch Glukokortikoidexterna.

Postskabiöser Pruritus. Er kommt bei toxischer Dermatitis durch die antiskabiöse Behandlung vor und darf nicht mit einer Reinfektion verwechselt werden.

Scabies norvegica. Seltene, sehr infektiöse Variante bei Patienten mit schweren Immunstörungen, aber auch bei pflegebedürftigen Heim-

bewohnern. In den dicken, schmutziggrauen Keratosen und Borken an Ellbogen, Knien und Sprunggelenken, aber auch in der generalisiert erythematösen und schuppigen Haut sind Millionen von Milben nachweisbar.

H. Demodikose

Demodex folliculorum und *Demodex brevis* sind talgdrüsenassoziierte, etwa 0,3 mm lange Saprophyten v. a. im Gesicht älterer Menschen. Die rosazeaähnliche Demodikose zeigt juckende, follikuläre Papeln. Therapeutisch Crota-miton oder Permethrinexterna.

I. Akzidentelle parasitäre Milben

■ Tiermilben

Können bei engem Kontakt zu räudeerkrankten Tieren zu juckenden und krustig belegten Papeln führen. Eine akarizide Behandlung der Tiere führt zum Ausbleiben neuer Stichereignisse. Auch andere Milben der Familie *Cheyletiellidae*, Hühner- oder Vogelmilben besiedeln den Menschen als Fehlwirt und verursachen – ohne in die Haut einzudringen – die gleiche Erkrankung.

■ Trombidiose

Larven von Herbstmilben, meist *Neotrombicula autumnalis*, verursachen durch kurzes Blutsaugen an den Anliegeflächen enger Kleidung, wie Gürtel, Hosenträger nach einigen Stunden Urtikä, nach 24 h Seropapeln. Sie kommen beim Aufenthalt im Garten nur kurz auf die Haut und fallen gleich wieder ab. Der sehr starke Juckreiz und die Papeln können bis zu 2 Wochen anhalten. Das Krankheitsbild ist in den betroffenen Gebieten meist sehr gut bekannt.

J. Zecken

Der in Europa heimische Holzbock (*Ixodes ricinus*) hält sich v. a. im Unterholz waldreicher Gegenden auf und ist als Krankheitsüberträger von Bedeutung. Die Zecke sollte mit einer am Mundwerkzeug angesetzten, spitzen Pinzette vorsichtig herausgezogen und Reste sollten baldmöglichst exzidiert werden. In Süddeutschland sind 5–35% der Zecken mit *Borrelia burgdorferi* (Kap. 33.4) und regional unterschiedlich 1–5% mit einem Arbovirus, dem Erreger der europäischen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME), infiziert.

Arthropoden



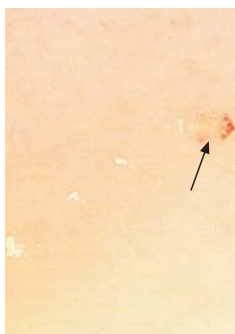
Nicht spezifisches Ekzem durch Skabies



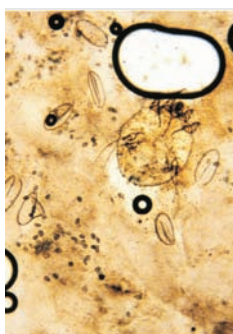
Typische Penisapeln



Gang an der Fußsohle mit punktförmiger Milbe am Ende



Sarcoptes scabiei mit weißlichen Eiern im Dermatoskop



Milbe mit leeren Eiern und Skybala nach horizontaler Abtragung des Gangendes

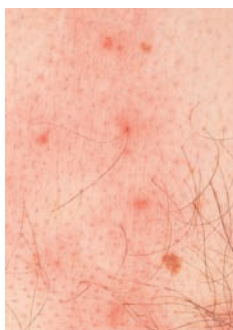


Scabies norvegica

G. Skabies



Trombidiose, Übersicht und Detail



I. Akzidentelle parasitäre Milben

36.1 Gonorrhö und Chlamydien

A. Gonorrhö

Durch *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufene Infektion der Schleimhäute meist des Urogenitaltrakts.

Gonorrhö des Mannes. Etwa 5 Tage nach der Übertragung durch direkten Schleimhautkontakt meist beim Geschlechtsverkehr oder beim Geburtsvorgang kommt es beim Mann zur gonorrhöischen Urethritis mit äußerst schmerzhaftem, eitrigem Ausfluss und Dysurie, selten zu spärlichem serösem Ausfluss oder einem asymptomatischem Verlauf. Eine Mitbeteiligung der Urethraldrüsen kann zu Abszessen führen. Bei aufsteigender Gonorrhö besteht die Gefahr der Prostatitis und Epididymitis.

Gonorrhö der Frau. Vermehrter gelblicher Fluor bei Zervizitis und Urethritis mit Dysurie. Mitbefall der urethralen Drüsen und der Scheidenvorhofdrüsen bis zum Bartholin-Pseudoabszess. Etwa 50% aller Frauen sind beschwerdefrei, verbreiten die Gonorrhö aber weiter. Gefürchtet wegen der Infertilität ist die aufsteigende Gonokokkenerkrankung mit Salpingitis, Adnexitis bis zur Infektion des gesamten Beckens und perihepatitischen Abszessen. Bei Schwangeren Gefahr des septischen Aborts.

Sonderformen. Wichtig ist die Suche nach *asymptomatischen Infektionsorten*, wie der rektalen Schleimhaut, die bei der Hälfte der Frauen oft infolge sekundärer Kontamination durch die Genitalsekrete infiziert ist. Bei homosexuellen Männern sind das Rektum mit Proktitis und eine pharyngeale Gonorrhö häufige Orte der Primärinfektion.

Die *Gonokokkenkonjunktivitis* des Neugeborenen mit derber Schwellung der Lider, gefolgt von zunehmendem eitrigem Sekret, kann durch intrauterine Infektion oder durch Ansteckung im Geburtskanal erfolgen. Ohne Behandlung besteht die Gefahr der Erblindung. Prophylaktisch wird eine Silbernitratlösung (Credé-Prophylaxe) oder heute eine antibiotische Augensalbe einmalig als Prävention eingesetzt.

Die disseminierte Gonokokkeninfektion tritt bei etwa 0,5–3% der Patienten mit einer lokalen Gonorrhö auf, ist bei Frauen viel häufiger als bei Männern und zeigt die Trias:

- Fieberschübe,
- akute Polyarthrit (aber auch Monarthrit),
- Vaskulitis in Form von gelenknahen, flohstichartigen Hämorrhagien, entzündlichen Papeln und hämorrhagischen Pusteln, die zentral nekrotisch werden.

Augenbeteiligung ist möglich.

■ Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch den Erregernachweis im mikroskopischen Präparat, nach Methyleneblau-, oder Gram-Färbung und in der Kultur. Bei Frauen erfolgt der Abstrich urethral, endozervikal; bei Männern urethral, zusätzlich anal und pharyngeal. Entsprechend der Anamnese kann die Nachweisrate erhöht werden. Gonokokken sind gramnegativ, lagern sich paarweise (Diplokokken) zusammen und sind meist intraleukozytär.

■ Therapie

Aufgrund der weltweiten Zunahme multiresistenter Stämme werden derzeit bei unkomplizierter Gonorrhö Ceftraxion einmalig 250 mg i.m. oder Cefixime 400 mg peroral einmalig oder Cefotaxim empfohlen. Bei komplizierter Gonorrhö i.v. Therapie über 2–3 Wochen.

B. Chlamydieninfektion

Infektiöse bakterielle Erkrankung der Atemwege und des Urogenitaltrakts. *Chlamydia trachomatis* verursacht 30% aller Urethritiden beim Mann.

■ Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen glasig bis gelblicher Ausfluss mit Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen. Asymptomatischer Verlauf möglich. Bei aufsteigender Infektion Epididymitis mit Gefahr der Oligozoospermie. Bei der Frau erkrankt meist die Zervix in Form einer Salpingitis; selten treten abdominale Abszesse auf. Häufige Ursache einer Sterilität. Beim Geburtsvorgang Gefahr der Übertragung auf das Neugeborene mit Konjunktivitis und Pneumonie. Die Diagnose erfolgt mittels Antigennachweis in der direkten Immunfluoreszenz, Zellkultur oder PCR.

■ Therapie

Therapeutisch Azithromycin 1 g einmalig oder Doxzyklin 2-mal 100 mg über 7 Tage. Mitbehandlung des Sexualpartners.

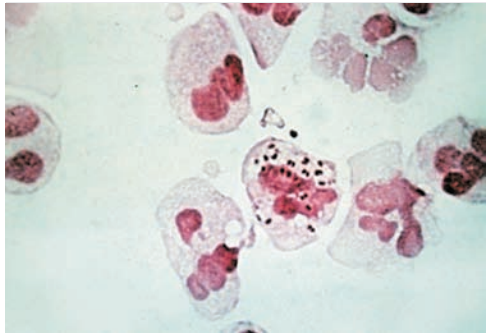
C. Nichtgonorrhöische Nicht-chlamydienurethritis (NGNCU)

Meist durch *Ureaplasma urealyticum* oder *Mycoplasma genitalium* bedingt; mit weißlichem, serösem Fluor. Gleiche Therapie für beide Erreger.

Gonorrhö und Chlamydien



Rahmiger Ausfluss bei Gonorrhö

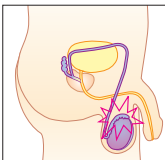


Intrazelluläre Diplokokken in der Gram-Färbung

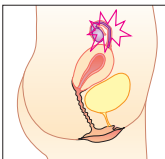


Gonokokkensepsis

A. Gonorrhö



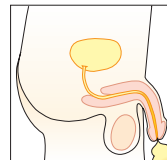
Risiko: Epididymitis



Salpingitis

Cave: Sterilität

B. Chlamydieninfektion



eitrig, 5–7 Tage:
Gonorrhö



wässrig, 14–21 Tage:
Chlamydien
oder Mykoplasmen

Differenzialdiagnose

Das Wort Syphilis findet sich erstmals 1530 im Titel eines Gedichtes des veronesischen Arztes Girolamo Fracastoro (1483–1553), mit dem Namen „Syphilis, sive Morbus Gallicus“ („Syphilis oder die französische Krankheit“).

■ Epidemiologie

Die Erkrankung ist weltweit verbreitet, verläuft chronisch und in mehreren klinischen Stadien. Erreger ist *Treponema pallidum*, ein gramnegatives, korkenzieherartig gewundenes, fakultativ anaerobes Bakterium der Gattung *Treponema* in der Familie der Spirochaetaceae von bis 15 µm Länge. Die Lues oder Syphilis wird i. d. R. durch Geschlechtsverkehr, aber auch transplazentar, durch Bluttransfusion übertragen. Unbehandelt über Jahrzehnte verlaufend. Eine spontane Abheilung ist möglich. In Deutschland hat die Inzidenz der gemeldeten Syphilisinfektionen 1978 einen Höhepunkt erreicht und bis Anfang der 1990er-Jahre deutlich abgenommen. Zwischen 1991 und 2000 lag die Inzidenz für Syphilis bei 1,4/100 000 Einwohner. Die in den letzten Jahren zunehmende Ansteckungsrate unter homosexuellen Männern ist auf Änderungen des sexuellen Risikoverhaltens zurückzuführen. Wichtig ist, dass gerade die Spätformen der Lues bei HIV-Infektion auftreten und so auch auf eine HIV-Infektion hinweisen. Entscheidende Faktoren sind dabei ein zunehmender Verzicht auf Kondome und der Anstieg riskanter sexueller Kontakte mit wechselnden Partnern.

Cave Bei Syphilis immer auch andere STD abklären. HIV-Serologie nach 3 Monaten nochmals wiederholen.

A. Frühsyphilis

■ Stadium I

Im Primärstadium kommt es nach einer Inkubationszeit von 3 Wochen an der Eintrittspforte, meist genital, zu einer derben Papel, die sich in ein Ulkus umwandelt (Ulcus durum, harter Schanker). Nur 10% der Primäraffekte sind extragenital lokalisiert, so im Mund, an den Mamillen oder am Anus. Diese Ulzerationen erleichtern die Übertragung des HIV. Die einseitige regionale Lymphknotenschwellung und der syphilitische Primäraffekt sind schmerzlos und heilen innerhalb von 6 Wochen narbig ab. Bei etwa 60% der Erkrankten

bleibt der Primäraffekt die einzige Krankheitserscheinung der Syphilis.

■ Stadium II

Das Sekundärstadium beginnt etwa 2–3 Monate nach der Infektion und verläuft in Schüben, die von erscheinungsfreien Latenzphasen unterbrochen werden können. Die Exantheme (Syphilide) sind vielgestaltig, jucken nicht und sind im frühen Krankheitsverlauf erregerreich und hochinfektios.

Am häufigsten ist das *makulöse Syphilid* (Roseola), mit symmetrischen, blass erythematösen Makulä am Stamm; invertiert sind typischerweise Palmar und Plantar. Wochen bis Monate später entwickeln sich Knötchen, die papulösen, oft lichenoiden und papulosquamosen, seltener papulonekrotische Syphilide.

Genitoanal entwickeln sich perigenital die besonders erregerreichen *Condylomata lata* als nässende, breitbasig aufsitzende Papeln und Papelbeete.

Syphilitische Mundwinkelrhagaden ähneln einem Angulus infectiosus. Palmoplantar kann es zu umschriebenen, schwielartigen Keratosen, den *Clavi syphilitici*, kommen.

Plaques muqueuses sind weißliche Plaques, meist der Mundschleimhaut und der Zunge, die nach Bildung eines weißlich grauen Fibrinbelags als *Plaques opalines* erscheinen. Bei der *Angina syphilitica sive specifica* liegt eine luische Tonsillitis vor. Entzündlich geschwollen, gerötet und palpatorisch derb.

Alle Syphilide können mit Hypo- (Leucoderma specificum) oder Hyperpigmentierungen abheilen (Differenzialdiagnose: Pseudo-leukoderm bei Psoriasis).

Eher selten sind eine *Alopecia specifica diffusa* im frühen Sekundärstadium und die *Alopecia specifica areolaris* im späten Sekundärstadium (Mottenfraßalopecie).

Eine generalisierte *Lymphknotenschwellung* (Polyskleradenitis) besteht bei mehr als 50% der Patienten. Besonders typisch sind die Vergrößerung der epitrochlearen Lymphknoten und „grippale“ Symptome mit Knochen- oder vertebrealen Schmerzen. Alle Organe können miterkranken (luische Iritis, Nephritis und Meningitis).

Erscheinungsfreie Latenzen wechseln sich mit Rezidiven ab, die klinisch immer diskreter verlaufen.

Lues



Primäraffekt genital



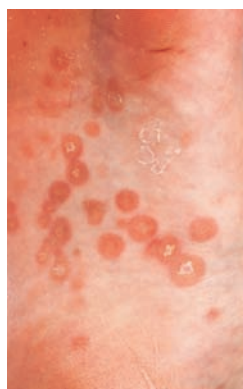
Makulopapulöses Syphilid (Übersicht und Detail)



Papulonekrotisches Syphilid



Condylomata lata



Clavi syphilitici



Plaques opalines



Syphilitische Mundwinkel-papeln

A. Frühsyphilis

B. Spätsyphilis

■ Stadium II

Besteht die Syphilis II länger als 1 Jahr, spricht man von Spätsyphilis.

■ Stadium III

Der Abstand von der Erstinfektion bis zum Tertiärstadium kann zwischen 12 Monaten und 10 Jahren betragen. Typisch für das Stadium III sind die tuberosen Syphilide, langsam zunehmende, infiltrative, zentral ulzeröse Knoten in serpiginöser Anordnung, die unter atrophischen Depigmentierungen abheilen. In allen Geweben können einzeln stehende, bohnen-große, derbe Knoten (Gummas) auftreten, die zentral ulzerieren.

Eine *Optikusatrophy* kann als Folge einer Neuritis oder durch Druck auf den Sehnerv entstehen. Pathognomonisch ist die Pupillenstarre auf Lichteinfall, das *Robertson-Zeichen*.

Es kommt zu Knochenumbau mit mächtiger Verdickung, wabiger Beschaffenheit und so zur Instabilität. Knochenappositionen an Tibia und Stirnhöckern führen zu *Säbelscheidentibia* und Olymperstirn, Zerstörung des knöchernen Nasengerüsts führt zu einer *syphilitischen Sattelnase*.

Kardiovaskulär führt die Syphilis zu einer *obliterierenden Enderarteriitis*. Dilatation, Aneurysma und Ruptur können die Folge sein.

Neurosyphilis kann zur *syphilitischen Meningitis* führen. Weiter sind Persönlichkeitsveränderungen, emotionale Labilität, Schwindel bis zur Apoplexie Folge der Entmarkung, die im Bereich der Hinterstränge und der Dorsalwurzel oft zur *Tabes dorsalis* führt, mit brennenden Schmerzen, Parästhesien, Pupillenveränderungen mit Areflexie.

Die *progressive Paralyse* ist vorzugsweise im Frontalhirn ausgeprägt, mit demenziellen Symptomen, leichter Erregbarkeit und zunehmender Beeinträchtigung der Persönlichkeitsstruktur.

C. Lues connata

Der Lues connata kann durch ein Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge wirksam vorgebeugt werden. Bei gleichzeitiger Luesinfektion und Konzeption kommt es aufgrund der Plazentainfektion zur syphilitischen Totgeburt im 7.–8. Schwangerschaftsmonat. Besteht bei der Empfängnis eine spätsekundäre Syphilis, wird ein lebensfähiges Kind mit den klinischen Symptomen der Lues connata geboren. Auch eine Ansteckung während des Geburts-

vorgangs am mütterlichen Genitale mit Ausprägung eines Primäraffekts ist möglich. IgG-jedoch nicht IgM-Antikörper der Mutter werden diaplazentar übertragen. Daher beweist der Nachweis von treponemalen IgM-Antikörpern im 19S-IgM-FTA-ABS-Test beim Kind, dass eine Infektion stattgefunden hat.

■ Lues connata praecox

Definitionsgemäß vor dem 2. Lebensjahr auftretend. Untergewicht mit blasser, schlaffer Haut. Hepatosplenomegalie mit Rhinitis syphilitica, die das Trinken behindert. Die typische *Parrot-Pseudoparalyse* mit einwärts gedrehtem, schlaff herunterhängendem und nicht aktiv beweglichem Unterarm beruht auf einer ulnaren Epiphysenlösung infolge der Osteochondritis syphilitica. Die Haut- und Schleimhauterkrankungen entsprechen denen bei Syphilis II.

■ Lues connata tarda

Die Gummen und die Neurosyphilis stellen sich zwischen dem 2.–20. Lebensjahr ein. Typisch ist die *Hutchinson-Trias* mit Keratitis parenchymatosa, Innenohrschwerhörigkeit und zu kleinen, auseinanderstehenden oberen Schneidezähnen (Tonnenzähne). Weitere Stigmata sind die Sattelnase, die Parrot-Furchen, Säbelscheidentibia und das Caput natiforme (Olymperstirn) als Ausdruck schalenförmiger Auflagerungen auf den Stirnknochen bei Periostritis.

D. Syphilis bei HIV

HIV-positive Patienten neigen zu atypischen und schweren Verläufen. Bei homosexuellen Männern muss darüber hinaus bei oralen und analen Ulzera oder Pharyngitis an eine Lues gedacht werden, auch bei multiplen Ulzera. Ebenfalls treten häufiger Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen auf. Weitere Symptome sind:

- generalisierte Lymphknotenschwellung,
- Splenomegalie,
- Transaminaseerhöhungen bei Lues II.

Die Entwicklung neurologischer Symptome scheint auch von der CD4⁺-Zellzahl abhängig zu sein. Eine früher durchgemachte, suboptimal behandelte Syphilis kann bei HIV-Patienten reaktiviert werden. Teils treten Symptome mehrerer Stadien nebeneinander auf. Auffallend früh treten Syphilide auf, die für eine Lues III charakteristisch sind. Die Lues maligna mit ulzerierenden Papeln tritt überwiegend im AIDS-Stadium auf.

Lues

syphilitische
Meningitis

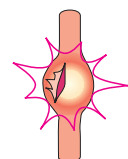
Optikusatrophy

Neurolues

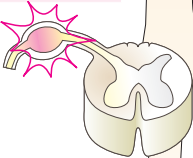
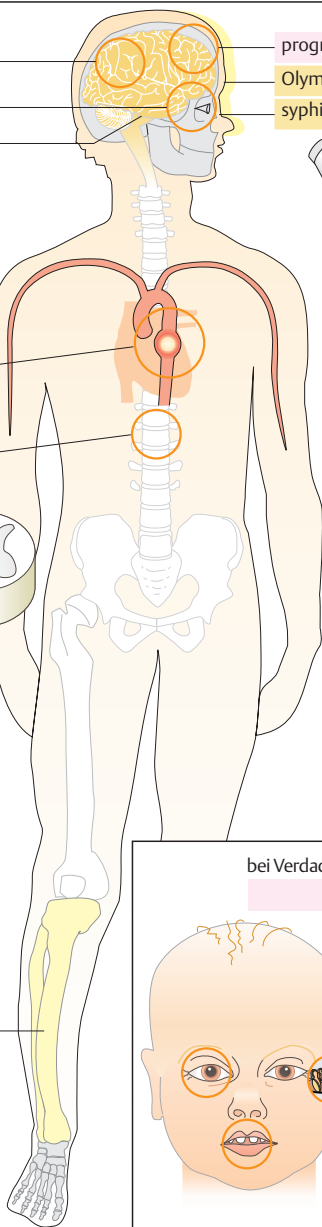
progressive Paralyse

Olympierstirn

syphilitische Sattelnase

Aneurysma
der Aorta mit
Rupturgefahr

Tabes dorsalis

Säbelscheiben
Tibia

Pupillenstarre auf Licht



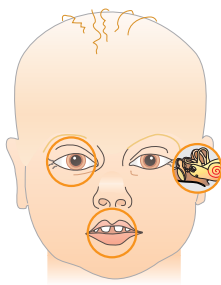
Gumma am harten Gaumen



Tuberoeruptives Syphilid

bei Verdacht: 19S-IgM-FTA-ABS-Test beim Kind

⊕ = Infektion ⚡

typische
Hutchinson-Trias

1. Innenohr-
schwerhörigkeit
2. Keratitis
3. Tonnenzähne

B. Spätsyphilis

C. Lues connata

E. Diagnostik

■ Direktnachweis

Treponema pallidum kann aus Sekret des Ulcus durum mittels Dunkelfeldmikroskopie nachgewiesen werden. Die Differenzierung pathogener von nicht pathogenen, insbesondere oral vorkommenden Treponemen ist mit der direkten Immunfluoreszenz unter Verwendung monoklonaler, mittels Fluoresceinisothiocyanat (FITC) markierter Antikörper möglich und aufgrund der typischen Knickbewegungen und der langsamen Rotation der Bakterien. In Gewebeschnitten kommen spezifische Antikörper zur Anwendung.

Der Nachweis *T.-pallidum*-spezifischer Nukleinsäuren mittels PCR in Abstrichen, Gewebibiopsaten, Blut, Liquor cerebrospinalis oder Amnionflüssigkeit ist möglich.

■ Serologische Diagnostik

Nichttreponale Methoden. Zur Verfügung stehen der Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test (VDRL) und der Rapid-Plasma-Reagin-Test (RPR). Da das Antigen nicht nur in Treponemen vorkommt, sind sie nicht beweisend. Antikörper finden sich 4–6 Wochen nach der Infektion im Serum, erreichen ihr Maximum im Sekundärstadium und sinken dann im Latenzstadium. Nach erfolgreicher Therapie wird der Antikörperbefund über Jahre langsam negativ.

***Treponema-pallidum*-spezifische Antikörpertests.** Dies sind der *Treponema-pallidum*-Partikelagglutinationstest (TPPA) und der Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-ABS-Test), die auch nach Therapie wegen der IgG-Antikörper lebenslang positiv bleiben.

Der 19S-IgM-FTA-ABS-Test weist spezifische IgM-Antikörper nach Abtrennung der IgG-Fraktion des Serums nach. Die Spezifität beträgt fast 100% und nach adäquater Therapie werden die Antikörper in der Regel negativ.

Praktisches Vorgehen. Bei Verdacht auf Syphilis sollte zunächst der TPPA-Test durchgeführt werden. Bei negativem Resultat entfallen weitere Untersuchungen. Bei positivem oder zweifelhaftem Ausfall Bestätigung mit dem FTA-ABS-Test. Sind beide positiv, gilt eine Treponemeninfektion als serologisch gesichert. Erforderlich sind dann der quantitative VDRL-Test und die *T.-pallidum*-spezifische IgM-Antikörperbestimmung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Die Behandlungsbedürftigkeit wird durch die Klinik, die IgM-Antikörper und die Anamnese bestimmt. Auch bei negativem IgM muss behandelt werden, wenn bei positi-

vem IgG-Titer eine adäquate Therapie nicht durchgeführt wurde.

Zur Verlaufskontrolle nach Therapie ist der VDRL- oder der 19S-IgM-FTA-ABS-Test sinnvoll.

F. Therapie

Penizillin ist aufgrund fehlender Resistenz das Mittel der Wahl. Aufgrund der langen Teilungszeit der Erreger müssen über 2–3 Wochen wirksame Spiegel erreicht werden.

Cave Bei erregerreicher Sekundärsyphilis Gefahr der Jarisch-Herxheimer-Reaktion!

Die Bestandteile der zerfallenden Treponemen führen 2–8 h nach Therapieeinleitung zu Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Exazerbation der Syphilide. Bei Mesoarthritis syphilitica besteht die Gefahr der Aortenruptur. Prophylaktisch werden 30–60 min vor der Erstdosis 0,5–1 mg/P_A/kgKG p. o. empfohlen.

Da bei HIV-Patienten bereits bei Lues II ein erhöhtes Risiko für Neurosyphilis besteht, wird Benzathin-Penizillin G nur nach möglichst sicherem Ausschluss einer neurologischen Beteiligung empfohlen, 3-mal in wöchentlichem Abstand jeweils 2,4 Mega i. m. Im Zweifelsfall erfolgt die Therapie wie bei einer Neurosyphilis. Serokontrollen sollten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Behandlung erfolgen. Die Lues ist anonym meldepflichtig.

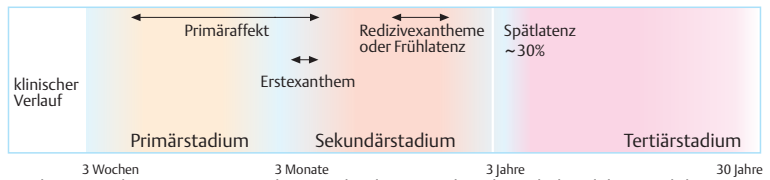
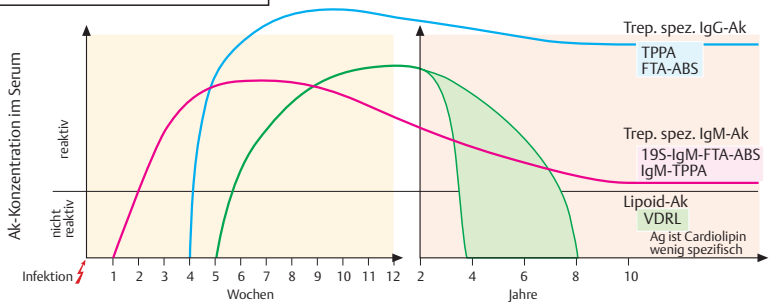
Lues



Lues maligna
D. Syphilis bei HIV

VDRL-Test Schnelltest (RPRC) TPPA-Test	19S-IgM-FTA-ABS-Test IgG-FTA-ABS-Test TPPA-Test	19S-IgM-FTA-ABS-Test IgM-Elisa VDRL-Titration
Screeningtests	Bestätigungs- tests	Verlaufskontroll- tests

Diagnostischer Anwendungsbereich der Luesseroreaktionen



Antikörpernachweis im Serum in den verschiedenen Stadien der unbehandelten Syphilis

E. Diagnostik

Leitlinien	Frühsyphilis	Spätsyphilis	Neurosyphilis
Empfehlung	Benzathin-Benzylpenizillin 2,4 Mio I.E. i.m. (gluteal links/rechts je 1,2 Mio I.E.) oder Procain-Benzylpenizillin 1 x 1,2 Mio I.E./d i.m. 14 d	Benzathin-Benzylpenizillin 2,4 Mio I.E. i.m. (gluteal links/rechts je 1,2 Mio I.E.) Tag 1, 8, 15 oder Procain-Benzylpenizillin 1 x 1,2 Mio I.E./d i.m. 21 d	Penizillin G kristalloide Lösung 6 x 3 – 4 Mio I.E./d mindestens 14 d oder (gleichwertig) 3 x 10 oder 5 x 5 Mio I.E./d i.v. 14 – 21 d oder Ceftriaxon 1 x 2 g/d i.v. über 10 – 14 d (initial 4 g)
Allergie gegen Penizillin	Doxyzyklin 2x 100 mg/d p.o. 14 d oder Erythromycin 4 x 0,5 g/d p.o. 14 d	Doxyzyklin 2 x 100 mg/d p.o. 28 d oder Erythromycin 4 x 0,5 g/d i.v. 21 d	Doxyzyklin 4 x 200 mg/d über 28 d, nicht bei Kindern, Schwangeren
Alternative	Ceftriaxon 1 g/d i.v. als Kurzinfusion 30 min 10 d oder Tetrazyklin 4x 500 mg/d p.o. 14 d	Ceftriaxon 2 g/d i.v. als Kurzinfusion 30 min 14 d	

F. Therapie

36.3 Andere venerische Erkrankungen

A. Lymphogranuloma venereum

Meist in tropisch-subtropischen Ländern vorkommende Infektion durch *Chlamydia trachomatis*, Serovars L1–L3. In unseren Breiten selten, meist bei Prostituierten und bei aus Endemiegebieten Heimkehrenden. Oft als Proktitis bei Homosexuellen.

Stadium I. 2–6 Wochen nach Infektion Auftreten einer reiskorngroßen, entzündlichen Papel im Genitalbereich mit Übergang in eine Papulopustel mit flächiger Ulzeration. Die Primärläsion ist schmerzlos und heilt innerhalb von 14 Tagen spontan ab.

Stadium II. Meist einseitige, entzündliche Leistenlymphknotenschwellung und -verschmelzung, Erythem der darüberliegenden Haut. Oft Abszess und Perforation mit Fistelbildung. Liegt die Primärläsion im Rektum oder in der Vagina, Befall der perirektalen und paraortalen Lymphknoten. Die Entwicklung der Bubonen kann mit Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust und rheumatoiden Beschwerden assoziiert sein.

Stadium III. Im Endstadium, bedingt durch Strikturen und Fibrosierung der Lymphwege im Genitoanaltrakt, kommt es zu der gefährdeten Elephantiasis der äußeren Genitalien.

■ Diagnostik

Nachweis eines Anstiegs über 4 Titerstufen oder eines hohen Titers von Antichlamydien-Antikörpern.

Kultureller Nachweis aus Pustelinhalt der Primärläsion oder Lymphknotenpunktat. Auch ein PCR-Nachweis ist möglich.

■ Therapie

Perorale antibiotische Behandlung mit Doxzyklin 2-mal 100 mg/d über 21 Tage. Bei Unverträglichkeiten sind Erythromycin und Sulfamethoxazol wirksam.

B. Ulcus molle

Haemophilus ducreyi ist endemisch in den Ländern des tropischen Afrikas und in Südostasien. 3–7 Tage nach Infektion über eine Mikroverletzung tritt eine erythematöse Papel mit Übergang in eine Pustel auf, die in ein schmerzhaftes, weiches Ulcus (Ulcus molle) übergeht. Bei der Lues I ist dagegen das „Ulcus durum“ hart und schmerzlos.

Zahl und Größe der Ulcera molia können stark variieren. Bei etwa 50% der Patienten kommt es zur charakteristischen Ulcus-molle-Lymphangitis und 1–2 Wochen nach dem Pri-

märaffekt zum regionalen, schmerzhaften Ulcus-molle-Bubo. Bei etwa der Hälfte der Patienten findet sich eine Perforation nach außen mit Eiterentleerung; komplizierend treten Fisteln hinzu. Neben *Haemophilus ducreyi* können auch Erreger weiterer Geschlechtskrankheiten wie *Neisseria gonorrhoeae* in Ulcera molia nachgewiesen werden. Das gleichzeitige Vorhandensein von *Haemophilus ducreyi* und *Treponema pallidum* im selben Ulkus wird als Ulcus mixtum bezeichnet. Auch das Risiko einer HIV-Übertragung wird erhöht.

■ Diagnostik

In der mikroskopischen Abstrichuntersuchung finden sich gramnegative Stäbchen in fischzugartiger Anordnung. Der kulturelle Nachweis von *Haemophilus ducreyi* erlaubt eine Sicherung der Verdachtsdiagnose.

Merke Bei Stellung der Diagnose Ulcus molle sind zu Beginn der Therapie sowie 6 Wochen später Syphilis- und 6 Monate später HIV-Serologien durchzuführen, um eine Mehrfachinfektion nicht zu übersehen.

■ Therapie

Therapeutisch sind 1 g Azithromycin oral oder 250 mg Ceftriaxon i.m. als Einmalgabe wirksam.

C. Granuloma inguinale

Endemisch in der Karibik und in Südamerika. In den westlichen Industrieländern vorwiegend bei Homosexuellen. Erreger ist *Calymmatobacterium granulomatis*, ein gramnegatives Stäbchen mit typischer bipolarer Chromatinverdichtung (Sicherheitsnadel) in der Giemsa-Färbung. Die Erreger finden sich innerhalb von mononukleären Zellen im Gewebe (Donovan-Körperchen). Nach einer Inkubationszeit von 12 Tagen Auftreten von multiplen oder singulären, nicht schmerzhaften Papeln oder subkutanen Knoten mit granulomatöser Umwandlung. Aufgrund einer Fibrose der Lymphgefäße Gefahr der genitoanaln Elephantiasis. An Mischinfektionen denken.

■ Therapie

Therapeutisch oral Azithromycin 1-mal 1 g/Woche über 3 Wochen oder 21 Tage Ciprofloxacin 2-mal 750 mg täglich.

Andere venerische Erkrankungen



A. Lymphogranuloma venereum



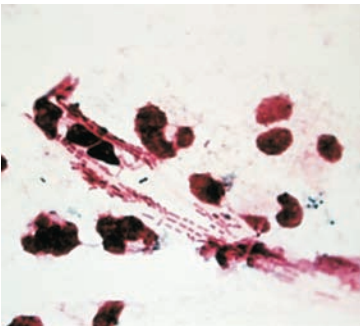
Ulcus molle



Ulcus molle



Perforierter Bubo bei Ulcus molle



Fischzugartige Anordnung von *H. ducreyi* in der Gram-Färbung

B. Ulcus molle



C. Granuloma inguinale

37.1 HIV/AIDS

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) induziert eine Immunschwäche mit Verlust der dendritischen Zellen und der CD4⁺-T-Lymphozyten. Folge sind die HIV-Krankheit und AIDS („acquired immune deficiency syndrome“) mit Auftreten von Infektionskrankheiten, Dermatosen und Tumoren, ungewöhnlich bezüglich Alter, Lokalisation und Verlauf.

A. Epidemiologie

In der westlichen Welt dominieren als Übertragungsmodus homosexueller Geschlechtsverkehr und Drogenabus; in Afrika und großen Teilen Asiens dominiert die heterosexuelle Übertragung. Die Neuinfektionen lagen in Deutschland zwischen 1997 und 2005 relativ konstant bei knapp 2000 pro Jahr. Im Jahr 2006 betrug die Zahl der Neuinfizierten aufgrund des erhöhten Risikoverhaltens in Deutschland 2600. Weltweit wird die Zahl der HIV-/AIDS-Patienten im Jahr 2007 auf 33 Mio geschätzt. Innerhalb der Altersgruppe zwischen 15 und 49 Jahren ist weltweit jeder Hundertste infiziert.

B. Ätiopathogenese

HIV ist ein zu den Lentiviren gehörendes Retrovirus, das über gp120 an das CD4-Molekül der T-Helferzellen, Makrophagen und Mikroglia bindet.

Das Virus kann in allen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Relevant für die Übertragung sind Kontakte mit Samenflüssigkeit oder Blutprodukten, insbesondere bei verletzter Schleimhaut. Bei Drogenabhängigen stellen gemeinsam benutzte kontaminierte Nadeln das höchste Risiko dar. Das Risiko einer Übertragung von der Mutter auf das Kind intrauterin, intra partum oder beim Stillen, kann durch eine antiretrovirale Therapie reduziert werden.

C. Klinische Klassifikation

Akute HIV-Infektion. Mononukleoseähnliches, makulopapulöses Exanthem mit Lymphadenopathie, Fieber und Nachtschweiß etwa 2–8 Wochen nach der HIV-Infektion. Neurologische Symptomatik mit Meningoenzephalitis, Fazialisparesen und generalisierter Lymphadenopathie. In der akuten Phase ist die Viruslast sehr hoch und die Patienten sind hochinfektiös. Durch die einsetzende Immunantwort sinkt zunächst die Viruslast und es kommt zum asymptomatischen Stadium, das Jahre bis Jahrzehnte andauern kann. Anhaltende CD4-

Depletion bewirkt nach unterschiedlicher Latenzzeit das ungewöhnliche Auftreten von viralen Infektionen wie Zoster.

HIV-assoziierte Erkrankungen, die nicht zur Definition AIDS gehören. Dazu zählen u.a. die bazilläre Angiomatose, die oropharyngeale Kandidose und der normal verlaufende monosegmentale Zoster als Zeichen einer beginnenden Immunschwäche bei CD4 < 500/μl.

AIDS. Die AIDS-definierenden Erkrankungen sind rechts aufgeführt. Die CDC-Klassifikation kombiniert die klinische Einteilung mit der Zahl der CD4⁺-Lymphozyten.

D. Virale HIV-/AIDS-Infektionen

Sie führen oft zur Diagnose einer HIV-Infektion. Ulzeration, Disseminierung und Persistenz deuten auf ein fortgeschrittenes Stadium hin.

Herpes-simplex-Virus. Bei Patienten mit CD4⁺-Lymphozyten < 200/μl treten persistierende, polyzyklische Ulzera ohne Spontanheilungstendenz auch atypisch lokalisiert auf.

Varizella-Zoster-Virus. Multisegmentaler Zoster ist ein sicherer Indikator für eine schwere Immunsuppression. Hämorrhagisch nekrotisierende, generalisierende Verlaufsformen bei Mitbeteiligung von Lunge und ZNS werden beobachtet. Therapeutisch Aciclovir i.v. (5–10 mg/kgKG/d für 10 Tage). Alternativ Famciclovir oder Valaciclovir.

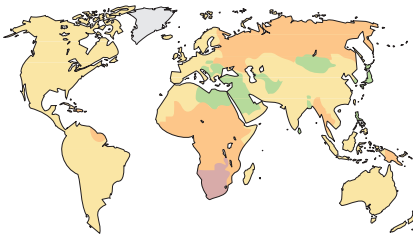
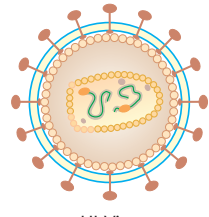
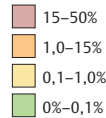
Zytomegalievirus (CMV). Persistierende orale und anorektale Ulzera. An Stamm und Extremitäten knotige, morbilliforme und makulopapulöse Exantheme oder einzelne erodierte Knoten. CMV-Retinitis ist häufig. Therapeutisch Ganciclovir.

Epstein-Barr-Virus. Orale Haarleukoplakie mit wellblechartigen, weißen Leisten am Zungenrand meist beidseitig sowie seltener an der Wangenschleimhaut.

Humane Papillomviren. Bei HIV-positiven Patienten sind die Condylomata acuminata anogenital, aber auch an der Mundschleimhaut sehr ausgeprägt, mit Therapieresistenz und häufigen Rezidiven. Weiter kommt es schneller zu invasiven Karzinomen.

Mollusca contagiosa. Nur bei Kindern vorkommend; bei Erwachsenen ein wichtiger Hinweis auf < 200 CD4⁺-Lymphozyten.

HIV/AIDS

HIV
Verteilung
2005

HI-Virus

A. Epidemiologie

sexuell/Körperflüssigkeiten



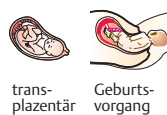
Drogen



Blutprodukte



Mutter/Kind

trans-
plazentärGeburts-
vorgang

beim Stillen

Übertragungswege

B. Ätiopathogenese

CD4-Lymphozyten/μl		Klinische Einteilung			A = asymptomatisch, akutes retrovirales Syndrom, Lymphadenopathiesyndrom B = HIV-assoziierte, aber nicht AIDS-definierende Erkrankungen C = AIDS-definierende Krankheiten
		A	B	C	
>500	1	Stadium 1		Stadium 3	
200-499	2				
<200	3	Stadium 2		AIDS	

Stadienklassifikation (CDC)

- Analkarzinom
- Kandidose von Bronchien, Trachea, Lungen u. ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten), CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes-simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomycose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal > 1 Monat
- Lymphom (Burkitt, immunoplastisches, primär zerebral)
- Mycobacterium avium complex oder Mycobacterium kansasii disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

AIDS-definierende Erkrankungen

C. Klinische Klassifikation



Hämorrhagischer Zoster



Persistierende HSV-Infektion

D. Virale HIV-/AIDS-Infektionen

E. HIV-/AIDS-Mykosen

Kandidosen. Die orale Kandidose ist in über > 90% durch *Candida albicans* verursacht und wird bei 70–80% aller HIV-positiven Patienten nachgewiesen. Bei Verdacht auf Soorösophagitis (Schluckbeschwerden) ist eine Gastroskopie angezeigt. Therapeutisch oral Fluconazol und Itraconazol bis 400 mg/d für 1–2 Wochen. Mit einer wirksamen Highly active antiretroviral (HAART)-Therapie sinkt die Prävalenz.

Haarzunge. Bei HIV-Patienten besteht eine erhöhte Inzidenz. Am Zungenrücken zeigt sich eine dunkelbraune Papillenhypertrophie durch bakterielle und fungale Mischinfektion. Therapeutisch Abbürsten der Zunge mit Zahnbürste unter Verwendung einer Vitamin-A-Säurehaltigen Lösung.

Malasseziaassoziierte Dermatosen. Ausgedehnte Pityriasis versicolor und Malassezia-Follikulitis mit juckenden, follikulären, erythematösen Papeln und Papulopusteln sind häufig.

F. Bakterielle HIV-/AIDS-Infektionen

Pyodermien. Insbesondere bei Drogenabusus staphylokokkenbedingte, rezidivierende Furunkel, Abszesse und Ekthymata.

Akut nekrotisierende, ulzerierende Gingivitis. Tiefe Ulzera bis zur Knochenerosion und zum Zahnverlust durch Kombination aus chronischer Infektionserkrankung (Fusobakterien, Spirillen, Hefen), Immunschwäche, Mangelernährung und mangelnde orale Hygiene, nur im Stadium AIDS.

Mykobakteriosen. Die Tuberkulose ist in Deutschland bei der HIV-Infektion selten, weltweit aber auch wegen der Multiresistenz der Erreger ein schwerwiegendes Problem.

Disseminierte atypische Mykobakteriosen werden bei HIV-/AIDS-Patienten mit CD4⁺-Lymphozyten < 100/μl beobachtet. Die Erkrankung der Haut ist eine hämatogene Absiedelung einer disseminierten Infektion. Sehr variabel in Form von Papeln, livid roten Flecken, Knoten, Ulzerationen oder fistelnden Abszessen. Neben einer tuberkulostatischen Therapie ist auch eine antiretrovirale Therapie erforderlich, muss aber sorgfältig bezüglich Arzneimittelinteraktionen abgestimmt werden.

Bazilläre Angiomatose. Granuloma-pyogenicum-ähnliche Knoten durch *Bartonella henselae* und *quintana*. Die Infektion tritt bei Patienten mit CD4-Zellen < 200/μl auf.

Auch Augen, Leber (Peliosis), ZNS, Lymphknoten und Knochen können mitbetroffen sein. Therapeutisch Erythromycin (2 g/d) oder Clarithromycin (1 g/d) über 2 Monate.

Syphilis. Die HIV-Infektion verändert den Verlauf der Syphilis (Kap. 36.2). Auffallend ist die rasche Progredienz der Erkrankung hin zur Tertiär- und Neurosyphilis innerhalb von wenigen Jahren. Serologisch fallen entweder extrem hohe VDRL- und TPPA-Titer, aber auch falsch negative IgM-Tests, areaktive IgG-Tests bis hin zur völligen Seronegativität auf.

Merke Eine Liquoruntersuchung ist bei jeder Lues bei HIV-Infektion unerlässlich.

Da Patienten mit HIV-Infektion ein höheres Risiko für eine frühe ZNS-Beteiligung haben, muss anstatt der dreimaligen i.m. Gabe von Benzathinpenicillin G 2,4 Mio i. E. bei der Spätsyphilis eine Behandlung wie bei der Neurosyphilis erwogen werden.

G. Maligne Hauttumoren bei HIV/AIDS

Bei HIV-Erkrankung/AIDS treten kutane Karzinome, Basaliome, Melanome gehäuft und ungewöhnlich aggressiv auf.

Kaposi-Sarkom. Bedingt durch das humane Herpesvirus 8 und Immunschwäche kommt es bei etwa 3% der HIV-positiven Patienten vor. Klinisch zeigen sich an Haut und Schleimhäuten, insbesondere am harten Gaumen, ovale, teils erythematöse, teils livide angiomatöse Knoten, gerne entlang der Hautspaltlinien. Mit Fortschreiten werden sie braun, können aber auch zu Granuloma-pyogenicum-artigen oder selten zu großflächigen Tumoren wachsen. In Afrika ist der Verlauf aggressiver. Ulzerierende Knoten und Lymphknotenbefall treten auf. Disseminierter Organbefall, insbesondere der Lungen und des Gastrointestinaltrakts, ist möglich. Therapeutisch Einleitung einer HAART. Lokal Exzision, Radiatio mit 20–30 Gy, Kryotherapie. Systemisch bei Organbefall Interferon, aber nur hilfreich bei > 300 CD4⁺-Lymphozyten. Bei fortgeschrittener Immunsuppression können palliativ Vincristin, Vinblastin oder liposomales Daunorubicin eingesetzt werden.

Analkarzinom. Ungewöhnlich aggressiv sind insbesondere durch onkogene Papillomviren ausgelöste, anogenitale Karzinome, die eine AIDS-definierende Erkrankung darstellen.

HIV/AIDS



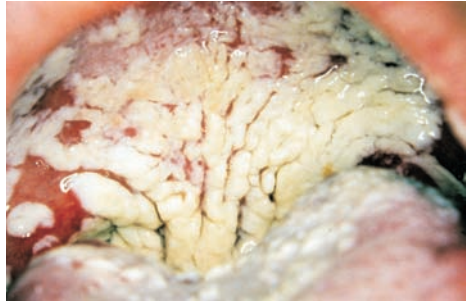
Haarleukoplakie

D. Virale HIV-/AIDS-Infektionen

Braune Haarzunge



Pityriasis versicolor



Orale Kandidose

E. HIV-/AIDS-Mykosen

Analer Primäraffekt

F. Bakterielle HIV-/AIDS-Infektionen

Lues II

H. Dermatosen

Zahlreiche Erkrankungen der Haut verlaufen bei HIV-Infizierten atypisch. Eine ungewöhnlich starke Erstmanifestation und Verschlechterung der Psoriasis kann auf eine HIV-Infektion hinweisen..

Arzneimittalexantheme. Bei HIV-Infizierten treten sie etwa 500-mal häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Häufige Auslöser sind *Sulfonamide*, Antiepileptika und Proteinaseinhibitoren. Auffallend sind schwere Verläufe des Erythema exsudativum multiforme bis zum Lyell-Syndrom.

Haarwachstumsstörungen. Postinfektiöses akutes Effluvium folgt der HIV-Infektion, das chronische Effluvium tritt bei AIDS auf. Nicht selten tritt bei AIDS-Patienten eine pathogenetisch ungeklärte Trichomegalie der Wimpern auf.

Lipodystrophiesyndrom. Variabel ausgeprägtes Syndrom, das entweder mit ausgeprägter Hyperplasie oder mit Verlust des subkutanen Fettgewebes im Gesicht und an den Extremitäten einhergeht. Wichtigster Auslöser ist die antiretrovirale Therapie mit Proteinaseinhibitoren.

Eosinophile Follikulitis. Disseminierte, stark juckende und gerötete Papeln und Plaques mit Entwicklung steriler Pusteln.

I. Diagnostik

HIV-positiv bedeutet Antikörper gegen HIV, nicht die Infektion. Diagnostisch bestimmend sind der Antigentest (p24) oder die HIV-PCR nur bei der akuten Infektion. Anschließend dient der PCR-Virusnachweis der Festlegung der Therapieindikation. Bei Verdacht erfolgt primär die Diagnose mittels ELISA. Ein positiver ELISA muss durch einen Western-Blot bestätigt werden. Antikörper bilden sich nach 6–12 Wochen; die Diagnostik bedarf des schriftlichen Patienteneinverständnisses.

J. Therapie

HAART. Oft werden 2 nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Proteaseinhibitor (PI) oder einem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) kombiniert. Die Therapieentscheidung berücksichtigt 3 Faktoren: die Klinik, CD4-Zahl und die Viruslast. Der optimale Zeitpunkt für die Therapieeinleitung bei chronischer HIV-Infektion wird diskutiert. Die Substanzen haben unterschiedliche Angriffspunkte. Trotz Kombinationsmöglichkeiten von Pharmaka bleibt das Problem der Resistenz- oder

Kreuzresistenzentwicklung. Neuentwickelt wurden die Entry- oder Fusionsinhibitoren.

Primärprophylaxe. Bei Helferzellen $< 200/\mu\text{l}$ erfolgt eine Prophylaxe gegenüber der *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (syn.: *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie) sowie gegen Toxoplasmose mit Cotrimoxazol oral.

Sekundärprophylaxe. Diese wird bis zum Erreichen einer Immunrekonstitution durchgeführt.

Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition. Bei einer Infektionswahrscheinlichkeit mit HIV nach Nadelverletzung von 1 : 200 bis 1 : 400 werden sofortiges Bluten und Desinfektionsmittel auf alkoholischer Basis empfohlen. Eine Prophylaxe allein mit Zidovudin (AZT) hat einen Schutzeffekt von etwa 80%. Die Postexpositionsprophylaxe muss innerhalb von 2 h bis maximal 72 h nach dem Unfall begonnen werden und in der Regel 28 Tage dauern. Die Standardprophylaxe nach HIV-Exposition besteht aus einer Kombination von 2 Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und einem Proteaseinhibitor.

Eine Behandlung infizierter Mütter verringert die HIV-Übertragung auf das Kind von 30% auf $< 5\%$ (antiretrovirale Behandlung in der Schwangerschaft, Sectio, antiretrovirale Behandlung des Kindes in den ersten Wochen nach der Geburt).

HIV/AIDS



Kaposi-Sarkome der Haut und der Zunge

G. Maligne Hauttumoren bei HIV/AIDS

Fixes toxisches Arzneiexanthem

H. Dermatosen

Ungewöhnlich hyperkeratotische Psoriasis bei HIV

Klinisch	CD4+-Lymphozyten/ μ l	HIV-RNA/ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und AIDS-definierende Erkrankungen (CDC: C, B)	alle Werte	alle Werte	eindeutig
asymptomatische Patienten (CDC: A)	<200	alle Werte	eindeutig
	201–349	alle Werte	ratsam
	350–500	50000–100000 Kopien	vertretbar
	>500	alle Werte	im Allgemeinen abzulehnen
akutes retrovirales Syndrom	normal – <500	sehr hoch	im Allgemeinen abzulehnen, bevorzugt in Studien

J. Therapie

38.1 Ernährung

A. Energiebedarf

In Industrieländern ist meist eine adäquate Ernährung verfügbar. Unterernährung ist hier bedingt durch Armut, Alkoholismus, Vernachlässigung von Kindern und Älteren, Essstörungen und konsumierende Erkrankungen.

In Entwicklungsländern sind schwere Erkrankungen der Haut Teil der Probleme der Mangelernährung.

B. Mangelernährung

Die 2 klassischen Manifestationen sind Marasmus und Kwashiorkor.

■ Marasmus

Verminderte Kalorienzufuhr mit Schwund von Körperfett und Muskelmasse, bei Kindern Wachstumsstörung. Fältelige Haut, Xerose, Haar- und Nagelwachstumsstörungen sowie follikuläre Hyperkeratosen.

■ Kwashiorkor

Schwerer Proteinmangel mit adäquater oder zu geringer Kalorienzufuhr. Es dominieren Ödeme, insbesondere abdominal, mit körperlicher und geistiger Retardierung. Die Haut ist ödematös verdickt, xerotisch, mit schuppigen Hyperpigmentierungen. Charakteristisch ist das Flaggenzeichen, abwechselnd helle und dunkle Streifen der Haare.

C. Essstörungen

Essstörungen sind psychosoziale Störungen. Sie hindern die davon Betroffenen, trotz ausreichenden Angebots adäquate Nahrungsmengen zu sich zu nehmen. Stark zunehmende Inzidenz, meistens bei jungen Frauen, die überzogen sind, zu viel Gewicht zu haben, und sich so zu Tode hungern.

■ Anorexia nervosa

Die Magersucht ist die klassische zwanghafte Essstörung, die zu verminderter Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust und Amenorrhö führt und mit hoher Letalität einhergeht. Teilweise glauben die Patienten, an Übergewicht zu leiden, und betreiben extensiv Sport. Hypovitaminosen sind selten, da Vitamine bewusst zugeführt werden. Manchmal kommt es sogar zur Aurantiasis cutis. Assoziierte Hautkrankheiten sind diffuse Alopezie, Lanugohaare, akrale Hyperhidrose mit Akrozyanose, Perniones und Raynaud-Syndrom.

■ Bulimie

Mit einer Prävalenz von bis zu 5% der jungen Frauen weitaus häufiger. Nach attackenartiger, extremer Nahrungsaufnahme wird von den Patientinnen Erbrechen induziert. Oft liegt auch ein Appetitzügler- und Laxanzienabusus vor. Das Körpergewicht kann normal, erniedrigt oder erhöht sein. Klinische Symptome sind Vergrößerung der Speicheldrüsen und Zahnschmelzdefekte, v. a. der Schneidezähne, durch die Magensäure. An der Mundschleimhaut anguläre Stomatitis, Gingivitis, Perlèche und Mundwinkelrhagaden durch das forcierte Erbrechen. Die Fingerknöchel zeigen gelegentlich entzündliche Schwielen (Russell-Zeichen) oder kleine Narben infolge des Kontakts mit den oberen Schneidezähnen.

D. Zink

■ Zinkmangel

Zink wird für die DNA- und Proteinsynthese, Zellteilung, Lymphozytenproliferation und Antikörperbildung benötigt und ist somit essenziell für Wachstum, Entwicklung und Immunsystem. Zink findet sich v. a. in Getreide- und Milchprodukten, Innereien und Muskelfleisch. **Klinik.** Die erworbene Zinkmangeldermatitis und die erbliche Acrodermatitis enteropathica sind klinisch nicht zu unterscheiden. Typisch ist die Trias:

- akrale periorifizielle, scharf begrenzte nässende, scharf begrenzte erytematöse Infiltrate,
- telogene Alopezie und
- rezidivierende Diarrhöen.

Selten finden sich Vesiculae, immer eine Superinfektion, auch mit *Candida* spp., Wachstumsverzögerung, neurologische Symptome und mentale Retardierung, Photophobie und Infektanfälligkeit.

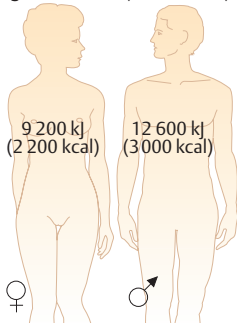
■ Acrodermatitis enteropathica

Die Acrodermatitis enteropathica ist eine autosomal-rezessiv vererbte, intestinale Zinkabsorptionsstörung, die durch Zinksubstitution korrigierbar ist.

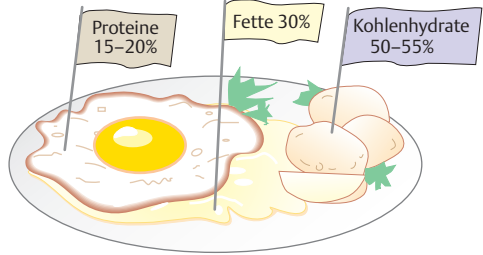
Merke Bei ausgeprägter periorifizieller und akraler Dermatitis differenzialdiagnostisch an einen Mangel an Zink, biotinabhängigen Carboxylasen, freien Fettsäuren sowie an eine zystische Fibrose und an ein Glukagonomsyndrom denken.

Ernährung

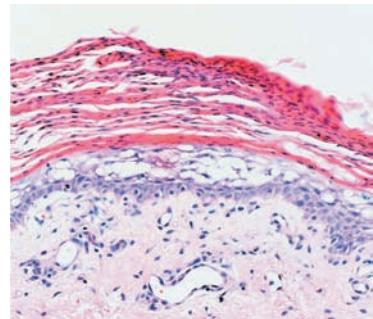
täglicher Bedarf (Mittelwerte)

**A. Energiebedarf**

empfohlener Anteil an der Energiezufuhr



Periorifizielle Erytheme und Erosionen mit Krusten bei Acrodermatitis enteropathica

Parahyperkeratose der Hornschicht.
Atrophe Epidermis mit zahlreichen Vakuolen
in den oberen Epidermislagen

Akrale parunguale Erytheme und Bläschen

D. Zink

38.1 Ernährung

E. Eisen

Eisen ist für den Sauerstofftransport und als Ko-Enzym wichtig.

■ Eisenmangel

Eisenmangel führt zu Anämie, Perlèche, Zungenbrennen und -atrophie, zu schwer assoziierbaren Symptomen wie diffuse Alopezie oder Glossitis; selten zu:

- Koilonychie,
- Plummer-Vinson-Syndrom: Dysphagie bei Ösophagusstrikturen.

■ Eisenüberschuss

Vermehrte Eisenresorption und -ablagerung ist die Ursache der Hämochromatose (Kap. 27.7).

F. Kupfer

Kupfer ist, wie viele Ionen, wichtig für das normale Funktionieren von Ko-Enzymen.

■ Kupfermangel

Die intestinale Kupferresorptions- und Kupfertransportstörung führt zum x-chromosomal-rezessiv vererbten Menkes-Syndrom. Ursächlich ist eine Mutation im ATP7A-Gen, das für eine Kupfertransport-ATPase kodiert. Bei Kindern kommt es zu mentaler Retardierung, Cutis laxa und brüchigem Haar, das an Glaswolle erinnert.

■ Kupferüberschuss

Beim Wilson-Syndrom besteht eine Störung der Caeruloplasminsynthese mit konsekutiver Anreicherung von Kupfer in der Leber und anderen Organen. Es kommt zu graubraunen Hauptpigmentierung oft prätibial, zu einer bläulichen Lunula und dem Kayser-Fleischer-Kornealring. Therapeutisch wird Penizillamin eingesetzt. Letzteres kann eine Elastosis perforans serpiginosa auslösen.

G. Vitaminmangelkrankungen

Merke Meist liegt ein kombinierter Vitaminmangel bei genereller Unterernährung vor.

Isolierter Vitaminmangel kann zu folgenden Erkrankungen führen:

- **Vitamin A:** häufig in Asien bei ausschließlichem Reiskonsum. Follikuläre Hyperkerato-

sen über den Streckseiten (Krötenhaut). Keratitis sicca, Keratomalazie sind in den armen Ländern häufige Ursache von Blindheit.

- **Vitamin B1 (Thiamin):** vorwiegend durch Alkoholismus bedingt. Berberi ist das klassische Krankheitsbild mit Ödemen, Herzinsuffizienz und Neuropathien.
- **Vitamin B2 (Riboflavin):** Stomatitis angularis, Papillenatrophie der Zunge, Glossitis. Periorifizielle superinfizierte Dermatitis wie bei Glukagonomsyndrom oder Acrodermatitis enteropathica.
- **Vitamin B3 (Niazin):** Die lebensbedrohliche Pellagra ist häufig in Ländern mit Mais als Hauptnahrungsmittel. Es entwickelt sich eine photosensitive Dermatitis mit hyperpigmentierter Lichenifikation und dicken, dunklen Schuppen am Nacken und am Handrücken. Typisch sind ferner Diarrhö, Demenz und ein hirnorganisches Psychosyndrom.
- **Vitamin B6 (Pyridoxin):** Cheilitis, Glossitis und periorifizielle Dermatitis sowie Neuropathien, ähnlich dem Vitamin-B₁₂-Mangel.
- **Vitamin B₁₂:** Klassisch sind die perniziöse Anämie, Glossitis (Möller-Hunter-Glossitis) mit Papillenatrophie, Polyneuropathie und Hyperreflexie.
- **Vitamin C:** Der Skorbut zeigt anfangs follikuläre Hyperkeratosen mit korkenzieherartigen Haaren, später perifollikuläre Einblutungen und hämorrhagische, ulzerierende Gingivitis bis zum Zahnverlust.
- **Vitamin D:** Die Rachitis im Kindesalter weist typische Skelettveränderungen mit gestörter Verkalkung bei Hypertrophie der Epiphysenknorpel auf. Als rachitischer Rosenkranz werden die Auftreibungen an der Knorpel-Knochen-Grenze der Rippen und entlang des Brustbeins bezeichnet. Bei Erwachsenen Osteomalazie, Alopezie.
- **Vitamin H (Biotin):** Krankheiten, die durch einen nahrungsbedingten Biotinmangel ausgelöst werden, sind nicht bekannt. Kongenitale Defekte biotinabhängiger Enzyme (Holokarboxylasemangel) führen zu ähnlichen Krankheiten wie die Acrodermatitis enteropathica.
- **Vitamin K:** Mangel führt zu Blutungsneigung mit Sugillationen und Ekchymosen.

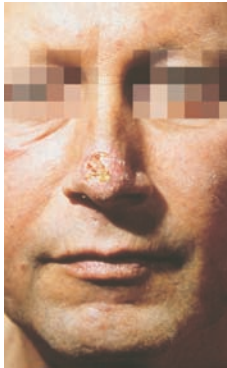
Merke Viele Vitamine und Spurenelemente beeinflussen physiologische Funktionen der Haut. Therapeutisch dienen Vitamin-D-Analoga zur Therapie der Psoriasis und Retinoide zur Behandlung von Akne und Ichthyosen.

Ernährung

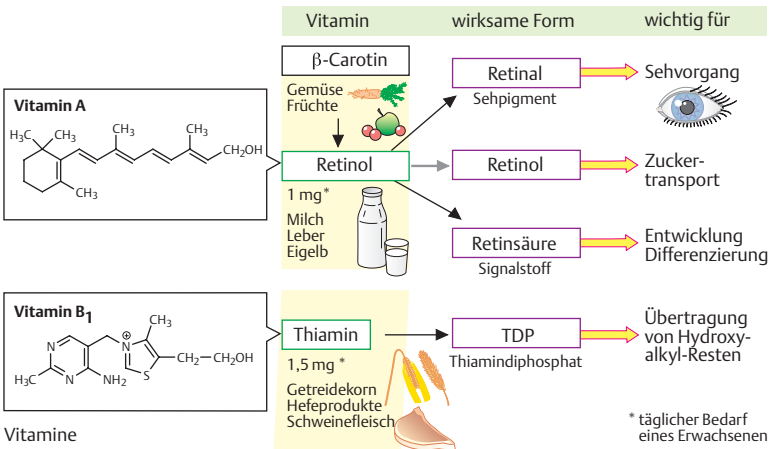
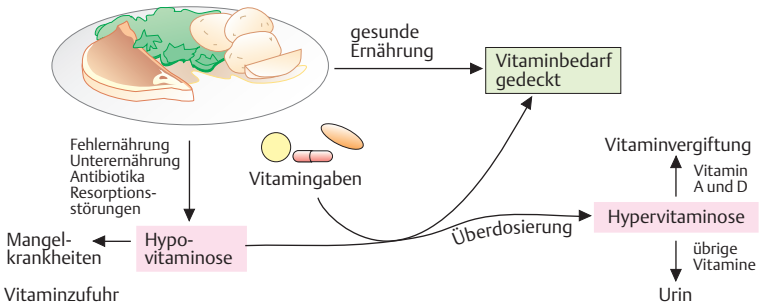
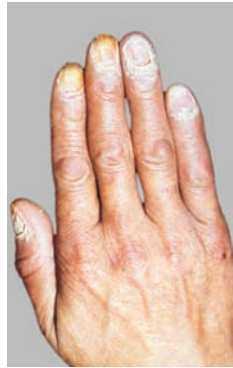


Perleche bei Eisenmangel

E. Eisen



Pellagra



Vitamine

G. Vitaminmangelkrankungen

38.2 Photodermatosen

A. Übersicht

Die Sonne ist als primäre Energiequelle der Erde notwendig für die Photosynthese, das Wachstum von Pflanzen und somit auch für die fossilen Brennstoffe Kohle, Gas und Öl. Sonnenlicht ist wichtig für Bereitstellung von Vitamin D und beeinflusst auch unser Wohlbefinden. Vom Spektrum der Strahlung erreichen UVB, UVA, sichtbares Licht und Infrarot-Strahlung die Erde.

■ Ultraviolette Strahlung (UV)

Pathophysiologisch der wichtigste Anteil des Sonnenlichts, die UV-Strahlung, wird unterteilt in:

- UVC, 40–280 nm; wird von der Ozonschicht absorbiert.
- UVB, 280–320 nm; verantwortlich für den Sonnenbrand; besitzt mutagene Fähigkeiten. Penetration meist in die Epidermis.
- UVA, 320–400 nm; tieferes Eindringen in die Haut, führt zu ROS, verantwortlich für Hautalterung und die meisten Photodermatosen, durchdringt Fensterglas.

UVA- und UVB-emittierende Lichtquellen werden in der Phototherapie zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen genutzt (Kap. 11.1).

■ UV-Schutz

Der natürlich vorkommende UV-Schutz ist primär der Aufbau der Lichtschwiele durch die Hornhaut und sekundär das Melanin (Kap. 3.2). UVA führt zu einer Sofortpigmentierung durch Oxidation des vorhandenen Melanins. UVB stimuliert die Melanozyten, vermehrt Melanosomenkomplexe zu bilden und auszuschleusen. Zur Vermeidung von UV-Schäden sind die Meidung von UV-Exposition, textiler UV-Schutz und Lichtschutzmittel sinnvoll.

Lichtschutzmittel. Es wird zwischen chemischen und physikalischen Filtern unterschieden. Die chemischen Filter wie Mexoryl, Cinnamat und andere absorbieren energiereiche Strahlung, während die physikalischen Filter (Titan-, Zinkoxid) bevorzugt die UV-Strahlung streuen und reflektieren. Der Lichtschutzfaktor gibt an, wie viel mehr UVB appliziert werden kann, bevor es zum Sonnenbrand kommt.

■ Kutane Wirkungen

Toxische Effekte der UV-Strahlung stellen sich bei jedem Individuum ein. Genetische Faktoren, Medikamente oder die Einwirkung topischer Substanzen modulieren die individuelle Lichtempfindlichkeit stark.

B. Akute toxische Effekte

■ Sonnenbrand, Dermatitis solaris

Epidemiologie. Je nach Hauttyp kommt es nach Überschreiten der individuellen Schwelle zu einem durch UVB ausgelösten, mehr oder weniger intensiven Erythem. Die Intensität der Dermatitis wird durch den Hauttyp, die Lichtreflektion (Wasser, Sand, Schnee), die Höhe (Abnahme der Lichtfiltration) und den Sonnenstand beeinflusst.

Pathogenese. Verschiedene Mediatoren wie die Zytokine IL-1, IL-6, TNF, Histamin und der DNA-Schaden selbst sind von Bedeutung.

Klinik. Scharf begrenzte, erythematöse, ödematöse Schwellung mit Bläschen und Blasen, die nach 12–24 h den Höhepunkt erreicht, analog einer Verbrennung I. oder II. Grades (Kap. 38.3).

Histopathologie. Charakteristisch ist die Nekrose einzelner Keratinozyten („sunburn cells“).

Differenzialdiagnose. Phototoxische und photoallergische Dermatitis.

Komplikationen. Fieber, Flüssigkeitsverlust, Elektrolytstörungen, Infektionen und Narben.

Therapie. Kühlende Umschläge, topisch Glukokortikosteroid-Lotio. ASS und antiphlogistisch wirksame Schmerzmittel sind nur bei früher Anwendung hilfreich.

C. Chronischer Lichtschaden

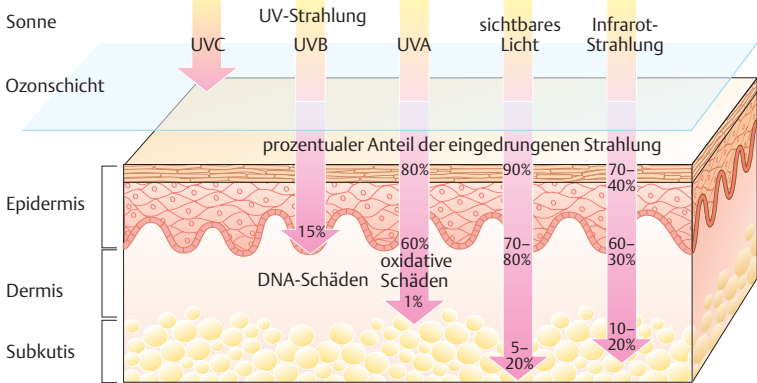
UV-Strahlung ist bei falscher Nutzung ein gefährlicher Umweltfaktor für den Menschen. Sie ist hauptverantwortlich für die extrinsische Alterung (Kap. 28.3), aber auch für die Entstehung maligner Hauttumoren (Basalzellkarzinom, spinözelluläres Karzinom, malignes Melanom). Die Auswirkungen der UV-Strahlen kumulieren über Jahrzehnte hinweg.

D. Pathologische Reaktionen

Manche Menschen reagieren pathologisch auf normalerweise verträgliche UV-Strahlung. Es gibt keine Standardklassifikation.

E. Phototoxische und photoallergische Reaktionen

Viele Medikamente können die Haut gegenüber UV-Strahlung sensibilisieren. Es wird zwischen phototoxischen und photoallergischen Reaktionen unterschieden. Eine Sensibilisierung kann auf topische oder systemische Substanzen erfolgen. Fast alle Reaktionen werden durch UVA-Strahlung ausgelöst.

Photodermatosen**A. Übersicht**

Dermatitis solaris, Grad-I-Sonnenbrand

B. Akute toxische Effekte

Solare Elastose



Flächige aktinische Keratosen



Spinozelluläre Karzinome auf aktinischen Keratosen

C. Chronischer Lichtschaden

38.2 Photodermatosen

■ Phototoxische Reaktion

Klinisch wie ein starker Sonnenbrand. Dosisabhängig führen insbesondere Medikamente mit Ringstrukturen bei entsprechender UVA-Strahlung zu phototoxischen Reaktionen. Klassische Beispiele sind Tetrazykline oder einige Psychopharmaka. Auch Pflanzen (Wiesengräserdermatitis) wie der Riesenbärklau, Feigen und Berloque als Bestandteil von Parfüms sind topische Photosensibilisatoren. Psoralen wird als photosensibilisierendes Agens bei der Psoriasisstherapie (Kap. 14.5) eingesetzt.

■ Photoallergische Reaktion

Durch Sensibilisierung entwickelt sich eine Typ-IV-Allergie gegen photoaktivierte Substanzen oder deren Abbauprodukte. Klassische Beispiele sind Phenothiazine und topische, halogenierte Salizylanilide und UVA-Filter.

Merke Häufig kann das gleiche Agens phototoxische und -allergische Reaktionen auslösen. Die Herausforderung besteht darin, das Agens zu identifizieren und zu meiden.

Bei der chronisch aktinischen Dermatitis kommt es meist durch UV-A oder UV-B zu therapieresistenten schweren Ekzemreaktionen.

F. Idiopathische Erkrankungen

■ Polymorphe Lichtdermatose (PLD)

Häufigste photosensitive Dermato­se bei allen Hautfarben (2–4%). Der Beginn fällt immer auf eine Steigerung der UV-Strahlung, so im Frühjahr bei der ersten Lichtexposition. Die PLD kann akneiform, urtikariell, EEM-artig und blasig sein. Gesicht, Decolleté und Unterarme sind am häufigsten betroffen. Beginn in jedem Alter.

Merke Die Effloreszenzen variieren interindividuell sehr stark, sind aber beim jeweiligen Patienten monomorph.

Histologisch finden sich perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate, die jenen eines Lupus erythematoses ähneln können.

Therapeutisch wirken insbesondere UVA- und UVB-Filter sowie ein Hardening mit schrittweiser Gewöhnung an die UVA-Strahlung präventiv. Glukokortikosteroide oral wirken post expositionem.

■ Lichturtikaria

Selten entwickeln Patienten nach Exposition mit UV-Strahlung oder gar Licht eine Urtikaria (Kap. 17.1). Protoporphyrrie und photoallergische Reaktionen ausschließen.

■ Hydroa vacciniformia

Bei Kindern führt vermutlich UVA zu Bläschen im Gesicht mit windpockenartigen Narben. In Japan sind Lymphomassoziationen beschrieben.

■ Aktinische Prurigo

Photosensitivität unter Indianern in den USA. In manchen Stämmen (Navaho) sind etwa 20% lichtsensitiv und weisen Dermatitis und Cheilitiden auf. Verschlechterung im Frühjahr und Übergang in eine chronische Prurigo oder chronisch aktinische Dermatitis. Völlig unklar ist, warum Individuen, die sich langfristig UV exponieren, eine Photosensitivität entwickeln.

G. Photoaggravierte Erkrankungen

■ Obligate Photoaggravation

Lupus erythematoses. UV-Exposition ist der wichtigste Trigger für chronisch kutanen und subakuten Lupus erythematoses. UV-Exposition kann auch einen systemischen Lupus erythematoses bis hin zum Nierenversagen auslösen.

Pemphigus erythematosus und vulgaris. Vermutlich durch Urokinase-Freisetzung sind beide durch UVB provozierbar.

Pellagra. Pellagra ist eine durch Niazinmangel bedingte, chronische Photodermatitis mit Hyperpigmentierungen (Kap. 38.1).

Porphyrrien. Viele Porphyrrien, insbesondere die erythropoetische Porphyrria, sind durch Licht oder UVA provozierbar.

Albinismus. Albinos entwickeln Photodermatitis und schwere chronische UV-Schäden. Die Albinos vom Kuna-Stamm der San-Blas-Inseln in Panama werden Mondkinder genannt.

■ Fakultative Photoaggravation

Dazu gehören Erkrankungen, die sich bei unangepasster UV-Exposition verschlechtern, im Regelfall aber, wie Ekzem, Psoriasis, Mycosis fungoides oder Lichen ruber planus, mit einer Phototherapie behandelt werden können.

Photodermatosen

a) Genetische Erkrankungen Xeroderma pigmentosum Bloom-Syndrom Cockayne-Syndrom Trichothiodystrophie Porphyrien, genetisch	c) Idiopathische Erkrankungen Polymorphe Lichtdermatose Lichturtikaria Hydroa vacciniformia
b) Mediatoren phototoxischer und photoallergischer Reaktionen Medikamente (Tetracykline) Pflanzen (Feigen, Sellerie) Chemikalien (Acridin, Eosin, 8-MOP)	d) Durch UV-Strahlung provozierbare Krankheiten Lupus erythematoses Pemphigus Pellagra Porphyrien, erworben e) Fakultative Exazerbation durch UV-Strahlung Ekzem Psoriasis Mycosis fungoides Lichen ruber

Klassifikation photosensitiver Erkrankungen

D. Pathologische Reaktionen

Wiesengräserdermatitis



Chronisch aktinische Dermatitis

E. Phototoxische und photoallergische Reaktionen

Lichturtikaria



Hydroa vacciniformia

F. Idiopathische Erkrankungen

38.3 Hitze, Kälte und andere Noxen

A. Hitze**■ Verbrennung**

Thermale Energie führt zu Verbrennungen der Haut, die nach Eindringtiefe in 3 Stadien unterteilt werden. Wichtig für die Prognose ist ferner die Ausdehnung nach der Neuner-Regel. Eine stationäre Aufnahme sollte bei Kindern mit Verbrennung II. Grades > 10% und bei Erwachsenen > 15% erfolgen. Im Zweifel stationäre Aufnahme.

Therapie. Bei umschriebener Verbrennung I. bis II. Grades sofort Kühlung, stark wirksame Glukokortikosteroide örtlich oder systemisch, Schmerztherapie. Beim Sonnenbrand (Kap. 38.2), der häufigsten Verbrennung I. Grades, ebenfalls symptomatisch therapieren. Bei einer Verbrennung II. Grades die Blasen intakt lassen, da sie als Infektionsschutz dienen. Ab einer Verbrennung III. Grades oder großflächigen Verbrennungen (> 30%) des I. bis II. Grades ist oft eine Verbrennungseinheit indiziert. Wesentlich sind Flüssigkeitsersatz, Sepsisprophylaxe und Prävention des Nierenversagens. Zu späteren Zeitpunkten Wundmanagement auch mit autologen Keratinozytentransplantaten.

■ Erythema ab igne

Langzeitwärmeanwendung durch Wärmflaschen, Heizdecken oder Sitzen vor dem Kamin führt zu netzförmigen, braunroten Makulä. Keine Therapie möglich.

B. Kälte**■ Erfrierung**

Akute Verletzung nach Abkühlung der Haut unter 0°C. Häufig an den Akren. Da die Erfrierung den Schmerz reduziert, wird der Kälteschaden anfangs unterschätzt. Beim Wiederaufwärmen des betroffenen Bereichs sind starke Schmerzen typisch. Stadieneinteilung wie bei Verbrennungen.

Therapie. Sehr langsames Wiederaufwärmen in warmer Umgebung, so in lauwarmem bis warmem Wasser. Später Débridement des abgestorbenen Gewebes nach Demarkation.

■ Fußbrand

Durch Aufenthalt in kaltem Wasser oder längere Auskühlung (<10°C) in feuchter Umgebung auftretende, örtliche Gefäß- und Gewebeschädigung bis zu Nekrose und Gangrän, ähnlich einer Erfrierung, meist unter Mitbeteiligung tieferer Gewebe. Neurovaskulärer Schaden mit Schmerzen, erythematöser Schwellung und Marmorierung der Haut.

■ Perniones, Frostbeulen

Häufig. Bei nur mäßiger Kälteeinwirkung (Herbst, Frühling) und meist vegetativer Durchblutungsstörung entwickeln sich an Akren oft junger Frauen und Kinder, über Tage persistierende, schmerzhafte, livide Knoten. Bei Untergewicht eher an Fingern und Zehen, bei guter Ernährung eher an Oberschenkeln und Mammae.

Differenzialdiagnose. Chilblain-Lupus-erythematodes und Lupus pernio bei Sarkoidose sind nicht kälteprovozierbar, können aber klinisch den Perniones sehr ähnlich sein. Ähnliche Histologie bei Perniones und Lupus erythematodes.

■ Andere Kälteverletzungen

Kälte kann zur Pannikulitis führen wie bei der neonatalen subkutanen Fettnekrose oder der Eis-am-Stiel-Pannikulitis der Mundschleimhaut. Die Kryotherapie von Warzen oder aktinischen Keratosen ist ein Beispiel für therapeutisch gewünschte Grad-I–II-Kälteschäden.

Kryoglobulinämie und Kryoproteinämien führen zu akralen Entzündungen und Nekrosen (Kap. 27.4).

C. Andere Noxen**■ Chemische Verletzung**

Meistens bei Haushalts- oder Berufsunfällen. Säuren führen zu scharf begrenzten, oft oberflächlicheren Koagulationsnekrosen. Laugen führen durch Verflüssigung zu tieferen und ausgedehnteren Kolliquationsnekrosen. Im industriellen Bereich stehen zur Behandlung entsprechende Puffer zur Verfügung. Notfalls maximal mit Wasser spülen.

■ Ionisierende Strahlung

Oft entwickelt sich nach der Therapie mit Röntgenstrahlung eine akute Strahlendermatitis, anschließend eine poikilodermatische Narbe (Radioderm) mit der Gefahr von Karzinomen und Angiosarkomen Jahrzehnte später.

■ Stromverletzung

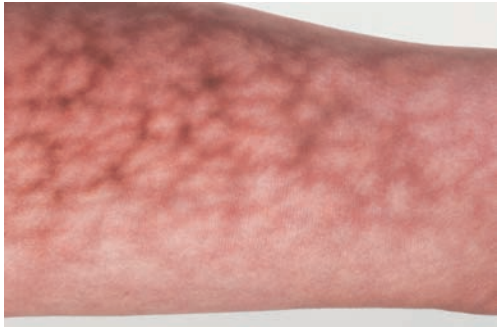
Kontakt mit Strom verursacht am Eintritts- und Austrittsort eine Strommarke und schwer mutilierende vernarbende Entzündungen.

Hitze, Kälte und andere Noxen



Verbrennung II. Grades

A. Hitze



Erythema ab igne



Perniones

B. Kälte



Kältepannikulitis



Radioderm durch ionisierende Strahlung

C. Andere Noxen



Verätzung durch Zement

A. Häufigkeit/ökonomische Relevanz

Von den jährlich angezeigten Berufskrankheiten sind knapp 30% Hautkrankheiten. Hiervon werden etwa 9% als beruflich bedingte Hauterkrankungen anerkannt. Mit über 40 Mio € verursachten sie in Deutschland über ein Drittel der von den Unfallversicherungsträgern zu tragenden Aufwendungen.

B. Definition

In der Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung (BeKV) ist unter *Nr. 5101* definiert, wann eine Berufsdermatose vorliegt:

„Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiedererleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.“

Die Erkrankung ist *schwer* bei:

- Klinischer Schwere nach Art, Ausprägung oder Ausdehnung (Blasen, Rhagaden, Schmerzhaftigkeit, Entstellung oder Folgeschäden).
- Klinisch manifesten Kontaktsensibilisierungen auf beruflich nicht vermeidbare Kontaktallergene.
- Dokumentierter Behandlungsbedürftigkeit von > 6 Monaten.

Wiederholte Rückfälligkeit liegt vor, wenn 3 Krankheitsepisoden, also mindestens 2 Rückfälle, dokumentiert sind.

Cave Besteht zwischen den Episoden noch Behandlungsbedarf, liegt eine *Verschlimmerung* vor, aber kein Rückfall.

Die *Verschlimmerung* differenziert man in

- die richtungsgebende Verschlimmerung; berufliche Ursachen wiegen schwerer als endogene Ursachen,
- die anhaltende, begrenzte Verschlimmerung.

Besteht der Verdacht auf eine beruflich bedingte Hautkrankheit und ist sie schwer oder wiederholt rückfällig, kann der Arzt ein Hautarztverfahren einleiten. Hat sich der Patient deswegen bereits beruflich verändert, ist der Arzt verpflichtet, eine Berufskrankheitsanzeige zu stellen.

C. Hautarztverfahren

Glaubt der Arzt, dass durch frühzeitige Intervention (Schutzmaßnahmen, Umsetzung am Arbeitsplatz) die Gefahr abzuwenden ist, meldet er ein Hautarztverfahren.

Um eine beruflich bedingte Hauterkrankung möglichst frühzeitig zu erkennen, wurde dieses Verfahren 1972 eingeführt. Hier erstellt der Hautarzt zu Lasten der Berufsgenossenschaft einen Hautarztbericht (allergologische Testergebnisse, Präventionsempfehlungen, Therapieplan) an den Unfallversicherungsträger (z. B. die Berufsgenossenschaft). Kopien erhält mit Zustimmung des Patienten der behandelnde Arzt oder Werksarzt. Nach entsprechenden Ermittlungen erfolgt dann ggf. die Berufskrankheitsanzeige.

D. Berufskrankheitsanzeige

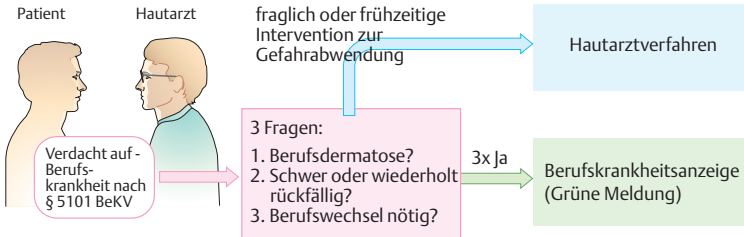
Zur Erstattung ist neben dem Arzt auch der Unternehmer verpflichtet, wenn eine berufliche Änderung notwendig ist. Sie erfolgt an die Unfallversicherungsträger (z. B. Berufsgenossenschaften). Meist kann die Berufskrankheit verhindert werden. Bleibt der Verdacht bestehen, wird i. d. R. in einem *dermatologischen Gutachten* geprüft, ob die Hauterkrankung berufsbedingt ist.

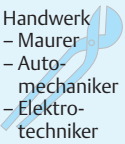
Der Unfallversicherungsträger prüft, ob

- eine versicherte Tätigkeit vorliegt,
- eine berufliche Exposition gegenüber schädigenden Substanzen vorgelegen hat.

Nach Anerkennung einer Berufsdermatose als Berufskrankheit nach Nr. 5101, ist die *Minde rung der Erwerbsfähigkeit (MdE)* bezogen auf den allgemeinen Arbeitsmarkt zu bemessen. Die MdE berechnet sich nach dem Ausmaß der Erkrankung und der beruflichen Einschränkung, die durch das Ausmaß der Erkrankung (so das Spektrum der Allergien) bedingt ist. Ab einer MdE > 20% besteht Rentenanspruch.

Typische Beispiele von bei bestimmten Berufsgruppen als Auslöser wirkenden, spezifischen Allergenen/Irritantien und den resultierenden Berufskrankheiten sind auf der Bildtafel rechts aufgeführt.

Berufskrankheiten**A. Häufigkeit/ökonomische Relevanz****C. + D. Hautarztverfahren und Berufskrankheitsanzeige**

Beruf	Toxischer Reiz	Kontaktallergen	Klinik
Friseur 	– Haare waschen – Haare färben – Benutzung von Latexhandschuhen	– Nickel (z.B. in Scheren) – Haarfärbemittel – Naturlatex	
Medizin – Pflege – MTA – Arzt 	– Hände waschen – Hände desinfizieren – feuchte Hände in Latexhandschuhen	– Desinfektionsmittel – Gummi-chemikalien – Emulgatoren – Konservierer	
Handwerk – Maurer – Auto-mechaniker – Elektro-techniker 	– Zement-/ Kalkarbeiten – Kontakt mit Öl – Maschinen-reparaturen – häufiges Händewaschen	Dichromat in – Öl – Zement – Lederhand-schuhen – Schuhen	

Berufsgruppen und häufige Allergene (Beispiele)

V Anhang

ACR	American College of Rheumatology	CRABP	Cellular retinoic Acid binding Protein
ADCC	Antibody dependent cell-mediated Cytotoxicity	CRBP	Cellular Retinol-binding Protein
Ag	Antigen	CREST	Kalzinose, Raynaud, Ösophagus-sklerose, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
ACEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose	CTCL	Cutaneous T Cell Lymphoma
AIDS	Acquired immune Deficiency Syndrome	CTGF	Connective-Tissue Growth Factor
AIP	Akute intermittierende Porphyrie	CTL	Cytotoxic T-Lymphocytes
Ak	Antikörper	CUP	Cancer of unknown Primary
AK	Amyloid K	CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
ALA	Aminolävulinsäure	cw	Continuous Wave
ALM	Akrolentiginöses Melanom	CyA	Cyclosporin A
AML	Akute myeloische Leukämie	DADPS	Diaminodiphenylsulfon (Dapson)
AN	Acanthosis nigricans	DC	Dendritische Zelle
ANCA	Antineutrophil cytoplasmatic Antibodies	DD	Differenzialdiagnose
ANA	Antinuclear Antibodies	DDLE	Disseminierter diskoider Lupus erythematodes
APC	Antigen presenting Cell	DEET	Diethyltoluamid
APECED	Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis ectodermal Dystrophy	DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
APL-AK	Antiphospholipid-Antikörper	DHF	Dihydrofolsäure
ARA	American Rheumatism Association	DIC	Disseminierte intravasale Koagulation
ASS	Azetylsalizylsäure	DIF	Direkte Immunfluoreszenz
ATRA	All-trans-Retinsäure	DNA	Desoxyribonukleinsäure
AZT	Azathioprin	DOPA	Dopamin
B.	Borrelia	DPW	Dermatoskopie-Punktwert
BALT	Bronchus associated lymphoid Tissue	DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and systemic Symptoms
BB	Borderline-Lepra	dSSc	Diffuse cutaneous systemic Sclerosis
BMZ	Basalmembranzone	DT	Delayed Tanning
BP	bullöses Pemphigoid	DTHR	Delayed Type Hypersensitivity Reaction
BPO	Benzoylperoxid	DTIC	Dimethyl-trizeno-imidazol-Carboxamid
BZK	Basalzellkarzinom	EAA	Exogen allergische Alveolitis
C.	Corynebacterium oder Candida	EB	Epidermolysis bullosa
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	EBA	Epidermolysis bullosa acquisita
cANCA	Cytoplasmic Antineutrophil cytoplasmatic Antibodies	EBD	Epidermolysis bullosa dystrophica
cART	Combined antiretroviral Therapy	EBJ	Epidermolysis bullosa junctionalis
CAST	Cellular Allergen Stimulation Test	EBS	Epidermolysis bullosa simplex
CBCL	Cutaneous B Cell Lymphoma	EBV	Epstein-Barr-Virus
CCR	Chemokinrezeptor	ECHO	Enteric cytopathogenic Human Orphan
CD	Cluster Designation	ECP	Eosinophilic cationic Protein
CDIC	Chronic disseminated intravascular Coagulopathy	ECL	Entero-Chromaffin-like
CDLE	Chronisch diskoider Lupus erythematodes	EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
CEA	Carcinoembryonic Antigen	EED	Erythema elevatum et diutinum
CH	Constant Domain of heavy Chain	EEM	Erythema exsudativum multi-forme
CHILD	Congenital Hemidysplasia with ichthyosiform Nevus and Limb Defects	ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
CK	Kreatinkinase	EMA	Epitheliales Membranantigen
CL	Constant Domain of light Chain	EGF	Epidermal Growth Factor
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie	Er:YAG	Erbium:Yttrium Aluminium Granat (Laser)
CMK	Chronisch mukokutane Kandidose	FACS	Fluorescence activated Cell Sorting
CMV	Zytomegalievirus		
CNI	Calcineurininhibitor		
COL	Collagen		

FAMMM	Familial atypical multiple Mole Melanoma	LP	Lichen ruber planus
fd	Frequency doubled	LSA	Lichen sclerosus et atrophicus
FGF	Fibroblast Growth Factor	ISSc	Limited systemic Sclerosis
FITC	Fluoresceinisothiocyanat	LT	Leukotrien
FOX	Forkhead Box	M., Mm.	Musculus, Musculi
FSME	Frühsummermeningoenzephalitis	M.	Microsporum oder Mycobacterium
FTA-ABS	Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorption	M	Molar
GA	Granuloma anulare	mAB	Monoclonal Antibody
GABEB	Generalisierte atrophische bullöse Epidermolysis bullosa	MAGP	mikrofibrillinassozierte Glykoproteine
GAGs	Glykosaminoglykane	MALT	Mucosa associated lymphoid Tissue
GALT	Gut associated lymphoid Tissue	MDE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
GIT	Gastrointestinaltrakt	MED	Minimale Erythredosis
GvHD	Graft versus Host Disease	MEN	Multiple endokrine Neoplasien
Gy	Gray	MF	Mycosis fungoides
HAART	Highly active antiretroviral Therapy	MGUS	Monoklonale Gammopathie ungewisser Signifikanz
HE	Hämatoxylin und Eosin	MHC	Major Histocompatibility Complex
HHV	Humane Herpesviren	MIF	Migration inhibitory Factor
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie	MM	Malignes Melanom
HIV	Humanes Immundefizienzvirus	MMF	Mycophenolatmofetil
HLA	Humanes Leukozytenantigen	MOP	Methoxypsoralen
HPV	Humane Papillomviren	MPD	Minimale phototoxische Dosis
HSC	Hand-Schüller-Christian-Krankheit	MPV	Merkel-Zell-Polyomavirus
HSV	Herpes-simplex-Virus	mRNA	Messenger RNA
i.c.	Intrakutan	MRSA	Methizillinresistenter Staphylococcus aureus
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule	MSH	Melanozytenstimulierendes Hormon
IF	Immunfluoreszenz	mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
IFN	Interferon	MTX	Methotrexat
Ig	Immunglobulin	Nd:YAG	Neodymdotierter Yttrium Aluminium Granat (Laser)
IGF	Insulin-like Growth Factor	NEMO	NFkB-essential-Modulator
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz	NF	Neurofibromatose
IL	Interleukin	NF-AF	Nuclear Factor-activated T Cells
ILVEN	Inflammatory linear verrucous epidermal Nevus	NF-kB	Nukleärer Faktor kappa B
i.m.	Intramuskulär	NGNCU	Nichtgonorrhoeische Nichtchlamydienurethritis
INR	International normalized Ratio	NICH	Non-involuting congenital Hemangioma
IPD	Immediate Pigment Darkening	NK	Natürliche Killerzellen
IPLS	Intense pulsed Light Source	NL	Necrobiosis lipoidica
IR	toxisch-irritativ	MMM	Noduläres malignes Melanom
IU	International Units	NNN	Novy-McNeal-Nicolle(-Medium)
i.v.	Intravenös	NO	Stickstoffmonoxid
JAK	Januskinase	NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
JXG	Juveniles Xanthogranulom	NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
KIT	Tyrosine Kinase Receptor	NSAID	Non steroidal anti-inflammatory Drug
KOF	Körperoberfläche	NSE	Neuronenspezifische Enolase
L.	Leishmania	NZN	Näuszellnävus
LAD	Lineare IgA-Dermatose	OAS	Orales Allergiesyndrom
LC	Langerhans Cell	PÄ	Prednisolonäquivalent
LE	Lupus erythematoses	pANCA	Perinuclear antineutrophil cytoplasmatic Antibodies
LFA	Lymphocyte Function associated Antigen		
Lig., Lig.	Ligamentum, Ligamenta		
LK	Lymphknoten		
LL	Lepromatöse Lepra		
LMM	Lentigo-maligna-Melanom		

Abkürzungen

PAS	Periodic Acid Schiff (reaction)	SHML	Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	SHR	Schwere Hautreaktionen
PCR	Polymerase Chain Reaction	SJS	Steven-Johnson-Syndrom
PCT	Porphyria cutanea tarda	SLE	Systemischer Lupus erythematosus
PDGF	Platelet-derived Growth Factor	SLIT	Sublinguale Immuntherapie
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor	sm	Smooth Muscle
PDT	Photodynamische Therapie	SSc	Systemic Sclerosis
PE	Probenentnahme	SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
PGD	Prostaglandin	STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
PHACE	Posterior Fossa Dandy-Walker Malformation, Segmental Hemangioma, Arterial Anomalies, Cardiac Anomalies [Aortenisthmusstenose], Eye Anomalies	STD	Sexually transmitted Disease
PI	Proteaseinhibitoren	T.	Trichophyton oder Trichomonas
PLD	Polymorphe Lichtdermatose	TC	Cytotoxic T Cell, CD8+
PLEVA	Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta	TCA	Trichloroacetic Acid
p.o.	Per os	TCR	T Cell Receptor
PORCN	Porcupine homolog (Drosophila)	TD	Tumordicke
PPD-S	Purified Protein-derivative Standard	TDP	Thiamindiphosphat
PTEN	Phosphatase und Tensin homolog	TE	Tuberkulineinheit
PTS	Postthrombotisches Syndrom	TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
PUPPP	Pruritic urticarial Papules and Plaques of Pregnancy	TGF	Transforming Growth Factor
PUVA	Psoralen plus UV-A	TH	T Helper Cell
RA	Retinsäure	THF	Tetrahydrofolsäure
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test	TL	Tuberkuloide Lepra
REM	Retikuläre erythematöse Muzinose	TLR	Toll-like-Rezeptor
RhD	Rhesus-D-Antigen	TMEP	Telangiectasia macularis eruptiva perstans
RICH	Rapidly involuting congenital Hemangioma	TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
RNA	Ribonucleic Acid	TPMT	Thiopurinmethyl-Transferase
ROS	Reactive Oxygene Species	TPPA	Treponema-pallidum-Partikel-agglutination
RPR	Rapid Plasma Reagin	TR	Thermische Relaxationszeit
RTI	Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	UV	Ultraviolett
S.	Staphylococcus oder Streptococcus	V.a.	Verdacht auf
SALT	Skin associated lymphoid Tissue	VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose, Osteitis	VH	Variable Domain of heavy Chain
SCLE	Subacute cutaneous Lupus erythematosus	VL	Variable Domain of light Chain
SHH	Sonic Hedgehog	VLDL	Very low Density Lipoprotein
		VZV	Varizella-Zoster-Virus
		XG	Xanthogranulom
		YAG	Yttrium Aluminium Granat
		ZNS	Zentralnervensystem

Seiten 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 49, 59, 61, 63, 65, 77, 79, 113, 117, 145, 147, 149, 151, 153, 177, 179, 263, 387

aus: Grevers G, Röcken M. Taschenatlas Allergologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008

Seiten 9, 107, 379

aus: Koolmann J, Röhm K-H. Taschenatlas Biochemie des Menschen. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009

Seiten 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105

aus: Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008

Seite 45

aus: Passarge, E. Taschenatlas Humangenetik. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008

Für die Erstellung der aufgeführten Bildtafeln wurden Abbildungen, auch in Teilen und modifiziert, aus den oben genannten Werken übernommen.

Seite 17

Foto Mitte rechts: http://www.afrikaansealbinos.nl/Eng/Projecten/Senegal/project_senegal.html; mit freundlicher Genehmigung

Seite 131

Fotos mit freundlicher Genehmigung der Patientin

A. und B. Behandlung durch Dr. Borelli, München;

C. Behandlung durch Dr. Wiest, München

Seite 183

Foto oben links mit freundlicher Genehmigung der Patientin

Seite 303

Foto Mitte rechts: Abbildung und Legende von Frau Dr. Christina Ambros-Rudolph (Graz, Österreich), mit freundlicher Genehmigung

Seite 357

Foto unten rechts: Eichenprozessionsspinner; mit freundlicher Genehmigung des Ordnungsamts Kreis Heinsberg, 52525 Heinsberg

Seite 383

Foto Mitte rechts mit freundlicher Genehmigung des Patienten

- A**
- ABCD-Regel, Dermatoskopie 66f
- ABCDE-Regel 254
- Ablation
- Laser 124
- Abwehrzellen 24
- Acanthosis nigricans (AN) 210, 292, 298
- Diabetes mellitus 284
- Aciclovir 104
- Acitretin 110
- Acne 272
- Acne neonatorum 300
- Acrodermatitis chronica atrophicans 336
- Acrodermatitis enteropathica 376
- Acrokeratosis Bazex 298
- Actinomyces israelii 332
- Actinomyces sp. 350
- Adalimumab 82
- Adapalen 110
- Adenokarzinom, papilläres 214
- Aderhautmelanom 258
- Adherent Junctions 4
- Adiponecrosis subcutanea neonatorum 198
- Adipozyten 12
- Adnexdrüsen 6
- Adnexkarzinom, mikrozystisches 214
- Adnextumoren 212f
- maligner 214
- Ästhetische Chirurgie 130
- A-Fasern 18
- Afipia felis 334
- AIDS 370f
- Dermatoze 374
 - Diagnostik 374
 - Epidemiologie 370
 - Lipodystrophie 198
 - maligner Hauttumor 372
 - Psoriasis 374
 - Syphilis 364, 372
 - Therapie 374
 - Virustatika 106
- AIDS-definierende Erkrankungen 370
- Akantholyse 4, 52
- Akanthose 52
- Akarizide 108
- Akne 272
- Akneiforme Erkrankung 272
- Arzneireaktion 308
- Akroangiodermatitis 232
- Akromegalie 286
- Aktinomykose 332
- Albinismus 16, 250
- Alitretinoin 110
- Alkylanzien 92
- Allergiesyndrom, orales (OAS) 178
- Allergietest 58f
- Allethrin 108
- Alloknesie 18
- Allylamine 102
- Alopecia areata 278
- Alopecia specifica 362
- Alopezie 278
- androgenetische 278
 - frontal fibrosierende 278
 - vernarbende 278
- α -Hydroxy-Säuren 114
- Altershaut 304
- Aluminiumsalze 116, 276
- Aminoglykoside 98
- Amniozentese 44
- Amöbiasis 352
- Amputation 128
- Amyloid 282
- Amyloidose 282
- Anabolika-Akne 272
- Analkarziom 372
- Anamnese 136
- Anaphylaxie 178
- Anästhesie 126
- Ancylostoma sp. 354
- ANGEL, Painful Tumors 228
- Angina syphilitica sive specifica 362
- Angiofibrom 226
- Angioid Streaks 200
- Angiokeratom 236
- Angioleiomyom 228
- Angiolipom 226
- Angiom, eruptives 234
- Angiomatose, bazilläre 334, 372
- Angioödem 178
- Arzneireaktionen 308
- Angiosarkom 236
- Angry-Back-Syndrom 64
- Anhidrosis 276
- Anorexia nervosa 376
- Anthelmintika 108
- Antibiotika 94f
- Wirkweise und Resistenzen 94
 - zytostatische 92
 - topische 100
- Antidepressiva, trizyklische 112
- Antigenmapping 54
- Antigenpräsentierende Zellen (APC) 24
- Interaktion mit T-Zellen 26
- Antihidrotika 116
- Antihistaminika 112
- Anti-IL-12/IL-23p40-Therapie 82
- Antinfektiosa 94f
- Antikörper 30
- Antimetaboliten 90
- Antimykotika 102
- Antiparasitika 108
- Antiphlogistika, nichtsteroidale 88
- Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) 266
- Antiphospholipidsyndrom 266
- Antiproliferativa 114f
- Antipruriginosa 112
- Anti-TNF-Therapie 82
- Aphthoid Pospischill-Feyrter 320
- Aplasia cutis congenita 300
- Apoptose 42, 52
- Arsen 220
- Artefakte 316
- Arteriitis temporalis 262
- Arthritis, reaktive 158
- Arthropoden 356
- Arthus-Phänomen 38
- Arzneimittelxanthem
- fixes toxisches 308
 - HIV 374
- Arzneireaktion 306
- rosazeaähnliche follikuläre 274
- Ashy-Dermatose 162
- Asthma bronchiale 152
- Ataxia teleangiectatica 310
- Atopie-Patchtest 64
- Atopisches Ekzem 148 f
- Pathogenese 148
 - Therapie 150
- Atrophie 52, 138
- streifige 207
- Atrophie blanche 268
- Aufklärungsgespräch 126
- Auflichtmikroskopie 66
- Autoimmundermatose, bullöse 168f
- Autonome Nerven 18
- Azathioprin (AZT) 80
- Azelainsäure 114
- Azole 102

B

Baboon-Syndrom 144, 308
 Bakteriologie 56
 Balanitis circinata 158
 BALT 22
 Bannwarth-Syndrom 296
 Barriere
 – gestörte epidermale 148
 – mechanische 20
 Bartonella henselae 334, 372
 Bartonella quintana 372
 Basalmembranzone 4f
 Basalzellkarzinom (BZK) 216f
 – nävoide 314
 – pigmentiertes 216
 – sklerodermiformes 216
 – superfizielles 216
 – Therapie 218
 – ulzeriertes 218
 Basalzellkarzinom-Syndrom
 218, 314
 Becker-Nävus 208, 252
 Bednar-Tumor 230
 Benzoylbenzoat 108
 Benzoylperoxid 114
 Berufskrankheiten 386
 Berufskrankheitsanzeige 386
 Bettwanze 356
 Bexaroten 110
 Bildgebende Verfahren 70
 Bindegewebe
 – benigne Tumoren 226
 – maligne Tumoren 230
 Biologicals 82
 Biopsietechnik 50
 Biotin 378
 Birbeck-Granula 246
 Birt-Hogg-Dubé-Syndrom 314
 Bissverletzung 334
 Blaschko-Linien 206
 Blastomyces dermatitidis 350
 Blastomykose 350
 Blitzlampe, hochenergetische
 124
 BLOCK, Hautmetastasen 224
 Blue-Rubber-Bleb-Nevus-
 Syndrom 232
 B-Lymphozyten 30
 Borrelia burgdorferi 336
 Borrelia recurrentis 336
 Borreliose 336
 Botulinumtoxin 116, 130
 – Schweißdrüsen 276
 Breitband-UVB 118
 Brivudin 104
 Bromhidrosis 276
 Bufexamac 88
 Bulimie 376
 Bulla repens 328

Bullöse Arzneireaktion 308
 Bullöses Pemphigoid 170
 Bullosis diabetorum 284
 Buschke-Löwenstein-Tumor
 224
 B-Zelle 30
 B-Zell-Lymphom, kutanes
 (CBCL) 242

C

Café-au-Lait-Fleck 252
 – Neurofibromatose 310
 Calcineurininhibitoren 80
 Calcinosis cutis 294
 Calymmatobacterium
 granulomatosis 368
 Cancer of unknown Primary
 (CUP) 224
 Candida albicans 346f
 Candida sp. 346
 Capillaritis alba 268
 Capsaicin 166
 Caput medusae 290
 Carboplatin 92
 Carcinoma en Cuirasse 224
 Carcinoma-in-situ 220
 Carney-Komplex 252, 314
 CART 106, 374
 CAST 48
 CD30⁺-lymphoproliferative
 Erkrankung 242
 CD30⁺-T-Zell-Lymphom,
 kutanes 242
 CD4⁺-Helferzellen 40
 CD4⁺-Memory-T-Zellen 40
 CD8⁺-zytotoxische T-Zellen
 40f
 C-Fasern 18
 Chalazion 328
 Charcot-Fuß 296
 Chediak-Higashi-Syndrom
 250
 Chemokine 32
 Chilblain-Lupus 188
 CHILD-Syndrom 208
 Chinolone 98
 Chlamydia trachomatis 360,
 368
 Chlamydieninfektion 360, 368
 Chloroquin 86
 Cholestase, intrahepatische
 302
 Chondrodermatitis nodularis
 chronica helices 226
 Chondroitinsulfat 8
 Chondrom 228
 Chromhidrosis 276
 Chromoblastomykose 350

Churg-Strauss-Granulomatose
 262
 Cignolin 114
 Cimex lectularius 356
 Cimikosis 356
 Cisplatin 92
 Civatte-Körperchen 162
 Clarithromycin 98
 Clavi syphilitici 362
 Clindamycin 98
 Clostridieninfektion 334
 Clostridium difficile 334
 Clostridium perfringens 334
 Coccidioides immitis 350
 Colchizin 90
 Colitis ulcerosa 292
 Combined antiretroviral
 Therapy (cART) 106
 Condylomata acuminata 302,
 318
 Condylomata gigantea 224,
 318
 Condylomata lata 362
 Condylomata plana 318
 Coombs und Gell, Unverträ-
 glichkeitsreaktionen 34
 Cornu cutaneum 220
 Corona phlebotactica 268
 Corynebacterium minutissi-
 mum 332
 Corynebacterium tenuis 332
 Cotrimoxazol 96
 Coup de Sabre 186
 Cowden-Syndrom 314
 Coxsackie-Virus-Exanthem
 324
 Crédi-Prophylaxe 360
 CREST-Syndrom 184
 Crotamiton 108
 Crusta 138
 Cryptococcus neoformans 350
 CTLA-4-Antagonisten 84
 Cullen-Zeichen 292
 Cutis laxa 200
 Cutis marmorata 266
 Cyclophosphamid 92
 Cyclosporin A 80

D

Dacarbazin 92
 Dapson 88
 Darier-Zeichen 244
 Darmerkrankung, entzündli-
 che 292
 Dekubitus 304
 Demodex brevis 274, 358
 Demodex folliculorum 274,
 358
 Demodex-Follikulitis 274

- Demodikose 274, 358
 Depigmentierende Substanzen 116
 Dermabrasion 132
 Dermale Reaktionsmuster 52
 Dermatitis 142 f
 – atopische 148
 – chronisch aktinische 382
 – hypereosinophile 192
 – kontakt 144 f
 – periorale 274
 – streptogene perianale 330
 – Therapie 142
 – toxische 146
 Dermatitis herpetiformis 172
 Dermatitis solaris 380
 Dermatofibrom 226
 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) 230
 Dermatoma 18
 Dermatomyositis 182, 298
 Dermatophilus congolensis 332
 Dermatophytendiagnostik 56
 Dermatophytosen 342 f
 Dermatose
 – dyskeratotisch-akantholytische 204
 – HIV 374
 – lineare IgA 170
 – Kindesalter 300
 – perforierende 290
 Dermatoskopie 66
 – ABCD-Regel 66 f
 – digitale 68
 Dermatoskopie-Punktwert (DPW) 68
 Dermatozoenwahn 316
 Dermis 8
 Dermographismus 60
 Dermopathie
 – diabetische 284
 Desinfizienzien 100
 Desmoglein 168
 Desmosomen 4
 Diabetes mellitus 284
 – neuropathisches Ulkus 296
 – sklerodermieähnliche Veränderung 284
 Diabetesassoziierte Erkrankung 284
 Diclofenac 88
 Direktnachweis 56
 Dirofilaria repens 354
 Dirofilariose, subkutane 354
 Dithranol 114
 DNA-Funktion, Hemmstoffe 98
 DNA-Interaktion, Hemmstoffe 92
 DNA-Synthese, Hemmstoffe 102
 Donovan-Körperchen 368
 Dornwarzen 318
 Dorsalzyste, mukoide 212
 Drucktest 60
 Druckurtikaria 176
 Drüsen
 – apokrine 6
 – ekkrine 6
 Dunkelfeldmikroskopie 366
 Dyskeratose 14, 52
 Dyskeratosis follicularis Darier 204
 – Nägel 280
 Dismorphophobie 316
E
 ECP 48
 Ecthyma contagiosum 324
 Eczema craquelé 202
 Eczema herpeticum 320
 Eczema vaccinatum 324
 Effloreszenzen 138
 Ehlers-Danlos-Syndrom 200
 Eichenprozeptions Spinner 356
 Eikenella corrodens 334
 Eis-am-Stiel-Pannikulitis 384
 Eisen 378
 Eisenüberschuss 378
 Eiweißelektrophorese 288
 Ekchymose 264
 Ekthyma 330
 Ekzem 142 f
 – – Therapie 142
 – dyshidrosiformes 146
 – kumulativ toxisches 146
 – nummulär mikrobielles 146
 – seborrhoisches 158
 Elastische Fasern 8
 – Störungen 200
 Elastose 52
 – solare 304, 380
 Elefantiasis 368
 Elektronenmikroskopie 54
 Embryologie 4
 Endokrinologische Erkrankungen 286
 Entzündungsmuster 52
 Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) 48
 Eosinophilie 192
 Epheliden 252
 Epidermale Reaktionsmuster 52
 Epidermale Zyste 212
 Epidermalnävussyndrome 208
 Epidermis 4
 Epidermodysplasie verruciformis 318
 Epidermolysis bullosa (EB) 174
 Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) 170
 Epidermophyton floccosum 342 f
 Epikutantestung 64
 Epirubicin 92
 Epithelioma cuniculatum 224
 Epstein-Barr-Virus (EBV) 322
 – HIV 370
 Erdheim-Chester-Syndrom 248
 Erfrierung 384
 Ergosterolsynthese, Hemmstoffe 102
 Ernährung 376 f
 Erosio 138
 Erysipel 328
 Erysipeloid 332
 Erysipelothrix rhusiopathiae 332
 Erythem
 – figuriertes 180
 – nodöses 180
 Erythema
 – Erythema ab igne 384
 – Erythema anulare centrifugum 180
 – Erythema exsudativum multiforme (EEM) 180
 – Erythema gyratum repens 180, 298
 – Erythema induratum Bazin 338
 – Erythema infectiosum 326
 – Erythema marginatum 180
 – Erythema migrans 180, 336
 – Erythema necrolyticum migrans 180, 298
 – Erythema nodosum 198
 – Arzneireaktion 308
 – Erythema nodosum gravidarum 302
 – Erythema toxicum neonatorum 300
 – Erythredosis, minimale (MED) 118
 – Erythrasma 332
 – Erythrodermie 140
 – Arzneireaktion 308
 – bullöse ichthyosiforme 202
 – Erythrokratoderma figurata variabilis Mendes de Costa 204
 – Erythromycin 98
 – Erythroplasie Queyrat 220
 – Essstörung 376

Etanercept 82
 Etoposid 92
 Exanthem
 – asymmetrisches periflexu-
 rales 326
 – Arzneireaktionen 308
 Exanthema subitum 322
 Excoriatio 138
 Exostose, sublinguale 228
 Exzision 126f

F

Famciclovir 104
 Familienanamnese 136
 Färbetechniken 50
 Faszitis
 – eosinophile 192
 – nekrotisierende 330
 Fazialisparese 296
 Fertigpräparat 74
 Fettgewebe 12
 – benigne Tumoren 226
 Fettnekrose, neonatale
 subkutane 198, 384
 Fibroblasten 8
 Fibroepitheliom 216
 Fibrofillikulum 314
 Fibrom
 – weiches 226
 Fibroma pendulans 226
 Fibrose, nephrogene
 systemische 290
 Fibroxanthom, atypisches 230
 Filaggrin 14
 Filler 130
 Filzlaus 356
 Fissuren 138
 Flucytosin 102
 Fluoreszenz-in-situ-Hybridi-
 sierung 56
 5-Fluorouracil 92
 Flushing 298
 Folliculitis decalvans 278
 Folliculitis et perifolliculitis
 capitis abscedens et
 suffodiens 278f
 Folliculitis scleroticans
 nuchae 278
 Follikulitis 328
 – eosinophile HIV 374
 – eosinophile pustulöse 192
 – gramnegative 272, 334
 – pruritische, Schwanger-
 schaft 302
 Folsäure-Antagonisten 90
 Foscarnet 104
 Fotemustin 92
 Freckling, axilläres 310

Fremdkörpereinsprengung
 128
 Fremdkörpergranulom 196
 Frey-Syndrom 276, 296
 Frostbeulen 384
 Fröhlsyphilis 362
 Fumarsäureester 86
 Furunkel 328
 Fusariose 350
 Fusarium sp. 350
 Fusidinsäure 100
 Fusionsinhibitoren 106
 Fuß, diabetischer 284
 Fußbrand 384
 Fußinfekt, gramnegativer 334

G

GALT 22
 Gamaschenulcus 268
 Gammopathie 288
 Gammopathieasoziierte
 Erkrankungen 288
 Gap Junctions 4
 Gardner-Syndrom 314
 Gasbrand 334
 Gastrointestinaltrakt 292
 Gedächtniszellen 40
 Gefäßmalformation 232
 Gefäßtumor, maligner 236
 Gelbsucht 290
 Genodermatose 44
 – lichtempfindliche 312
 – neurokutane 310
 – tumorassoziierte 314
 Gewebeentnahmen,
 oberflächliche 126
 Gianotti-Crosti-Syndrom 326
 Gicht 294
 Gingivitis, akut nekrotisie-
 rende, ulzerierende 372
 Gingivostomatitis herpetica
 320
 Glomustumor 232
 Glukagonomsyndrom 298
 Glukokortikoide 76f
 Glykoprotein, mikrofilbrillin-
 assoziierte (MAGP) 8
 Glykosaminoglykane (GAGs) 8
 Goldgeist 108
 Gonokokkensepsis 360
 Gonorrhö 360
 Gorlin-Goltz-Syndrom 218
 Gottron-Papeln 182
 Graft versus Host Disease
 (GvHD) 164
 Granularzelltumor 238
 Granulom, eosinophiles 246
 Granuloma anulare 196
 – Diabetes mellitus 284

Granuloma eosinophilicum
 faciei 192
 Granuloma inguinale 368
 Granuloma pyogenicum 234
 Granulomatous Slack Skin
 240
 Granulosis rubra nasi 276
 Granulozyten 24
 Granulysin 42
 Grey-Turner-Zeichen 292
 Griscelli-Syndrom 250
 Griseofulvin 102
 Gomma 364
 Gürtelrose 320
 Gutachten, dermatologisches
 386
 Gynäkomastie 290
 Gyrasehemmer 98

H

Haare 10
 – Krankheiten 278
 – unfriesierbare 278
 Haarentwicklung 10
 Haarfollikeltumor 212
 Haarleukoplakie 372
 Haarschaftanomalie 278
 Haarscheiben 18
 HAART 106, 374
 Haartypen 10
 Haarwachstumsstörungen,
 HIV 374
 Haarzunge 372
 Haarzyklus 10
 Haemophilus ducreyi 368
 Halb-und-halb-Nägel 280
 Halo-Nävus 254
 Hämangiom 234
 Hamartom, glatte Muskulatur
 228
 Hämochromatose 290, 294
 Händedesinfektion 100
 Hand-Mund-Fuß-Erkrankung
 324
 Hand-Schüller-Christian-
 Krankheit 246
 Haptene 40
 Harlequin-Ichthyose 202
 Harnstoff 114
 Hashimoto-Pritzker-Erkrankung 246
 Haut
 – Funktionen 2
 – Häufigkeit der Erkrankun-
 gen 2
 Hautalterung 304
 Hautarztverfahren 386
 Hautdesinfektion 100
 Hautfarbe 16

- Hautlappenplastiken 128
 Hautmetastasen 224
 Hautreaktionen, schwere (SHR) 306
 Hautreinigungsmittel 116
 Hautschutzmittel 116
 Hauttest 62
 Hauttransplantat 128
 Hauttypen 16
 Haut-Wirkstoff-Interaktion 74
 Heerfordt-Syndrom 194
 Hefen 346f
 Hefendiagnostik 56
 Hemiatrophia faciei 186
 Heparinsulfat 8
 Hepatitis 290
 Herbstmilben 358
 Hermansky-Pudlak-Syndrom 250
 Herpangina Zahorsky 324
 Herpes-simplex-Virus
 – HIV 370
 – Schwangerschaft 302
 Herpes genitalis 320
 Herpes labialis 320
 Herpes neonatorum 320
 Herpes recidivans in loco 320
 Herpesvirus 6,
 humanes (HHV6) 322
 Herpesvirus 8,
 humanes (HHV8) 236, 322
 Herpes gestationis 302
 Heubner-Sternenhimmel 320
 Heuschnipfen 150f
 Hexachlorcyclohexan 108
 Hidradenoma papiliferum 212
 Hidradenitis, neutrophile
 ekkrine 276
 Himbeerzunge 330
 Hirsutismus 278
 Histamin 112
 3D-Histologie, Tübinger Torte 231
 Histologische Veränderungen 52
 Histoplasma capsulatum 350
 Histoplasmosis 350
 Histiozytom 226
 – eruptives 248
 Histiozytose 246f
 – benigne zephale 248
 – progressive noduläre 248
 Hitze 384
 HIV 370f
 – akute Infektion 370
 – Dermatose 374
 – Diagnostik 374
 – Epidemiologie 370
 – Lipodystrophie 198
 – maligner Hauttumor 372
 – Psoriasis 374
 – Syphilis 364, 372
 – Therapie 374
 – Übertragungswege 370
 – Virustatika 106
 HIV-assoziierte Erkrankungen 370f
 HIV-Exposition, Sofortmaß-
 nahmen 374
 H-Kette 30
 Hodgkin-Lymphom 242
 Hordeolum 328
 Howel-Evans-Syndrom 202,
 314
 HPV 318
 Humane Herpesviren 322
 Humane Papillomaviren 318
 – HIV 370
 Hutchinson-Trias 364
 Hyalinose 282
 Hyaluronsäure 8
 Hydroa vacciniformia 382
 Hydrokystom 212
 Hydrope Degeneration 52
 Hydroxychloroquin 86
 Hyperandrogenismus 286
 Hyperbilirubinämie 290
 Hypercholesterinämie 294
 Hypereosinophiliesyndrom 192
 Hypergranulose 52
 Hyperhidrosis 276
 Hyperkeratose 14,52
 – stachelartige 288
 Hyperpigmentierung 16
 – Arzneireaktion 308
 – Schwangerschaft 302
 Hyperplasie 52
 – angiolymphoide, mit
 Eosinophilie 236
 – fokale epitheliale 318
 Hypersensitivitätssyndrom
 (DRESS) 308
 Hyperthyreose 286
 Hypertrichose 278
 – Arzneireaktion 308
 – PCT 312
 Hypertrichosis lanuginosa
 acquisita 298
 Hypochondrische Störung 316
 Hypohidrosis 276
 Hypomelanoses von Ito 206
 Hyponychium 12
 Hypophyse 286
 Hypopigmentierung 16
 Hypoplasie, fokale dermale
 206
 Hypothyreose 286
 Hypotrichose 278
- I**
 Ichthyose 202
 – Harlequin 202
 – lamelläre 202
 – Steroidsulfatasemangel 202
 Ichthyosis vulgaris 202
 IgA-Dermatose, lineare (LA) 170
 IgE, Testverfahren 48
 IgE-Antikörper 30
 IgE-Produktion 36
 IgE-Typ-Sensibilisierung 36
 Ikterus 290
 ILVEN 208
 Imatinib 92
 Imidazol-Derivate 102
 Imiquimod 84
 Immunfärbungen 50
 Immunfluoreszenz
 – direkte (DIF) 54
 – indirekte (IIF) 54
 Immunglobuline (Ig) 30
 Immunität
 – adaptive/spezifische 20
 – angeborene/unspezifische 20
 Immunkomplexreaktion
 (Typ III) 34, 38
 Immunkomplexvaskulitis 38
 Immunmodulatoren 76
 Immuno-DOT-Verfahren 48
 Immunreaktion
 – CD4⁺-vermittelte 40
 – CD8⁺-vermittelte 40f
 Immunstimulation 84
 Immunsystem 20f
 – Organe 22
 Immuntherapie, adjuvante 260
 Impetigo contagiosa 328
 Impetigo herpetiformis 302
 Incontinentia pigmenti 206
 – Nägel 280
 Infektionskrankheiten,
 klassische, Kind 326
 Infiximab 82
 Inflammatory linear
 verrucous epidermal Nevus
 (ILVEN) 208
 Insektizide 108
 Instrumentendesinfektion 100
 Insuffizienz, chronisch venöse (CVI) 268
 Intense pulsed light Source (IPLS) 124
 Interface-Dermatitis 162
 Interferone (IFN) 32, 84
 Interferon-γ 20

Interleukin (IL) 32

– IL-2 20, 84

– IL-12 84

– IL-17 28

Intertrigines 144

Intertrigo 304

Intrakutantest 62

In-Transit-Metastasen 260

In-vitro-Diagnostik

– allergologische 48

Involucrin 14

Iontophorese 116, 276

Isotretinoin 110

Isotypenswitch 30

Ivermectin 108

Ixodes ricinus 358

J

Janeway-Makula 330

Jarisch-Herxheimer-Reaktion
366

K

Kälte 384

Kälteagglutinine 288

Kältetestung 60

Kälteurtikaria 176

Kalzinose 182 f

Kalziphyllaxie 290

Kandidose 346 f

– chronisch mukokutane

(CMK) 348

– Diabetes mellitus 284

– HIV 372

Kandidose-Endokrinopathie-
Syndrom (APECED) 348

Kaposi-Sarkom 236

– HIV 372

Karbunkel 328

Karzinom

– muzinöses 214

– spinozelluläres 222 f

– – Nagel 280

– – Therapie 222 f

– – Varianten 224

– trichoblastisches 216

– verruköses 224

Katzenkratzkrankheit 334

Katzenpocken 324

Keloid 226

Keratine 14

Keratinisierung 14

Keratinozyten 4

Keratinsomen 14

Keratoakanthom 224

Keratoderma blennorrhagi-
cum 158

Keratolytika 114

Keratoma sulcatum 332

Keratose

– aktinische 220

– palmoplantare 202

– seborrhoische 210

Keratosis actinica 220

Keratosis follicularis spinulosa
decalvans 204

Keratosis palmoplantaris

diffusa Körner 202

Keratosis transgrediens et
progrediens 202

Keratosis pilaris 204

Kerntemperatur 6

Kiebitz-Ei-Nävus 254

Killerzellen, natürliche (NK)
24

Klarzellakanthom 210

Kleiderlaus 356

Klippel-Trenaunay-Syndrom
232

Knochenmark 22

Knochenmarktransplantation
164

Koagulation

– disseminierte intravasale
(DIC) 264

– Laser 124

Köbner-Phänomen 154, 162

Koenen-Tumor 310

Koilonychie 280, 378

Kokkidioidomykose 350

Kolitis, pseudomembranöse
334

Kollagenfaser 8

– Störungen 200

Kollagenose, perforierende
290

– Diabetes mellitus 284

Kontaktakne 272

Kontaktallergie 40

Kontaktdermatitis, allergische
144

– Arzneireaktion 308

Kontakttekzem, hämatogenes
144

Kontakturtikaria 176

Kopflaus 356

Koplik-Flecken 326

Korynebakterien 332

Krätzemilbe 358

Krankengeschichte 136

Kratzeffekte 316

Krossektomie 270

Kryoglobulinämie 262, 288

Kryotherapie 122

Kryptokokkose 350

Kuhpocken 324

Kultur, Gewebeflüssigkeit 56

Kupfer 378

Kürettage 126

Kwashiorkor 376

L

Langerhans-Zellen 24

Langerhans-Zell-Erkrankung
246

Langerin 246

Langugohaare 10

Larva migrans, kutane 354

Laser 124

– Skin-Resurfacing 130

Lauge 384

Lebererkrankungen 290

Leberzirrhose 290

Leiomyom 228

Leiomyosarkom 230

Leishmania sp. 352

Leishmaniasis 352

Leitungswasser-Iontophorese
116, 276

Lentiginose 252

– Peutz-Jeghers-Syndrom 314

Lentigo maligna 258

Lentigo-maligna-Melanom
(LMM) 258

Lentigo simplex 252

Leopardenhaut 354

LEOPARD-Syndrom 252

Lepra 338 f

Leprareaktion 340

Leptospira interrogans 336

Leptospirose 336

Leser-Trélat-Syndrom 210,
298

Letterer-Siwe-Krankheit 246

Leucaemia cutis 248

Leukämie 248

Leukoplakie 220

Leukozytenantigen, humanes
(HLA) 24

Lichen

Lichen amyloidosis 282

Lichen aureus 264

Lichen nitidus 162

Lichen planus 162

Lichen ruber planus 162

Lichen-ruber-planus-artige
Arzneireaktion 308

Lichen sclerosus et atrophicus
(LSA) 186

Lichen simplex chronicus 166

Lichen striatus 206

Lichenifikation 138

Lichtdermatose, polymorphe
(PLD) 382

Lichtschaden, chronischer 380

Lichtschutzmittel 380

Lichturtikaria 176, 382

- Lifting 132
 Lilac-Ring 186
 Lincosamine 98
 Lindan 108
 Lineare IgA-Dermatose 170
 Lipoatrophie 198
 Lipodystrophie 198
 – HIV 374
 Lipoidproteinose 282
 Lipom 226
 Lipomatose, benigne
 symmetrische 226
 Lipoproteine, Störungen 294
 Liposarkom 230
 Liposuktion 132
 Lippenaugmentation 132
 Livedo racemosa 266
 Livedo reticularis 266
 Livedovaskulitis 266
 L-Kette 30
 Löfgren-Syndrom 194
 Lues 362 f
 – HIV 372
 – Schwangerschaft 302
 Lues connata 364
 Lues maligna 364
 Lungenembolie 270
 Lupus erythematodes (LE)
 188 f
 – anulärer 180
 – Arzneireaktion 308
 – UV-Exposition 382
 Lupus pernio 194
 Lupus tumidus 188
 Lupus vulgaris 338
 Lupusband-Test 54
 Lupus-Pannikulitis 188
 Lyme-Borreliose 336
 Lymphangioma 232
 Lymphknoten 22
 Lymphknotenausräumung
 128
 Lymphknotenentfernung 128,
 260
 Lymphknotenultrastruktur 70
 Lymphogranuloma venereum
 368
 Lymphom 240 f
 Lymphozytom 336
- M**
 Macula 138
 Madelung-Fetthals 226
 Madonnenfinger 184
 Madurella sp. 350
 Magistralrezeptur 74
 Makroglobulinämie
 Waldenström 288
 Makrolide 98
 Mal de Meleda 202
 Malassezia sp. 346
 – Follikulitis 346
 Malformationen, Gefäß 232
 MALT 22
 Malum perforans 284
 Mamille
 – akzessorische 228
 Mangelernährung 376 f
 Marasmus 376
 Marfan-Syndrom 200
 Masern 326
 Mastozytom 244
 Mastozytose 244
 Mastzellen 24, 244
 Matrix, extrazelluläre 8
 McCune-Albright-Syndrom
 206
 Mediatoren 32
 Medikamentennebenwirkun-
 gen 306
 Mees-Streifen 280
 Meißner-Tastkörperchen 18
 Melanoakanthom 210
 Melanogenese 16
 Melanom, malignes 256
 – akrolentiginöses (ALM) 258
 – in situ 258
 – lentigo maligna 258
 – Diagnostik 258
 – Klassifizierung nach Clark
 258
 – Metastasierung 260
 – Therapie 260
 – Tumordicke 258
 – noduläres malignes (NMM)
 256
 – okuläres 258
 – Schleimhaut 258
 – subunguales 280
 – superfiziell spreitendes
 (SSM) 256
 Melanonychia striata/
 longitudinalis 280
 Melanose, transiente
 neonatale 300
 Melanosis naeviformis 252
 Melanozyten 16
 Melanozytosen, dermale 252
 Melasma 302
 Melkerknoten 324
 Melkersson-Rosenthal-Syn-
 drom 296
 Meningokokkensepsis 264,
 332
 Menschenfloh 356
 Mensch-Erreger-Interaktion
 94
 6-Mercaptopurin 92
- Merkel-Zellen 4
 Merkel-Zell-Karzinom 238
 Metabolische Erkrankungen
 294
 Metastasen
 – kutane 224
 – malignes Melanom 260
 Methotrexat (MTX) 90
 Metronidazol 98
 7,5-MHz-Ultraschall 70
 Microsporium canis 342 f
 Mikulicz-Syndrom 194
 Milben, akzidentelle
 parasitäre 358
 Milchglasnägel 280
 Miliaria 276
 Milz 22
 Minderung der Erwerbsfähig-
 keit (Mde) 386
 Mischtumör 212
 Möller-Hunter-Glossitis 378
 Molluscum contagiosum 324
 – HIV 370
 Mondgesicht 286
 Mongolenfleck 252
 Monilethrix 278
 Mononukleose, infektiöse 322
 Morbus
 – Addison 286
 – Behçet 266
 – Bourneville-Pringle 310
 – Bowen 220, 280
 – Crohn 292
 – Cushing 286
 – Darier 204
 – – Nagel 280
 – Degos 266
 – Duhring 172
 – Fabry 294
 – Grover 204
 – Hailey-Hailey 204
 – – Nagel 280
 – Paget 214
 – – extramammärer 214
 – Recklinghausen 310
 – Reiter 158
 – Schamberg 264
 – Wilson 290
 Morphea 186
 Morpholine 102
 Morton-Neurom 238
 Mosaizismus 206
 MRSA-Infektion 328
 Mucha-Habermann-Erkrankung
 160
 Muckle-Wells-Syndrom 176
 Muir-Torre-Syndrom 314
 Multitest 48
 Munro-Nävus 208

Muskulatur, glatte, Hamartom 228
 Muzinose, retikuläre erythematöse (REM) 188
 Mycobacterium bovis 338
 Mycobacterium chelonae 340
 Mycobacterium leprae 340 f
 Mycobacterium marinum 340
 Mycobacterium tuberculosis 338
 Mycophenolatmofetil (MMF) 80
 Mycoplasma genitalium 360
 Mycosis fungoides (MF) 240
 Myelom, multiples 288
 Myiasis 356
 Mykide 344
 Mykobakterien, atypische 340
 Mykobakteriosen 338 f, 372
 Mykologie 56
 Mykosen
 – subkutane 350
 – systemische 350
 Myzetom 350

N

Naevus anaemicus 250
 Naevus coeruleus 252
 Naevus comedonicus 208
 Naevus flammeus 232
 Naevus fuscoceruleus
 deltoideoacromialis 252
 – ophthalmomaxillaris 252
 Naevus lipomatosus 226
 Naevus pigmentosus et pilosus 254
 Naevus sebaceus 208
 Naevus spilus 254
 Nagel 12
 – Tumoren 280
 – Veränderungen 280
 Nageleingriff 128
 Nagelhäutchen 12
 Nagelplatte 12
 Nappes Claires 160
 Narbe 138, 226
 Narbensarkoidose 194
 Nävus
 – blauer 252
 – compound 254
 – dermal 254
 – dysplastischer 254
 – ekkriner 276
 – epidermal 208
 – Ito 252
 – junktional 254
 – kongenital 254 f
 – melanozytärer 252 f
 – Ota 252

– Reed 254
 – Serienexzision 126
 – Spitz 254
 – Sutton 254
 Nebennieren 286
 Nebenschilddrüse 286
 Necator sp. 354
 Necrobiosis lipoidica 196
 Necrobiosis lipoidica diabetorum 284
 Neisseria gonorrhoeae 360
 Neisseria meningitidis 332
 Neoplasie, multiple endokrine (MEN) 286, 314
 Neotrombicula autumnalis 358
 Nervenscheidentumor, maligner peripherer 230
 Neugeborenes
 – Fettgewebenekrosen 198, 384
 – Gonokokkenkonjunktivitis 360
 Neurilemmom 238
 Neuroblastom 224
 Neurofibrom 238
 – plexiformes 238, 310
 Neurofibromatose (NF) 310
 – segmentale 206
 Neurologische Erkrankungen 296
 Neurolues 364
 Neurom
 – mukosales 238, 286
 – traumatisches 238
 Neuropathie 296
 Névus bleu 252
 Niazin 378
 NICH 234
 Nichtchlamydienurethritis, nichtgonorrhoeische (NGNCU) 360
 Niereninsuffizienz 290
 Nitroimidazol-Derivate 98
 Nodularfasziitis 226
 Nodularvaskulitis 198, 262
 Nocardia sp. 332, 350
 Nokardiose 332
 Notalgia paraesthetica 166
 Novaminsulfat 88
 Nozizeptoren 18
 NSAIDs 88
 Nukleosidanaloga (NRTI) 106

O

Oberflächenmoleküle 32
 Odland-Körperchen 14
 Ölflecken 156
 Olympiastirn 364

Onchocerca volvulus 354
 Onchozerkose 354
 Onychodermalband 12
 Onychodystrophia mediana canaliformis 280
 Onychogrypose 280
 Onycholyse 280
 Onychorrhexis 280
 Onychoschisis 280
 Operative Techniken 126 f
 Ophthmo-Rosazea 274
 Opiatantagonisten 112
 Optikusatrophie 364
 Orbitopathie, endokrine 286
 Orthokeratose 14
 Orthopockenviren 324
 Osler-Knötchen 330
 Osteochondritis syphilitica 364
 Osteom 228
 Ostiofollikulitis 328
 Oxiplatin 92

P

Pachydermoperiostose 298
 Pachyonychia congenita 202
 Pacini-Körperchen 18
 Pagetoide Retikulose 242
 Pankreas 286, 292
 Pannikulitis 198, 298
 Papel
 – postskabiöse persistierende 358
 Papillomatose 52
 – floride kutane 298
 – floride orale 224, 318
 Papillomatosis confluens et reticularis 210, 346
 Papillomatosis cutis carcinoides 224
 Papillomviren 318
 – HIV 370
 Papula 138
 Papulose
 – bowenoide 318
 – lymphomatoide 242
 Para-Artefakte 316
 Paracoccidioides brasiliensis 350
 Parakeratose 14, 52
 Parakokzidioidomykose 350
 Paralyse, progressive 364
 Paraneoplasie 298
 Parapockenviren 324
 Parapsoriasis 240
 Parinaud-Syndrom 194
 Parkes-Weber-Syndrom 232
 Paronychie 328
 Parrot-Pseudoparalyse 364

- Parvovirus B19 326
 – Schwangerschaft 302
 Patchtest 64
 Pautrier Mikroabszess 240
 Peau d'Orange 224
 Pediculosis capitis 356
 Pediculosis corporis 356
 PedikULOse 356
 Peeling 130
 Pellagra 378
 Pemphigoid 170f
 – bullöses 170
 – Brunsting-Perry 170
 – Schleimhaut 170
 – vernarbendes 170
 Pemphigoid gestationis 302
 Pemphigus
 – paraneoplastischer 168, 298
 Pemphigus erythematosus 168
 Pemphigus foliaceus 168
 Pemphigus vulgaris 168
 Penciclovir 104
 Peniskarzinom 222
 Penizillin 94f
 – Derivate 96
 Perforansvenen 268
 Perforin 42
 Perlèche 378
 Perniones 384
 Petechien 264
 Peutz-Jeghers-Syndrom 252, 292, 314
 PHACE-Syndrom 234, 296
 Phäochromozytom 286
 Phlebologie 268
 Phlegmone 330
 Photoaggravierte Erkrankungen 382
 Photoallergische Reaktion 380f
 – Arzneireaktion 308
 Photochemotherapie 120
 Photodermatosen 380f
 Photodynamische Therapie 122
 Photo-Patchtest 64
 Phototherapie 118f
 Photothermolyse, selektive 124
 Phototoxische Reaktion 380f
 – Arzneireaktion 308
 Phthiriasis 356
 Phthirus pubis 356
 Picornaviren 324
 Piebaldismus 16, 250
 Pigmentierungsstörung
 – Diabetes mellitus 284
 – Medikamente 116
 Pigmentinkontinenz 52
 Pigmentpurpura, chronische 264
 Pigmentveränderungen 16
 Pili anulati 278
 Piloleiomyom 228
 Pilomatrixkarzinom 214
 Pilomatrixoma 212
 Pimecrolimus 80
 Pinkus-Tumor 216
 Pityriasis lichenoides 160
 Pityriasis rosea 160
 Pityriasis rubra pilaris 160
 Pityriasis versicolor 346
 Plaque 138
 Plaques muqueuses 362
 Plaques opalines 362
 PLEVA 160
 Plummer-Vinson-Syndrom 378
 Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie 374
 Pockenviren 324
 Podophyllotoxin 92
 POEMS-Syndrom 288
 Poikilodermie 182
 Polyangiitis, mikroskopische 262
 Polyarteriitis nodosa 262
 – cutanea benigna 262
 Polymen-Antimykotika 102
 Polyendokrine Erkrankungen 286
 Polymerasekettenreaktion (PCR) 56
 Polymyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom 182f
 Polyneuropathie 296
 Porenbildner 102
 Porokarzinom 214
 Porokeratose 14, 204f
 Porokeratosis Mibelli 204
 Porokeratosis palmoplantaris et disseminata 204
 Porokeratosis superficialis disseminata actinica 204
 Porom 212
 Porphyria cutanea tarda (PCT) 312
 Porphyria variegata 312
 Porphyrie 312
 Postthrombotisches Syndrom (PTS) 270
 Pricktest 62
 Primärefloreszenzen 138
 Probeentnahmen (PE) 126
 Proteaseinhibitoren (PI) 106
 Protein, eosinophiles kationisches (ECP) 48
 Proteinkontakurtikaria 178
 Proteinsynthese, Hemmstoffe 98
 Proteus-Syndrom 208
 Protoporphyrie, erythroproetische 312
 Protozoen 352
 Provokationstest 60
 Prurigo 166
 – aktinische 382
 Prurigo gestationis 302
 Prurigo nodularis Hyde 166
 Pruritus 18, 166
 – Alter 304
 – Anamnese 136
 – ani 166
 – Diabetes mellitus 284
 – Lebererkrankungen 290
 – nächtlicher 358
 – neuronale Grundlagen 18
 – Nierenerkrankung 290
 – postskabiöser 358
 – umschriebener 166
 Pruritus sine materia 166
 Pseudangiomatose, eruptive 326
 Pseudoacanthosis nigricans 284
 Pseudohypoparathyreoidismus 228
 Pseudo-Kaposi-Sarkom 234
 Pseudolepade Brocq 278
 Pseudolymphom 242
 Pseudoallescheria sp. 350
 Pseudomonas aeruginosa 334
 Pseudoporphyrie 312
 – bei Dialyse 290
 Pseudoxanthoma elasticum 200
 Psoriasis 154f
 – arthropatica 156
 – Erythema-anulare-artige 180
 – HIV 374
 – Therapie 156
 – Verschlechterung, Arzneireaktion 308
 Psychische Erkrankungen 316
 Pulex irritans 356
 Pulikose 356
 PUPPP 302
 Purin-Antimetaboliten 92

Purpura 264
 – Arzneireaktionen 308
 – idiopathische thrombozyto-
 penische 264
 – jaune d'ocre 268
 – periokuläre 282
 – Schoenlein-Henoch 264
 Purpuric-Gloves-and-Socks-
 Syndrom 326
 Pustula 138
 Pustulose
 – akute generalisierte
 exanthematöse (AGEP) 308
 – neonatale zephale 300
 PUVA 120
 Pyoderma gangraenosum
 266, 292, 298
 Pyridoxin 378
 Pyrimidin-Antimetaboliten
 92

Q

Quaddel 176
 Quincke-Ödem 178

R

Radio-Allergo-Sorbent-Test
 (RAST) 48
 Radiodermatitis 384
 Raumdesinfektion 100
 Raumforderung, subkutane,
 Differenzialdiagnostik 70
 Raynaud-Syndrom 184
 Reibetest 62
 REM 188
 Relaxationszeit, thermische
 (TR) 124
 Repellenzien 108
 Repigmentierung 116
 Retikulohistiozytose,
 multizentrische 248
 Retinoide 110, 378
 Reverse-Transkriptase-Inhibi-
 toren, nichtnukleosidische
 (NNRTI) 106
 Rezeptieren 74
 Rhabdomyom 228
 Rhabdomyosarkom 230
 Rhagaden 138
 Rheumaknoten 196
 Rhinoconjunctivitis allergica
 150f
 Rhinophym 274
 Riboflavin 378
 RICH 234
 Riesenzellarteriitis 262
 Rifampicin 98
 Ringelröteln 302
 Robertson-Zeichen 364

Röhrennagel 280
 Rosai-Dorfman-Syndrom 246
 Rosazea 274
 Ross-Syndrom 276
 Röteln 326
 Rowell-Syndrom 190
 Roxithromycin 98
 Rubeosis faciei 284
 Rückfallfieber 336
 Rumpfhautbasaliom 216
 Russell-Zeichen 376

S

Säbelscheidentibia 364
 Salizylsäure 114
 SALT 22
 Salt-Split-Technik 54
 Sandfloh 356
 Sarcoptes scabiei 358
 Sarkoidose 194
 Satellitenmetastasen 260
 Sattelnase, syphilitische 364
 Sauerstoff-Radikal-Bildner
 102
 Säure 384
 Scabies norvegica 358
 Scharlach 330
 Schaumsklerosierung 268
 Scherenschlag 126
 Schilddrüsentumor 286
 Schimmelpenning-Syndrom
 208
 Schistosomiasis 354
 Schleimhautneurom 238
 Schleimhautfleck, melanozy-
 tärer 252
 Schleimhautpemphigoid,
 vernarbendes 170
 Schmetterlingserythem 190
 Schmetterlingsraupen 356
 Schnitzler-Syndrom 176
 Schocksyndrom, toxisches
 330
 Schoenlein-Henoch-Purpura
 264
 Schwangerschaft
 – Dermatosen 302
 – HIV-Übertragung 374
 – malignes Melanom 258
 Schwannom 238
 Schwartzmann-Sanarelli-
 Reaktion 38
 Schweinerotlauf 332
 Schweißdrüsenenerkrankungen
 276
 Schwimmbadgranulom 340
 Schwitzen 6
 – Störungen 276
 Schwitztest 60

Scratchtest 62
 Sehnexanthom 294
 Seifen 116
 Sekundäreffloreszenzen 138
 Selbstverletzung 316
 Sentinellymphnode (SLN) 260
 Sentinellymphonodektomie
 128, 260
 Serotonin-Wiederaufnahme-
 hemmer 112
 Serumkrankheit 308
 Sézary-Syndrom 240f
 Shave-Biopsie 50
 Shulman-Syndrom 192
 Sinushistiozytose mit
 massiver Lymphadenopa-
 thie (SHML) 246
 Sister Mary Joseph Nodule
 224, 292
 Skabies 358
 Skin-Resurfacing, Laser 130
 Sklerodermie 184
 – kutane 186
 Sklerodermieähnliche
 Veränderung, Diabetes
 mellitus 284
 Skleromyxödem 288
 Sklerose 138
 – systemische (SSc) 184f
 – tuberöse 310
 Sklerosierungstherapie 268
 Skorbut 378
 Sneddon-Syndrom 266
 Soforttypreaktion (Typ I) 34,
 36
 Sommersprossen 252
 Sonnenbrand 380
 Sonografie 70
 Spaghetti and Meat Balls 346
 Spätsyphilis 364
 Spättypreaktion (Typ IV)
 (DTHR) 34, 40f
 Spezialfärbungen 50
 Spider-Nävus 290
 Spiradenom 212
 Spirochätosen 336, 362
 Spitz-Nävus 254
 Spongiose 52
 Sporothrix schenckii 350
 Sporotrichose 350
 Squalenepoxidase-Hemmer
 102
 Squama 138
 Stammzellen, epitheliale 10
 Stammzelltherapie 44
 Stanzbiopsie 126
 Staphylococcal Scalded Skin
 Syndrome (SSSS) 328
 Staphylococcus aureus 328

- Staphylokokken 328
 Steatokystom 212
 Steroidinduzierte Rosazea 274
 Steroidsulfatasemangel 202
 Stevens-Johnson-Syndrom 306
 Stiernacken 286
 Storchensbiss 232
 Straffungsoperationen 132
 Strahlen, ionisierende 122
 – Nebenwirkungen 384
 Stratum basale 4
 Stratum corneum 4, 14
 Stratum granulosum 4
 Stratum lucidum 4
 Stratum spinosum 4
 Streptococcus pyogenes 330
 Streptococcus viridans 330
 Streptokokken 328
 Striae distensae 302
 – – Morbus Cushing 286
 Stripping 270
 Stromectol 108
 Stromverletzung 384
 Strongyloides sp. 354
 Stukkokeratose 210
 Sturge-Weber-Syndrom 232
 Stewart-Treves-Syndrom 236
 Sulfonamide 96
 Sunburn Cells 380
 Sutton-Nävus 254
 Sweet-Syndrom 180, 298
 Sympathektomie 276
 Symptome 136
 Syndaktylie 207
 Syndets 116
 Syphilid, tuberoserpiginöses 364
 Syphilis 362 f
 – Diagnostik 366
 – HIV 372
 – Schwangerschaft 302
 – Therapie 366
 Syphilid
 – makulopapulöses 362
 – papulonekrotisches 362
 Syringocystadenoma papilliferum 212
 Syringom 212
 Syringometaplasie, ekkrine squamöse 276
- T**
 Tabes dorsalis 364
 Tacrolimus 80
 3-Tage-Fieber 322
 Takayasu-Arteriitis 262
 Talgdrüsen 6
 Talgdrüsenhyperplasie 212
 Talgdrüsenkarzinom 214
 Talgdrüsentumor 212
 Tätowierung, Lasertherapie 124
 Tazaroten 110
 Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) 244
 Teleangiektasie 232
 Temozolomid 92
 Temperaturkontrolle 6
 TEN 306
 Tennisschlägernägel 280
 Testsubstanzen 64
 Tetrahydrofolsäuresynthese, Hemmstoffe 96 f
 Tetrazykline 98
 TH₁₇-Lymphozyten 28
 Thalidomid 86
 Thermallifting 132
 Thiamin 378
 Thrombangiitis obliterans 264
 Thrombophlebitis 270
 – rezidivierende 298
 Thrombose 270
 – Paraneoplasie 298
 Thromboseprophylaxe 270
 Thrombozytenstörung 264
 Thymus 22
 Tiermilben 358
 Tinea barbae 342
 Tinea capitis 342
 Tinea corporis 344
 Tinea faciei 344
 Tinea incognita 344
 Tinea inguinalis 344
 Tinea manus 342 f
 Tinea pedis 342 f
 Tinea unguium 344
 Tine-Test 62
 T-Lymphozyten
 – Helfer 40
 – Memory 40
 – regulatorische 28
 – zytotoxische 40 f
 TLR-Agonisten 84
 TNF 32, 82
 TNF-Antagonisten 82
 Tonnenzähne 364
 Topoisomeraseinhibitoren 92
 Toxoplasmose 374
 Trachyonychie 162, 280
 T_{reg}-Lymphozyten 28
 Treponema pallidum 362 f
 – Direktnachweis 366
 – serologische Diagnostik 366
 Tretinoin 110
 Trichilemmalzyste 212
 Trichobacteriosis palmellina 276, 332
 Trichobilharzia sp. 354
 Trichoblastom 212
 Trichomegalie 374
 Trichomonas vaginalis 352
 Trichomoniasis 352
 Trichophyton sp. 342 f
 Trichorrhix invaginata 278
 Trichorrhix nodosa 278
 Trichotillomanie 316
 Trimethoprim 96
 Tripe Palms 298
 Trombidiose 358
 Tryptase 48
 Tuberculosis cutis verrucosa 338
 Tuberkulide 338
 Tuberkulinreaktion 40
 Tuberkulintest 62
 Tuberkulose 338
 – HIV 372
 Tübinger Torte 231
 Tumordicke, vertikale (TD) 258
 Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) 32, 82
 Tunga penetrans 356
 Tungiasis 356
 Typ-I-Reaktion 34, 36
 Typ-II-Reaktion 34, 38
 Typ-III-Reaktion 34, 38
 Typ-IV-Reaktion 34, 40 f
 T-Zelle 20 f
 – Funktion 26 f
 – Helfer 40
 – Reifung 26
 – zytotoxische 40 f
 T-Zell-Lymphom, kutanes (CTCL) 240
 T-Zell-Rezeptor (TCR) 22, 26
 T-Zell-Zytokine 32
- U**
 Uhrghasnägel 280
 Ulcus cruris venosum 268 f
 Ulcus durum 362
 Ulcus mixtum 368
 Ulcus molle 368
 Ulcus rodens 218
 Ulcus terebrans 218
 Ulerythema ophryogenes 204
 Ulkus 138
 – neuropathisches 296
 Unguis incarnatus 280
 Untersuchungsbefund 136
 Urbach-Wiethe-Syndrom 282
 Ureaplasma urealyticum 360
 Urtica 138, 176

Urticaria factitia 176
 Urticaria pigmentosa 244
 Urtikaria 176 f
 – Arzneireaktionen 308
 – physikalische 60, 176
 Urtikariavaskulitis 262
 Ustekinumab 82
 UVA-Phototherapie 120
 UVB-311 nm 118
 UVB-Phototherapie 118
 UV-Schutz 380
 UV-Strahlung 116, 380
V
 Vaccinia 324
 Vakuolisierung 52
 Valaciclovir 104
 Vaporisation
 – Laser 124
 Varicella-Zoster-Virus (VZV)
 320
 – HIV 370
 – Schwangerschaft 302
 Varikose 268
 Varikophlebitis 270
 Variola vera 324
 Varizen 132, 268
 Vaskulitis 262 f
 – Arzneireaktion 308
 – leukozytoklastische 262 f,
 308
 – septische 264
 Vehikel 74
 Vehikeltypen 74
 Venen 268 f
 Veneneingriff 132
 Venenzeichen, negatives 192
 Venerische Erkrankungen
 362 f
 Verätzung 384
 Verbrennung 384
 Vererbungsmodus 44
 Verhornungsstörungen 202 f
 Verletzung, chemische 384
 Vermillionektomie 128
 Verrucae 318
 – subunguale 318

Verrucae planae juveniles 318
 Verrucae plantares 318
 Verrucae vulgares 318
 Verruca seborrhoica 210
 – Alter 304
 Vesicula 138
 Vinblastin 90
 Vincristin 90
 Virchow-Trias 270
 Virustatika 104 f
 – HIV/AIDS 106
 – topische 104
 Vitamin-D-Derivate 114
 Vitaminmangelkrankungen
 378
 Vitiligo 16, 250
 Vollhauttransplantat 128

W
 Waardenburg-Syndrom 16
 Wächterlymphknoten 260
 Wahnvorstellung 316
 Waldenström-Makroglobulin-
 ämie 288
 Waldenström-Purpura 288
 Wamme 238
 Wärmetestung 60
 Wärmeurtikaria 176
 Warzen 318 (s. auch
 Verrucae)
 – seborrhoische 210
 Waterhouse-Friderichsen-
 Syndrom 332
 Wegener-Granulomatose 262
 Weichteilsarkom 230
 Weichteiltumor, benigner 228
 Weihnachtsbaum-Muster 160
 Weißfleckenkrankheit 250
 Wells-Syndrom 192
 Whirlpool-Dermatitis 334
 Wickham-Zeichnung 162
 Wiesengräserdermatitis 382
 Windeldermatitis 300
 Wollhaar 278
 Wunddesinfektion 100
 Würmer 354

X
 Xanthelasma 294
 Xanthogranulom
 – juveniles 248
 – nekrobiotisches 288
 Xanthom 294
 – diffuses normolipämisches
 planes 288
 – Diabetes mellitus 284
 – papulöses 248
 Xanthoma disseminatum 248
 Xeroderma pigmentosum
 (XP) 312
 Xerosis 304

Y
 Yellow-Nail-Syndrom 280
 Yersinia enterocolitica 334
 Yersiniose 334

Z
 Zecken 358
 Zellulitis 198
 – eosinophile 192
 Zellwandsyntheseblocker 94 f
 Zephalosporine 96
 Zerkariendermatitis 354
 Ziegelstein-und-Mörtel-
 Modell 14
 Zinkmangel 376
 Zirkumzision 128
 Zirrhose, primäre biliäre 290
 Zollinger-Ellison-Syndrom
 292
 Zoster 320
 Zoster generalisatus 320
 Zoster ophthalmicus 320
 Zunge, Karzinom 222
 Zylindrom 212
 Zyste 212
 – Exstirpation 126
 Zytokine 32 f
 Zytomegalievirus (CMV) 322
 – HIV 370
 Zytostatika 90 f
 – topische 92
 Zytotoxische Reaktion (Typ II)
 34, 38