

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
des Universitätsklinikums Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Goebeler

Nachweis von Autoantikörpern bei Patienten mit pruriginösen Hauterkrankungen

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2021**

vorgelegt von Lisa Jung
aus St. Ingbert



Referent: Prof. Dr. Matthias Goebeler

Koreferentin: Prof. Dr. Martina Prelog

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2022

Die Promovendin ist Ärztin

<u>1. EINLEITUNG</u>	1
1.1 Übersicht.....	1
1.2 Pruritus	3
1.3 Pruriginöse Erkrankungen.....	5
1.3.1 Prurigo simplex subacuta [L28.2].....	5
1.3.2 Prurigo nodularis [L28.1]	5
1.3.3 Eosinophilenreiche Dermatitis [L.30.8]	6
1.3.4 Prurigoform eines atopischen Ekzems (Neurodermitis) [L20.0]	7
1.4 Bullöses Pemphigoid	8
1.5 Pemphigus.....	11
1.6 Zielsetzung.....	12
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u>	13
2.1 Immunfluoreszenz Diagnostik.....	13
2.1.1 Direkte Immunfluoreszenz (DIF)	14
2.1.2 Indirekte Immunfluoreszenz (IIF).....	14
2.2 Enzymed-Linked immunosorbent-assay (ELISA).....	16
2.3 Immunoblot.....	17
2.4 Histologie.....	18
2.5 Laborparameter	18
2.5.1 Eosinophile Granulozyten	18
2.5.2 Gesamt Immunglobulin E (gIgE)	18
2.6 Klinische Daten	19
2.6.1 Dermographismus.....	19
2.6.2 Hautveränderungen.....	19
<u>3. ERGEBNISSE</u>	20
3.1 Auswertung der Datensätze	20
3.2 Anzahl der Patienten in den untersuchten Gruppen.....	21
3.3 Geschlechterverteilung der Patienten	22
3.4 Altersverteilung der Patienten.....	23
3.5 Klinisches Bild.....	26
3.5.1 Dermographismus.....	26
3.5.2 Hautveränderungen.....	27
3.6 Laborwerte.....	30
3.6.1 Eosinophile Granulozyten	30

3.6.2 Gesamt-IgE	32
3.7 Histologische Untersuchung	32
3.8 Indirekte Immunfluoreszenz (IIF)	38
3.9 Direkte Immunfluoreszenz (DIF)	42
3.10 ELISA.....	47
3.11 Immunoblot.....	52
3.12 Analyse der Autoantikörper innerhalb der vier Gruppen	53
<u>4. DISKUSSION.....</u>	55
4.1 Epidemiologie.....	55
4.2 Diagnostische Parameter	56
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	65
<u>6. QUELLENVERZEICHNIS</u>	66
<u>I Abbildungsverzeichnis.....</u>	
<u>II Tabellenverzeichnis.....</u>	
<u>III Danksagung.....</u>	
<u>IV Curriculum vitae.....</u>	

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Die Haut stellt das größte Organ des Menschen dar. Ihre Hauptfunktion neben der Wärme- und Wasserregulation ist der Schutz vor Umwelteinflüssen und dem Eindringen von Krankheitserregern. Die obere Hautschicht wird als Cutis bezeichnet und kann weiter in Epidermis und Dermis untergliedert werden. Darunter befindet sich die Subcutis (Unterhaut), welche bereits Blutgefäße, Nerven und Fett- und Bindegewebe enthält. Die Basallamina bildet die Grenzschicht zwischen Epidermis und Dermis. An ihr sind die Zellverbände mittels Haftkontakten (Hemidesmosomen) befestigt. Die Desmosomen (Zell-Zell-Kontakte) tragen zur Stabilisierung des Zellverbandes bei (Abb. 1).

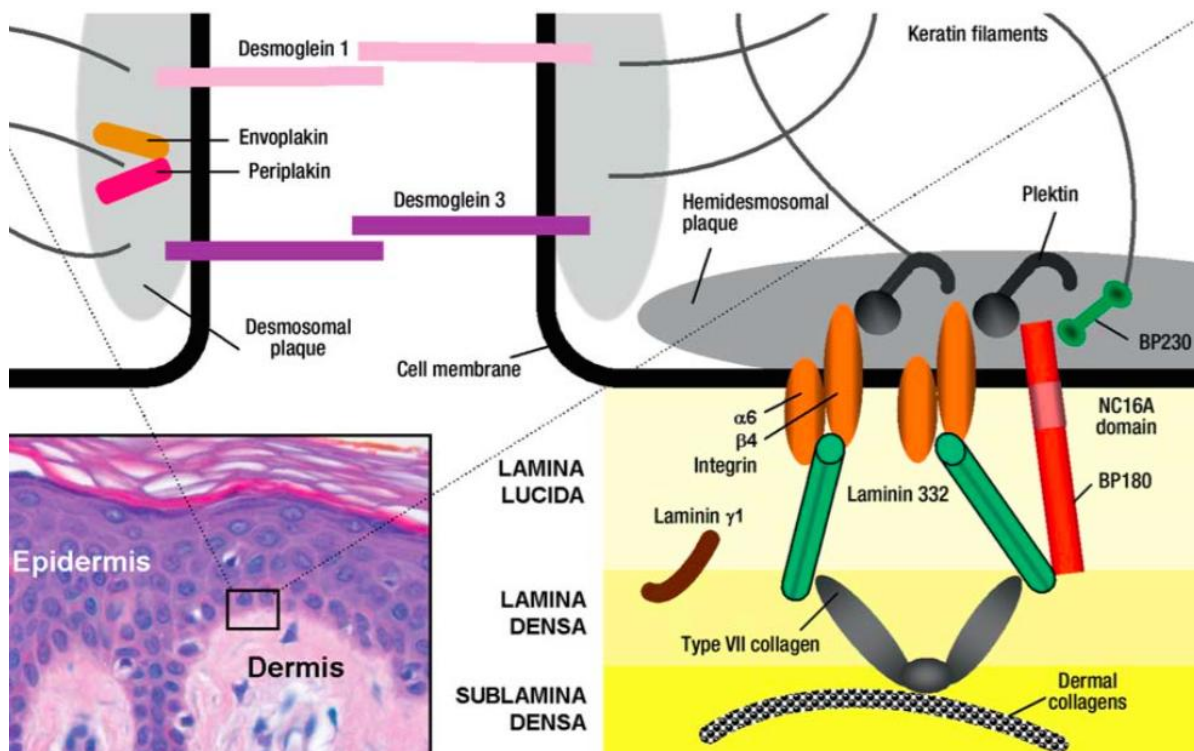


Abbildung 1:

Schematische Ansicht der desmosomalen und hemidesmosomalen Zielantigene bei blasenbildenden Autoimmundermatosen. Links unten (Histo-Bild): Epidermis und die durch die Basalmembranzzone getrennte Dermis. Schematisch sind zwei benachbarte Keratinozyten dargestellt. Eine Intraepidermale Spaltbildung tritt bei Pemphigus-Erkrankungen auf. Zielantigene stellen die desmosomalen Strukturproteine dar, die mit den daneben liegenden Keratinozyten verbunden sind. Dazu gehören Transmembranproteine der Cadherin-Gruppe wie Desmoglein 1 und Desmoglein 3 (linke Seite des Diagramms). Zielantigene bei subepidermalen blasenbildenden Autoimmundermatosen stellen die hemidesmosomalen Proteine dar. Diese verankern die Epidermis in der Dermis (rechte Seite des

Diagramms). Hemidesmosomale Plaque-Proteine (BP230, Plectin) interagieren mit den Transmembranproteinen BP180 und $\alpha 6\beta 4$ -Integrin, die wiederum über Laminin 332 mit Typ-VII-Kollagen verbunden sind. Kollagen Typ VII stellt eine Verbindung zu dermalen Kollagenen her. Schmidt E., Zillikens D., (2011) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. Deutsches Ärzteblatt, 108:399–405 (abgerufen am 18.03.20212).

Die Hemidesmosomen und Desmosomen bestehen aus zahlreichen Adhäsionsmolekülen, die bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen als Autoantigene fungieren können. Aufgrund der Bindung zirkulierender Autoantikörper kommt es durch unterschiedlichste Mechanismen zum Adhäsionsverlust der interagierenden Proteine und daraus resultierend zur Blasenbildung. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen können anhand der Lokalisation der Spaltbildung in intraepidermale und subepidermale blasenbildende Erkrankungen unterteilt werden. Beim bullösen Pemphigoid sind die Zielantigene BP180 und BP230 [1]. Bei den Pemphigus-Erkrankungen sind die Hauptzielantigene Desmoglein 1 und Desmoglein 3 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Zielantigene bei blasenbildenden Autoimmundermatosen

Zielantigene	Blasenbildende Autoimmundermatose
Desmoglein 1	Pemphigus foliaceus Pemphigus vulgaris Paraneoplastischer Pemphigus
Desmoglein 3	Pemphigus vulgaris Paraneoplastischer Pemphigus
Plakine (Envoplakin, Periplakin, Desmoplakine)	Paraneoplastischer Pemphigus
BP180	Bullöses Pemphigoid Pemphigoid gestationis Lichen planus pemphigoides, lineare IgA-Dermatose Schleimhautpemphigoid
BP230	Bullöses Pemphigoid, Pemphigoid gestationis
	Schleimhautpemphigoid, lineare IgA-Dermatose
$\alpha\beta 4$ -Integrin	Schleimhautpemphigoid
Laminin 332	Schleimhautpemphigoid
Kollagen Typ VII	Epidermolysis bullosa acquisita
	Bullöser systemischer Lupus erythematodes

1.2 Pruritus

In dieser Arbeit werden hauptsächlich pruriginöse Hauterkrankungen untersucht. Das Hauptsymptom dieser Erkrankungen ist der Pruritus, der im Folgenden erläutert wird. Pruritus (Juckreiz) ist ein Symptom, welches sich auf die Haut bezieht. Pruritus tritt verstärkt in der älteren Population auf und ist mit verschiedenen Dermatosen vergesellschaftet, welche verschiedenen Ursprungs sein können [2]. Pruritus kann auf primär nicht entzündeter, unauffälliger oder auf entzündeter Haut auftreten und sowohl mit als auch ohne Kratzläsionen einhergehen.

Zur Beschreibung der Ursache des Symptoms Juckreiz werden verschiedene Termini verwendet, wie zum Beispiel cholestatischer Pruritus, nephrogener Pruritus und paraneoplastischer Pruritus. Juckreiz geht der Diagnose der Grunderkrankung unter

Umständen Monate bis Jahre voraus [1]. Pruritus kann in akuten oder chronischen Juckreiz unterteilt werden. Bei Beschwerden über sechs Wochen spricht man von einem chronischen Juckreiz, der oft eine Begleiterscheinung schwerwiegender Erkrankungen darstellt. Oftmals persistiert der Juckreiz dann unabhängig von der Ursache bei zunehmender Dauer und verliert so seine Warnfunktion. Das Symptom kann durch innere und äußere Einflüsse ausgelöst werden. Darüber hinaus kann es auf dermatologische, endokrine, metabolische, neurologische, hämatologische sowie lymphoproliferative Erkrankungen und Autoimmundermatosen hinweisen. Pruritus lässt sich durch die starke Varianz bezüglich Dauer, Schwere, sensorisch-klinischer Qualitäten zugrunde liegender Erkrankungen und mechanischer Reizbeantwortung mit verschiedenen Kratzläsionen nur schwer klassifizieren. Er bewirkt Kratzen, Scheuern, Rubbeln, Drücken und Kneten durch den Patienten [3]. Somit kann auf kurze Dauer ein Schmerz ausgelöst werden und die Wahrnehmung des Juckens für kurze Zeit unterdrückt werden. Dies erschwert in der Folge die Diagnostik, da das eigentliche Bild der zugrunde liegenden Erkrankung dadurch verändert werden kann. Man unterscheidet eine neuroanatomische [4] und eine klinisch orientierte Klassifikation [3, 5]. Bei letzterer erfolgt zunächst eine Zuordnung anhand des Hautstatus, um basierend darauf auf differentialdiagnostisch in Frage kommende Erkrankungen schließen zu können [3].

Ein chronischer Pruritus kann in allen Altersgruppen auftreten. Das Durchschnittsalter für die Erkrankung beträgt 60 Jahre und geht meist mit Begleiterkrankungen einher [6]. Laut der Studie von Ständer et al. (2013) entwickeln Männer im Vergleich zu Frauen zu einem späteren Zeitpunkt einen chronischen Pruritus. Männliche Patienten leiden zudem häufiger an systemischen Begleiterkrankungen, wohingegen bei Frauen neuropathische und somatoforme Ursachen häufiger zugrunde liegen [7]. Die Diagnosestellung verlangt eine sorgfältige Anamnese und eine gründliche Inspektion der Haut. Um die Stärke des Juckempfindens zutreffend zu dokumentieren, werden in der Praxis Fragebögen zur subjektiven Einschätzung des Juckreizes verbunden mit einer visuellen Analogskala eingesetzt [8]. Auf der Skala sind die Punkte von null (kein Juckreiz) bis zehn (schwerster vorstellbarer Juckreiz) auf einem 10-cm-langen Lineal beschriftet. Dies erlaubt eine Abmessung und anschließende Beurteilung der vom Patienten gewählten Markierung. Zu Therapiezwecken können harnstoff-, glyzerin-, polidocanol- und natriumchloridhaltige Externa verwendet werden. Diese sind rückfettend und hydratisierend, können daher auch als Antipruriginosa eingesetzt werden [9]. Zusätzlich kommen topische Glukokortikoide zum Einsatz. Die Therapie sollte in jedem Fall auf den einzelnen Patienten und dessen Begleiterkrankung angepasst werden.

Eine Verknüpfung zwischen einem Juckreiz, der im höheren Alter auftritt, und einer Autoimmundermatose, welche wiederum durch den Alterungsprozess gefördert werden kann, kann auf Basis klinischer und experimenteller Erkenntnisse hergestellt werden [10].

1.3 Pruriginöse Erkrankungen

In dieser Dissertation werden die folgenden vier pruriginösen Erkrankungen untersucht: Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L.28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0].

1.3.1 Prurigo simplex subacuta [L28.2]

Synonyme: Urticaria papulosa chronica, Prurigo simplex acuta et subacuta adultorum, Strophulus adultorum, Lichen urticatus, subakute Prurigo.

Frauen sind oft schon zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr betroffen, Männer hingegen erst im höheren Lebensalter. Klinisch zeigt sich eine charakteristische Juckreizanamnese, wobei frische Effloreszenzen besonders stark jucken. Der Reiz lässt nach Aufkratzen der Hautveränderungen schlagartig nach. Die Erkrankung verläuft meist chronisch, kann mehrere Jahre anhalten und einhergehen mit Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, etc. Die Prädispositionsstellen sind zum Beispiel die Oberarme, der untere Rücken und die Außenseiten der Oberschenkel. Die Handflächen, Fußsohlen und Schleimhäute sind nicht betroffen. An den betroffenen Hautpartien zeigen sich rote, feste, stark juckende Papeln. Durch das Aufkratzen der Papeln entstehen oftmals atrophe Narben [11].

Der Erkrankung liegen verschiedene Ursachen zugrunde [12]. Hormonelle oder metabolische Störungen, Magen-Darm- und Leberfunktionsstörungen, HIV-Infektionen, hämatogene und lymphoproliferative Erkrankungen, aber auch psychiatrische Erkrankungen spielen eine wichtige Rolle [11]. Daher sollte auf die Zusammenarbeit von Internisten, Psychiatern, Psychologen und Dermatologen Wert gelegt werden. Zur topischen Behandlung können unter anderem Polidocanol (3–5%), Menthol (0,5%) und Capsaicin eingesetzt werden. Eine Alternative stellt die Lichttherapie mittels UV-A- und UV-B-Phototherapie sowie die Photochemotherapie (Psoralen plus UV-A oder PUVA) dar. Systemisch können kurzfristig Glukokortikoide verabreicht werden, wie auch trizyklische Antidepressiva und Antihistaminika [11, 12].

1.3.2 Prurigo nodularis [L28.1]

Die Prurigo nodularis gehört ebenfalls zu den sogenannten pruriginösen Erkrankungen. Meist sind Frauen mittleren und höheren Lebensalters betroffen [11]. Die nodösen (knotigen) Hautveränderungen äußern sich durch persistierenden Juckreiz. Durch das immerwährende

Kratzen entstehen Läsionen auf der Haut [13]. Eine Folge ist die Ausbildung von Exkorationen an der Oberfläche der Knoten, welche wiederum zu keratotischen oder verruciformen Auflagerungen, aber auch zu hämorrhagischen Verkrustungen neigen [11]. Je nach Schwere der Krankheit ist das Aufkommen von Knoten oder Hautläsionen in großer Zahl möglich [13]. Hauptmanifestationsstellen sind die Unterarme und die Oberschenkel [12]. Die Ursache der Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Fraglich ist, ob die Prurigo nodularis eine primäre Hauterkrankung darstellt oder eher eine Reaktion auf den Juckreiz, der seinerseits durch eine systemische Erkrankung ausgelöst wird [14]. Der Juckreiz basiert auf einer atopischen Diathese und weiteren systemischen Erkrankungen, wie Hyperthyreose oder Hypothyreose, Leukämie, etc. [12]. Auch werden emotionale Stresssituationen oder psychische Erkrankungen für die Symptomatik verantwortlich gemacht [11]. Oftmals zeigen sich bei Patienten erhöhte Immunglobulin-E (IgE)-Spiegel und unterschiedliche Soforttyp-Allergien, Atopie-Stigmata oder ein atopisches Ekzem. Im vorangegangenen Teil wurde bereits erwähnt, dass die atopische Diathese nicht die einzige Komorbidität für juckende Erkrankungen darstellt. Es zeigt sich jedoch, dass sie im Allgemeinen die Entstehung der Prurigo nodularis fördert [11]. Histologisch ist die Prurigo nodularis durch eine Hyperkeratose, lokale Parakeratose und auch Akanthose geprägt. In der Haut sind spezifische inflammatorische lymphohistiozytäre Infiltrate, vereinzelt auch mit eosinophilen Leukozyten, nachweisbar [14]. Die Prurigo nodularis ist eine chronische Erkrankung, die narbig abheilt. Zur topischen Therapie kann Triamcinolonacetonid-Kristallsuspension, 10 mg, eventuell 1:4 mit 1% Mepivacainlösung verdünnt, verabreicht werden. Ebenfalls sprechen die Knoten auf Calcipotriol oder Capsaicin an, insbesondere auch auf topische Glukokortikoide [11]. Wie auch bei der Prurigo simplex subacuta kann eine Lichttherapie mit UV-A- und UV-B-Phototherapie oder eine Photochemotherapie eingesetzt werden [12]. Antihistaminika können im Zuge einer systemischen Therapie angeordnet werden, wobei sedierende Mittel bevorzugt eingesetzt werden. Zusätzlich können Antidepressiva zur Behandlung hinzugezogen werden.

1.3.3 Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8]

Die eosinophilenreiche Dermatitis ist auch unter den Synonymen Dermatitis eosinophile und eosinophile Dermatitis bekannt.

Eosinophile Granulozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und Immuneffektorzellen, welche für die Abwehr von Parasiten relevant sind und dem sogenannten natürlichen Immunsystem zugeordnet werden. Die Eosinophilen spielen bei der Entstehung von Allergien, Asthma und der hypereosinophilen Dermatitis eine große Rolle [16]. Die

eosinophile Dermatitis geht mit einer Erhöhung der Eosinophilen einher [17]. Von einer Eosinophilie spricht man, wenn im peripheren Blut mehr als 450 Zellen pro Mikroliter nachgewiesen werden können [18]. Eine Erhöhung der Anzahl dieser Zellen kann als Folge eines Befalls mit Würmern oder Parasiten auftreten, aber auch durch allergische Reaktionen bzw. autoimmunologische Erkrankungen wie das bullöse Pemphigoid [17]. Die genaue Ursache muss differenzialdiagnostisch abgeklärt werden. Die eosinophilenreiche Dermatitis unterscheidet sich von dem idiopathischen Hypereosinophilie-Syndrom dadurch, dass nur die Haut betroffen ist und sonst keine weiteren Organe [19]. Es zeigen sich polymorphe Veränderungen mit gegebenenfalls erythematösen, urtikariellen und pruriginösen Papeln und Plaques [19]. Zur Therapie werden orale Antihistaminika, topische Steroide, UV-Lichttherapie und Dapson eingesetzt [19]. Zur Inzidenz der Erkrankung liegen keine genauen Daten vor, da eine Abgrenzung der hypereosinophilen Dermatitis vom Hypereosinophilie-Syndrom oftmals nicht möglich ist [19].

1.3.4 Prurigoform eines atopischen Ekzems (Prurigo Besnier) [L20.0]

Die Prurigoform eines atopischen Ekzems geht mit starkem und quälendem Juckreiz und oft langwierigem Verlauf einher. Die Effloreszenzen ähneln denen einer Prurigo simplex subacuta. Die Effloreszenzen präsentieren häufig ein gemischtes Bild aus urtikariellen und rötlichen Papeln, verkrusteten Papeln oder auch schon vernarbten Effloreszenzen. Die Ausprägung und die Morphologie des atopischen Ekzems präsentieren sich in den verschiedenen Lebensabschnitten variabel. Die Ätiopathogenese wird in eine intrinsische (nicht allergische) und in eine extrinsische (allergische) Form unterteilt [11]. Eine ansteigende IgE-Produktion mit unspezifischer Reaktivität ist die Folge [20]. Das Risiko ist für Kinder, deren Eltern an einer allergischen Rhinitis oder Asthma bronchiale leiden, größer [21]. Die Erstmanifestation zeigt sich mit einer Prävalenz von 20% im Kindesalter. Im Erwachsenenalter ist diese mit nur noch circa 3% angegeben [21]. Säuglinge bilden Milchschorf am Kopf und münzförmige Ekzemherde an verschiedenen Stellen am Körper. Dahingegen präsentieren sich mit zunehmendem Alter die Beugen als Prädilektionsstellen [22]. Die klassische Morphologie und Lokalisation sind unterschiedlich ausgeprägt. Der Juckreiz gilt als Hauptsymptom [23]. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch einen „Teufelskreis“ aus Kratzen und einer ekzematösen und trockenen Haut [23]. Es gibt sowohl intrinsische als auch extrinsische Einflüsse, die ein atopisches Ekzem verschlechtern beziehungsweise voranschreiten lassen. Dazu gehören mikrobielle Fehlbesiedlungen der Haut, bakterielle und virale Infekte, Mykosen, häufiges Waschen und Schwitzen [11]. Die Beeinträchtigung der Hautbarriere wird durch Defekte im Filaggrin-Aufbau bedingt. Dieses Protein ist mitverantwortlich für die epidermale Integrität. Bei einem Defekt wird die

Barriere geschwächt, sodass Bakterien und Viren leichter die Haut durchdringen können [22]. Zur Therapie eines atopischen Ekzems werden topische Calcineurininhibitoren oder Glukosteroide verwendet. Zudem ist bei leichteren Formen eine topische Therapie mit rückfettenden Externa oftmals ausreichend. Darüber hinaus ist der Einsatz von Antihistaminika oder einer UV-Lichttherapie zur erweiterten Therapie angedacht [11]. In schweren oder chronischen Fällen wird auf Immunsuppressiva wie Cyclosporin A und Azathioprin sowie auch auf den monoklonalen Antikörper Dupilumab, der sich gegen die Rezeptoren für Interleukin (IL)-4 und IL-13 richtet, zurückgegriffen.

1.4 Bullöses Pemphigoid

Das bullöse Pemphigoid ist die mit Abstand häufigste subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 75 und 80 Jahren. Die Inzidenz beträgt 13 Fälle auf 1 000 000 Einwohner pro Jahr. Sie steigt jährlich bei Personen ab dem achtzigsten Lebensjahr auf 190 Fälle pro 1 000 000 Einwohner an. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [24]. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine vergleichsweise hohe Mortalitätsrate. Es sterben circa 29% der Patienten im Jahr nach Diagnosestellung [25]. Charakteristisch für diese Autoimmundermatose sind Pruritus und ein fortgeschrittenes Lebensalter [26]. Pruritus zeigt sich bei fast allen Patienten als anfängliche Manifestation [1].

Klinisch zeigt sich das bullöse Pemphigoid oft durch prall gefüllte Blasen mit serösem oder hämorrhagischem Inhalt. Die Blasen können auf geröteten Hautarealen, jedoch auch auf unauffälliger Haut entstehen. Nach Eröffnung der Blase zeigen sich Erosionen, die meist narbenlos abheilen [11]. Das bullöse Pemphigoid kann gänzlich oder als prämonitorisches Stadium über Wochen, Monate und manchmal Jahre ohne Blasenbildung unter dem klinischen Bild eines Ekzems, einer Urtikaria oder einer Prurigo simplex subacuta verlaufen [27]. Es gibt Patienten, bei denen das prämonitorische Stadium nur mit Juckreiz einhergeht, ohne jegliche auffälligen Hautareale [28]. Der Zeitraum von der Erstmanifestation einer pruriginösen Erkrankung bis zum voll ausgebildeten klinischen Bild eines bullösen Pemphigoid variiert von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren [29]. Die typischen Prädilektionsstellen sind das untere Abdomen, die Innenseiten der Oberschenkel, die Ellenbeugen und intertriginöse Areale. Die Schleimhäute sind nur in 20% der Fälle mit betroffen, wobei sich der Befall meist auf die Mundschleimhaut beschränkt [11]. Im Gegensatz zum Pemphigus zeigt sich ein negatives Nikolski-Zeichen [30]. Für das bullöse Pemphigoid ist das Auftreten von Autoantikörpern gegen die hemidesmosomalen Strukturproteine BP180 und BP230 von basalen Keratinozyten, welche die Epidermis und die Basalmembran miteinander verbinden, charakteristisch.

BP180 ist ein aus etwa 1 000 Aminosäuren bestehendes, langes, transmembranöses Glykoprotein mit einem C-terminalen Anteil, der die nicht-kollagene Domäne NC16A enthält [1]. Diese Domäne ist extrazellulär; sie schließt sich direkt an die Zellmembran der basalen Keratinozyten an und präsentiert sich als immundominanter Bereich von BP180. Gegen diese NC16A-Domäne richten sich die IgG-Autoantikörper. Der Spiegel dieser Autoantikörper im Serum korreliert mit dem Krankheitsverlauf [31]. Es existieren darüber hinaus weitere Antikörper, die ebenfalls Epitope von BP180 erkennen. Sie korrelieren jedoch nur wenig mit der Aktivität der Erkrankung [1]. Durch die Bindung der Autoantikörper wird Komplement aktiviert, werden Zytokine aus basalen Keratinozyten freigesetzt und Leukozyten migrieren zur dermoepidermalen Junktionszone. Dies führt zur Freisetzung von Proteasen, welche zur Spaltbildung in der Lamina lucida beitragen [32].

Das BP230-Molekül liegt intrazellulär, gehört der Plakinfamilie an und ist Bestandteil der hemidesmosomalen Plaques. Durch BP230 wird eine Verbindung mit den Intermediärfilamenten des Zytoskeletts hergestellt. Bislang ist die Pathogenität der BP230-Antikörper noch nicht hinreichend belegt [32]. Die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) und die direkte Immunfluoreszenz (DIF) sind zur Diagnosesicherung eines bullösen Pemphigoids erforderlich. Ablagerungen von IgG und/oder dem Komplementfaktor C3 an der dermoepidermalen Junktionszone zeigen sich in der DIF periläsionaler Haut [34]. Histopathologisch zeigt sich im vollausgebildeten Stadium ein Spalt, dessen Dach von der Epidermis gebildet wird. Die IIF ist ein sensitives Verfahren zum Nachweis von Autoantikörpern wie IgG [30]. Sie dient der Untersuchung von Serum auf einem Substratgewebe wie zum Beispiel dem Affenösophagus und der NaCl-separierten humanen Spalthaut. Bei der sogenannten Salt-Split-Skin-Untersuchung kommt es durch Inkubation mit 1-molarer Natriumchlorid-Lösung im Bereich der Lamina lucida zur Bildung eines artifiziellen Spalts in gesunder Spenderhaut. In diesem Bereich binden die Antikörper an die entsprechenden Antigene, bei einem bullösen Pemphigoid an die Zielantigene BP180 und BP230, im Dach der artifiziellen Blase. Auch IgE-Autoantikörper werden beim bullösen Pemphigoid gelegentlich beobachtet. Deren Relevanz ist jedoch noch nicht ausreichend belegt [35]. Die Sensitivität der IIF wird mit bis zu 80% und ihre Spezifität mit über 90% in der Literatur beschrieben [35].

In der Studie von Kippes et al. (1999) zeigte sich eine geringere Sensitivität bei der IIF auf dem Affenösophagus [36]. Es konnten bei 87% der Patienten Antikörper auf der humanen Spalthaut nachgewiesen werden, während diese nur in 72% der Fälle auf dem Affenösophagus nachgewiesen werden konnten [36]. Bei einer positiven IIF wird ein BP180-NC16A-Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) durchgeführt [1]. Mit einem ELISA-Test können zirkulierende Autoantikörper gegen BP180 und ggf. BP230 aus dem Serum der Patienten nachgewiesen werden [34]. Anhand des Testverfahrens können Antikörper gegen

die BP180NC16-Domäne mit einer Wahrscheinlichkeit von über 90% erkannt werden. Es stellt ein sensitiveres Verfahren dar als die IIF [36]. Bei 50% der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid zeigt sich ein erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel und oftmals auch eine periphere Eosinophilie [38]. In der Studie von Mori et al. (1994) konnte eine Korrelation zwischen der Höhe des Eosinophilen-Levels und dem Ausmaß der Hautveränderung dargelegt werden [39]. Eine topische Therapie mit potenten Glukokortikoiden (Clobetasol) stellt eine effektive Behandlungsmethode dar [40]. Mitunter wird zusätzlich eine systemische Therapie bei schwereren Verläufen zur Behandlung herangezogen. Um hier die kumulative Dosis von Glukokortikoiden zu vermindern, werden diese mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder auch Immunmodulanzien wie Dapson oder Tetrazyklinen kombiniert [30].

Zu den Diagnosekriterien für ein bullöses Pemphigoid laut der aktuellen AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-Leitlinie, siehe Abbildung 2.

Diagnosekriterien für ein bullöses Pemphigoid
Passendes klinisches Bild und positive direkte IF und Reaktivität mit BP180 und/oder BP230
Passendes klinisches Bild und positive direkte IF und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spaltheut oder Affenösophagusschnitten und Reaktivität mit BP180 und/oder BP230
Klinisches Bild mit prallen Blasen und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spaltheut oder Affenösophagusschnitten und Reaktivität mit BP180 und/oder BP230
Klinisches Bild mit prallen Blasen und passende Histopathologie und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spaltheut
Passendes klinisches Bild und passende Histopathologie (subepidermale Spaltbildung) und Reaktivität mit BP180
Klinisches Bild mit prallen und deutlich Reaktivität mit BP180 (z. B. >3-fache der unteren Nachweisgrenze im kommerziellen ELISA)

Abbildung 2: Diagnosekriterien für ein bullöses Pemphigoid modifiziert nach der aktuellen AWMF-Leitlinie vom 15.5.2020: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/0133-071L_S2k_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bulloese-Pemphigoids_2019-10.pdf (abgerufen 01.10.2020).

1.5 Pemphigus

Die Pemphigus-Erkrankungen treten in Mitteleuropa selten auf. Die Inzidenz liegt bei 1–2 Neuerkrankten/1 000 000 Einwohner. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [42]. Es gibt zwei Haupttypen von Pemphigus, den Pemphigus vulgaris (PV) und den Pemphigus foliaceus (PF) [43]. Achtzig Prozent der Erkrankten weisen einen PV auf [44]. Bei den Pemphigus-Erkrankungen kommt es zu einer intraepidermalen Spaltbildung, da Autoantikörper gegen desmosomale Antigene gerichtet sind [45]. Beim PV richten sich die Autoantikörper gegen das 130 kDa schwere Desmoglein 3. Beim PF sind die Antikörper gegen das 160 kDa schwere Desmoglein 1 gerichtet [46]. Die intraepitheliale Expression von Desmoglein 1 und Desmoglein 3 ist in der Mundschleimhaut und der Haut unterschiedlich [47]. Desmoglein 1 und Desmoglein 3 werden beide in der verhornenden Epidermis

exprimiert, Desmoglein 3 hingegen überwiegend in der Schleimhaut [29]. Daher sind bei einem PV immer die Schleimhäute betroffen und nicht zwingend die verhornende Epidermis. Bei einem PF sind aufgrund der fehlenden Autoantikörper gegen Desmoglein 3 die Schleimhäute nicht betroffen [48].

Zur Diagnostik wird die DIF eingesetzt. Auch histopathologische und immunserologische Untersuchungen wie die IIF und ELISA haben einen hohen Stellenwert. In der DIF können in mehr als 90% der Fälle IgG-Ablagerungen nachgewiesen werden und es kann zusammen mit einem passenden klinischen Bild die Diagnose einer Pemphigus-Erkrankung gestellt werden [49]. Bei einem PV finden sich IgG-Ablagerungen vor allem in der unteren Hälfte oder im gesamten Epithel, wohingegen sich diese Ablagerungen beim PF in höheren Schichten der Epidermis zeigen [45]. Die Therapie der ersten Wahl besteht aus systemischen Corticoiden und Immunsuppressiva, Immunglobulinen und Plasmapherese [47] oder bei schweren Verläufen aus einer Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper, zum Beispiel Rituximab.

1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, Patienten, bei denen im Zeitraum von 2004 bis 2014 eine pruriginöse Erkrankung (Prurigo simplex subacuta L28.2, Prurigo nodularis L28.1, eosinophilenreiche Dermatitis L30.8 oder Prurigoform eines atopischen Ekzems L20.0) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg diagnostiziert wurde, auszuwerten. Besonderes Augenmerk wurde auf folgende Fragestellungen gelegt:

1. Konnten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung/-diagnose der pruriginösen Hauterkrankungen (Prurigo simplex subacuta [L28.2]), Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8], Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]) typische Autoantikörper für eine blasenbildende Hauterkrankung (BP180, BP230, Desmoglein 1 und Desmoglein 3) nachgewiesen werden?
2. Wenn ja, erfüllte der Patient die aktuellen Diagnosekriterien für die Diagnose eines bullösen Pemphigoid oder einer Pemphigus-Erkrankung?

Nach Ausschluss der Patienten, bei denen anhand der Diagnosekriterien retrospektiv ein bullöses Pemphigoid diagnostiziert werden konnte, wurde eine Analyse der Autoantikörper in den vier untersuchten Patientenkollektiven (L28.2, L28.1, L30.8, L20.0) vorgenommen.

2. Material und Methoden

Es wurden alle Patienten mit den ICD-Nummern L28.2, L28.1, L30.8 und L20.0, die im Zeitraum von Januar 2004 bis einschließlich Juli 2014 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg ambulant beziehungsweise stationär behandelt wurden, retrospektiv evaluiert. Die Daten stammen aus einer Quelldatei mit allen Patienten, die in dem genannten Zeitraum mit einer der ICD-Nummern verschlüsselt wurden. Aufgrund fehlerhafter Kodierungen wurde die Übereinstimmung der ICD-Nummern und der beschriebenen Befunde anhand der Arztbriefe oder Einträge in der Ambulanzkarte auf Genauigkeit und Richtigkeit überprüft. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen eine der oben genannten pruriginösen Erkrankungen diagnostiziert werden konnte und innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung eine IIF durchgeführt wurde.

Falls eine stationäre Aufnahme erfolgte, wurden die Laborwerte aus dem stationären Aufenthalt des Patienten mit aufgenommen. Bei Patienten, die nur eine ambulante Behandlung erhielten, wurde die Diagnostik nur schrittweise durchgeführt, weshalb mitunter ein Jahr bis zur geforderten IIF vergehen konnte. Bei mehrmalig durchgeführter IIF wurde das Ergebnis der Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgewertet. Die Patienten wurden pseudonymisiert. Die Gruppen Prurigo simplex subacuta (L28.2) und Prurigo nodularis (L28.1) wurden in dieser Arbeit als Einzelgruppe und somit als eine Gruppe zusammengefasst betrachtet, da der Übergang von einer Prurigo simplex subacuta (L28.2) zu einer Prurigo nodularis (L28.1) fließend sein kann. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 24.0) und Microsoft Excel (Version 14.5.7). Die Richtigkeit und Vollständigkeit der eingegebenen Daten wurden mehrmals überprüft.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Würzburg (#5/2014) liegt vor.

2.1 Immunfluoreszenz-Diagnostik

Die Immunfluoreszenz ermöglicht den Nachweis von Autoantikörpern, die im Gewebe gebunden sind (DIF), oder von zirkulierenden Autoantikörpern im Serum (IIF).

2.1.1 Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Die DIF dient dem In-vivo-Nachweis autoreaktiver Immunglobuline an unfixiertem Gewebe und ist eine wichtige diagnostische Methode zum Nachweis einer bullösen Autoimmundermatose. Die Probengewinnung erfolgt mittels Stanzbiopsie der periläsionalen

Haut. Das Material wird unfixiert in NaCl 0,9% oder einem speziellen Transportmedium ins Labor geschickt. Danach erfolgt eine sofortige Kryokonservierung. Mit der DIF können lineare Ablagerungen von Autoantikörpern (IgA, IgM, IgG) und des Komplements C3 nachgewiesen werden. Auf die gefrorenen Schnitte des Biopsats wird ein mit Fluorescein markierter Antikörper hinzugefügt, der direkt gegen ein Immunglobulin oder eine Fraktion des Komplements gerichtet ist. Diese Fluorochrome, die an die Antikörper gekoppelt sind, sind fluoreszierende Farbstoffe, welche mit Hilfe einer Fluoreszenzlampe und eines Mikroskops in einem abgedunkelten Raum sichtbar gemacht werden können [50, 51].

Zeigen sich lineare Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermoepidermalen Junctionszone und das passende klinische Bild, so kann eine subepidermale blasenbildende Autoimmundermatose diagnostiziert werden [52]. Die DIF hat eine Sensitivität bzw. Spezifität von mehr als 90%. Zur Komplettierung wurden typische Konstellationen für weitere bullöse Dermatosen in dieser Arbeit mitberücksichtigt.

Die Befunde der DIF wurden in dieser Arbeit folgendermaßen beurteilt:

1. DIF positiv bzw. spezifisch für eine subepidermale blasenbildende Autoimmundermatose: gewebegebundene Antikörper bandförmig entlang der Basalmembranzzone (BMZ) IgG und/oder C3 (linear, granulär nicht spezifisch)
2. DIF positiv bzw. spezifisch für Pemphigus-Erkrankungen mit interzellulären intraepidermalen Ablagerungen von IgG und C3
3. DIF negativ bzw. unspezifisch: Ablagerungen, wie z.B. Cytobodies und Ablagerungen in den Gefäßwänden, die nicht spezifisch für eine blasenbildende Autoimmundermatose sind bzw. bei denen keine Färbung nachvollziehbar ist
4. DIF wurde nicht durchgeführt

2.1.2 Indirekte Immunfluoreszenz (IIF)

Mit dieser Untersuchung können zirkulierende IgG- und IgA-Autoantikörper gegen epidermale beziehungsweise dermale Proteine nachgewiesen werden. Das Patientenserum wird auf ein Substratgewebe aufgetragen. Befinden sich entsprechende Autoantikörper im Patientenserum, so können diese an die Autoantigene des entsprechenden Substrats binden. Durch zusätzliche Hinzugabe von Fluorochrom-gekoppelten Antikörpern können die Antikörper aus dem Patientenserum immunfluoreszenzmikroskopisch dargestellt werden.

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der IIF auf den Substraten der NaCl-separierten humanen Spalthaut (Salt-Split Skin oder SSS) und dem Substrat des Affenösophagus ausgewertet.

NaCl-separierte humane Spalthaut

Hierfür wird humane Haut verwendet, die zunächst durch Vorinkubation in NaCl-Lösung 1 M im Bereich der Lamina lucida gespalten wurde. Bei 90% der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid zeigen sich in der IIF auf der NaCl-separierten humanen Spalthaut zirkulierende IgG-Autoantikörper, die an der epidermalen Seite, den artifiziellen Spalt, binden. Dies stellt die sensitivste Art des Screenings von Serumautoantikörpern bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid dar [11].

Affenösophagus

Der Affenösophagus kann verwendet werden, wenn die NaCl-separierte humane Spalthaut nicht verfügbar ist. Er gleicht in seinen antigenen Eigenschaften denen der humanen Haut. So können zirkulierende Antikörper gegen die Interzellulärschicht (Pemphigus-Erkrankungen) oder gegen Bestandteile der BMZ (bullöses Pemphigoid, Schleimhautpemphigoid und Epidermolysis bullosa acquisita) nachgewiesen werden [53]. IgG-Antikörper bei einem bullösen Pemphigoid lassen sich jedoch nur in 60–70% der Fälle nachweisen [30], bei Pemphigus-Erkrankungen ist die Sensitivität höher beschrieben (Tabelle 2).

Tabelle 2: Auflistung der Referenzbereiche und Titer auf den oben genannten Substraten

NaCl-separierte humane Spalthaut	negativ: IgG und/oder IgA <1:10 positiv: IgG und/oder IgA >1:10
Affenösophagus	negativ: IgG und/oder IgA <1:10 positiv: IgG und/oder IgA >1:10

IIF auf antinukleäre Antikörpern

Mit der IIF auf Hep2-Zellen wird das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA) untersucht. ANA sind Autoantikörper, die gegen Bestandteile des Zellkerns gerichtet sind. Sie sind nicht organspezifisch.

Sie kommen vor allem bei den folgenden Erkrankungen vor: systemischer Lupus erythematodes, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes, Sharp-Syndrom, CREST-Syndrom, Dermatomyositis, Polymyositis und systemische Sklerose. Die Patienten wurden mittels IIF darauf gescreent. Anhand spezifischer Fluoreszenzmuster kann die Art der Autoantikörper bestimmt werden (z.B. 1-RNP, Sm, SSA/SSB [Ro/La], Jo-1, Scl-70, etc.) [54]

(Tabelle 3). Bei positivem ANA-Screening werden zusätzlich mit einem Enzymimmunoassay spezifische ANA genauer differenziert, die an extrahierbare nukleäre Antigene binden.

Tabelle 3: Auflistung der Referenzbereiche und Titer für ANA und dsDNA

Antikörper gegen ANA	IgG <1:80
Antikörper gegen dsDNA	negativ: <10 U/ml grenzwertig: 10–15 U/ml positiv: >15 U/ml

2.2 Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Der ELISA dient zum Nachweis von Antikörpern gegen BP180 NC16A, BP230, Desmoglein 1 und Desmoglein 3. Der Test wurde nach den Vorgaben der Firma Euroimmun (Lübeck, Deutschland [BP230]) bzw. MBL (Nagoya, Japan [BP180 und Desmoglein 1 und 3]) durchgeführt. In Studien konnte eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 98% für den BP180-NC16A-ELISA dargestellt werden [39]. Eine Kombination der BP180- und BP230-ELISA von Euroimmun und MBL erzielt eine Sensitivität von 80–90% [30].

BP180 NC16A

Dies ist ein Testsystem zum Nachweis von Antikörpern gegen NC16A (die 16. nicht-kollagene Domäne) von BP180 (Kollagen Typ VII) [30]. In Studien konnte eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 98% für den BP180-NC16A-Test dargestellt werden [55].

BP230CF

Der BP230-ELISA setzt ein C-terminales Teilstück des humanen BP230 ein. Auch hier stehen verschiedene Testsysteme zur Verfügung (Euroimmun; MBL). Die Sensitivitäten beim bullösen Pemphigoid liegen bei 50–72% und die Spezifitäten zwischen 95,8% und 99,5% [57].

Desmoglein 1 und Desmoglein 3

Desmogleine gehören der Gruppe der calciumbindenden Cadherine an. Sie sind ein Teil der Desmosomen (Macula adherens), die als Adhäsionsprotein fungieren. Diese stellen den

Kontakt zu den Bindungsproteinen der benachbarten Desmosomen her. Es gibt zwei ELISA-Systeme, die die Ektodomänen von Desmoglein 1 und 3 verwenden (Euroimmun; MBL).

Tabelle 4: Auflistung der Referenzbereiche für den ELISA-Test

BP180 NC16A	IgG negativ: <9 U/ml IgG positiv: ≥9 U/ml
BP230CF	IgG negativ: <20 RE/ml IgG positive: ≥20 RE/ml
Desmoglein 1	IgG: negativ: <14 U/ml grenzwertig: 14 bis <20 U/ml positiv: ≥20 U/ml
Desmoglein 3	IgG: negativ: <7 U/ml grenzwertig: 7 bis <20 U/ml positiv: ≥20 U/ml

2.3 Immunoblot

Ein Immunoblot dient dem Nachweis von Autoantikörpern gegen definierte Antigene. Er wird durchgeführt zum Nachweis spezifischer IgA-, IgM- und IgG-Antikörper (Tabelle 5).

Tabelle 5: Bewertungsmaß der aufgeführten Antigene

Lösl. BP180-Ektodomäne (LAD-1)	IgG bzw. IgA: positiv/grenzwertig/negativ
Kollagen Typ VII	IgG: positiv/grenzwertig/negativ

LAD-1

LAD-1 ist die lösliche Ektodomäne von BP180. Bei Patienten, die Autoantikörper gegen BP180 aufweisen, können selten auch Autoantikörper gegen LAD-1 nachgewiesen werden. Vermehrt zeigen diese sich bei einem Schleimhautpemphigoid [56].

Kollagen Typ VII

Kollagen Typ VII ist die Hauptkomponente der Verankerungsfibrillen der dermoepidermalen Junktionszone. Es verbindet die Basalmembran mit dem darunterliegenden Bindegewebe der Dermis. Die Epidermolysis bullosa acquisita wird vor allem durch die Bindung der Autoantikörper gegen das Protein Kollagen Typ VII verursacht.

2.4 Histologie

Zur histopathologischen Untersuchung sollte eine intakte Blase mit Übergang zur gesunden Haut durch eine Biopsie entnommen werden. Die Lagerung wird in 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung empfohlen. Mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung wird das Präparat bearbeitet. So kann bei einem bullösen Pemphigoid in der Lamina lucida eine Spaltbildung dargestellt werden. Ein charakteristisches Bild für das bullöse Pemphigoid ist der subepidermale Spalt und ein ausgeprägtes lymphozytäres Entzündungsinfiltrat mit eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in der papillären Dermis [1, 57].

2.5 Laborparameter

2.5.1 Eosinophile Granulozyten

Eosinophile machen 1–5% der Leukozyten im Differentialblutbild aus. Sie sind an der zellulären Immunabwehr beteiligt. Es gibt Studien, die besagen, dass die Eosinophilen bei der Blasenbildung in Anwesenheit der Autoantikörper des bullösen Pemphigoids mitwirken [58] (Tabelle 6).

Tabelle 6: Referenzwerte für eosinophile Granulozyten

Referenzbereich	40–360/ μ l
-----------------	-----------------

2.5.2 Gesamt-IgE

IgE-Antikörper kommen meist gebunden an den IgE-Rezeptoren der Mastzellen (oder basophilen Granulozyten) vor, die meist unter der Haut und den Schleimhäuten liegen. Durch Bindung von Antigenen an diese gebundenen Antikörper kommt es zur Aktivierung von Mastzellen und Freisetzung diverser Mediatoren, was zur Eliminierung beispielsweise

von Parasiten beitragen kann. Es werden in der Literatur Zusammenhänge zwischen der Entstehung des bullösen Pemphigoids und erhöhten IgE-Werten beschrieben.

Dennoch konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels und der Schwere der Erkrankung gezeigt werden [59] (Tabelle 7).

Tabelle 7: Referenzbereich Gesamt-IgE

Referenzbereich	IgE <100 kU/l
-----------------	---------------

2.6 Klinische Daten

2.6.1 Dermographismus

Der Dermographismus stellt eine Reaktion der Haut dar, die durch eine mechanische Reizung induziert wird. Es gibt drei Arten, die unterschieden werden:

- Dermographismus ruber: physiologische Rötung der Haut durch eine Vasodilatation (mechanische Reizung der Haut)
- Dermographismus albus: Abblassen der Haut nach mechanischer Reizung (pathologisch, jedoch unspezifisch), z.B. bei atopischem Ekzem und atopischer Diathese
- Urtikarieller Dermographismus: Leichte Scherkräfte auf der Haut können eine urtikarielle Hautreaktionen hervorrufen, meist ohne Krankheitswert für den Patienten

2.6.2 Hautveränderungen

Untersucht hat man Folgendes: Wurden bei der Vorstellung der Patienten Hautveränderungen, in Form von Blasen, beschrieben?

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der Datensätze

Innerhalb des Zeitraums vom 01.01.2004 bis zum 01.08.2014 fanden sich insgesamt 724 Patienten, bei denen die zu untersuchenden Hauterkrankungen korrekt mit einer ICD-Kodierung verschlüsselt und im Entlassungsbrief übereinstimmend mit den zu untersuchenden ICD-Kodierungen (Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8], Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]) vorlagen. Eine IIF wurde bei 325 der 724 Patienten bestimmt. Die IIF wurde als positiv gewertet, wenn sich zirkulierende IgG- und/oder IgA-Autoantikörper auf dem Substrat des Affenösophagus linear an der Basalmembran oder interzellulär in der Epidermis nachweisen ließen, beziehungsweise wenn IgG- und/oder IgA-Autoantikörper als junktionale Ablagerungen auf der humanen Spalthaut vorhanden waren. Bei den restlichen 399 Probanden wurde keine IIF durchgeführt. Diese wurden im nachfolgenden Teil nicht mehr untersucht. Bei drei Patienten präsentierten sich Blasen, doch in der IIF konnten bei allen drei Untersuchten keine Autoantikörper nachgewiesen werden. Retrospektiv wurden die Befunde dieser Patienten nochmals genauer betrachtet. Bei Patient 1 wurden dyshidrosiforme Blasen an einem Finger beschrieben, was keinen typischen Befund für ein bullöses Pemphigoid darstellt. Patient 2 präsentierte eine blutgefüllte Blase am Unterarm, die aufgrund einer therapeutischen Antikoagulation am ehesten traumatisch bedingt war. Im dritten Fall wurden lediglich kleine Bläschen am Unterarm beschrieben, die ebenfalls keinen typischen Befund für ein bullöses Pemphigoid darstellen. Da die Diagnose einer pruriginösen Erkrankung in der Poliklinik durch erfahrene Fachärzte gestellt wurde und weitere Diagnosekriterien für ein bullöses Pemphigoid fehlen, wurden die drei Patienten weiterhin in der Arbeit aufgeführt (Abb. 3).

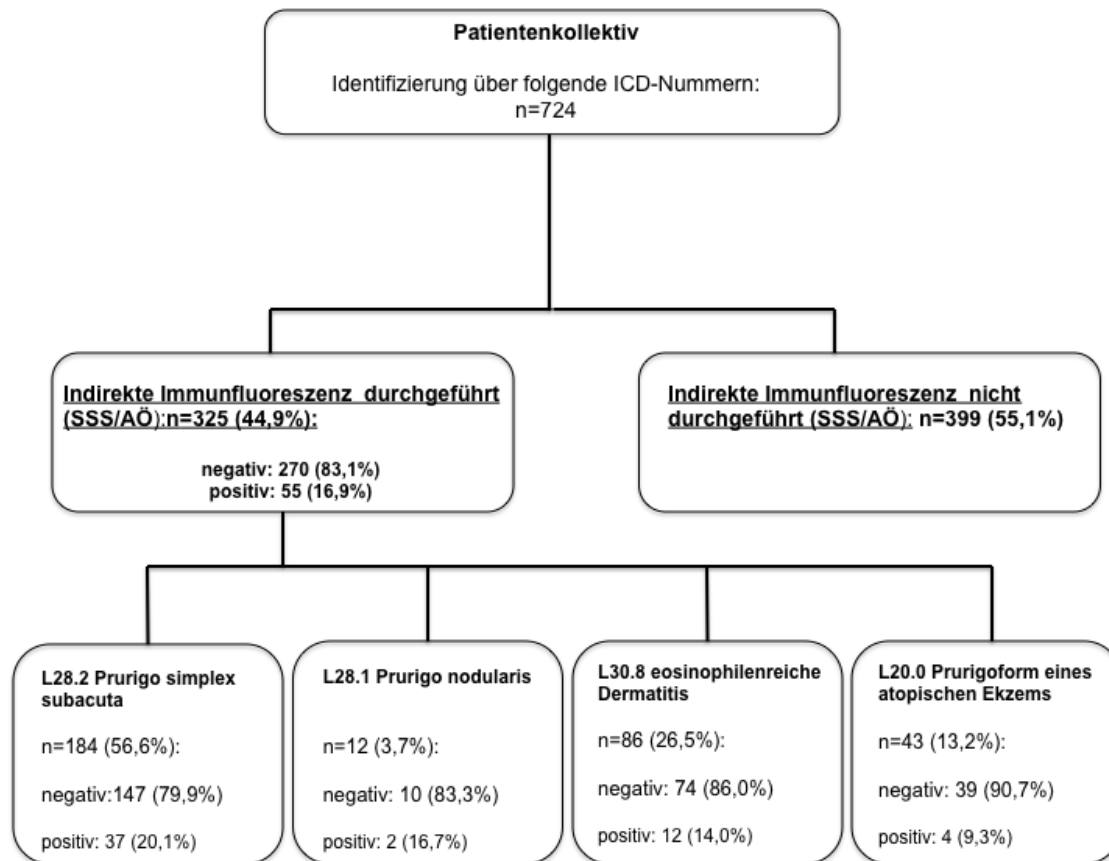


Abbildung 3: Auswahl der Patienten, die in den Jahren 2004–2014 aufgrund einer Prurigo simplex subacuta [L28.2], einer Prurigo nodularis [L28.1], einer eosinophilenreichen Dermatitis [L30.8] oder einer Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg behandelt wurden. Die oben genannten Erkrankungen sollten als Erstdiagnose beschrieben sein und die Bestimmung von Autoantikörpern mittels einer IIF musste erfolgt sein. Eine IIF wurde als positiv gewertet, wenn zirkulierende IgG- und/oder IgA-Autoantikörper auf dem Substrat des Affenösophagus (AÖ) in der Basalmembranfluoreszenz oder interzellulären Fluoreszenz, bzw. wenn IgG- und/oder IgA-Autoantikörper als junktionale Ablagerungen auf der NaCl-separierten humanen Spalthaut (Salt-Split Skin oder SSS) nachgewiesen wurden.

3.2 Anzahl der Patienten in den vier untersuchten Gruppen

Die Hauterkrankung Prurigo simplex subacuta [L28.2] wurde bei 184 (56,6%) Patienten diagnostiziert. Zwölf (3,7%) Personen stellten sich mit einer Prurigo nodularis [L28.1] vor; 86 (26,5%) Patienten wiesen die Diagnose einer eosinophilenreichen Dermatitis [L30.8] auf und bei 43 (13,2%) Patienten wurde die Diagnose Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] gestellt (Abb. 4).

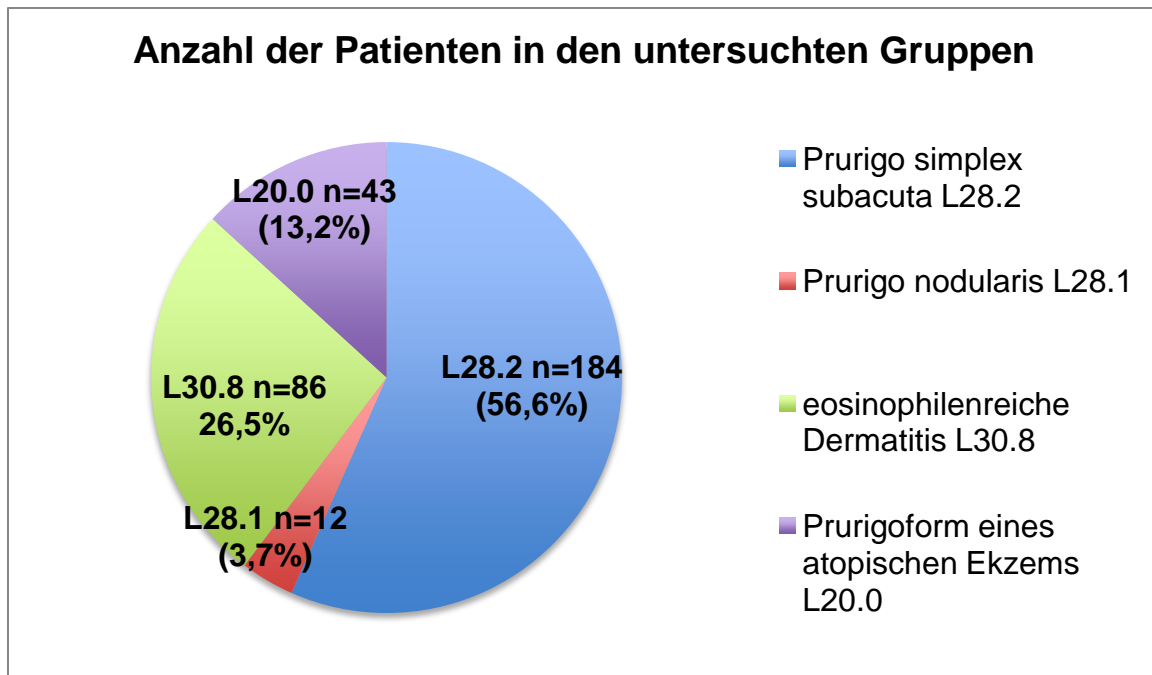


Abbildung 4: Anzahl der Patienten in den untersuchten Gruppen (1. Prurigo simplex subacuta, 2. Prurigo nodularis, 3. eosinophilenreiche Dermatitis und 4. Prurigoform eines atopischen Ekzems).

3.3 Geschlechterverteilung der Patienten

Eine IIF wurde bei 191 (58,8%) Frauen und 134 (41,2%) Männern durchgeführt. Die Verteilung innerhalb der vier untersuchten Gruppen brachte folgendes Ergebnis: In der Gruppe mit der Diagnose Prurigo simplex subacuta [L28.2] erfolgte bei 184 Patienten eine IIF. Davon waren 54 (29,3%) Männer und 130 (70,7%) Frauen. Mit der Hauterkrankung Prurigo nodularis [L28.1] fanden sich im Datensatz 12 Patienten. Hiervon waren vier (33,3%) männlich und acht (66,7%) weiblich.

Eine eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] wurde bei 86 Personen diagnostiziert (47 (54,7%) Männer und 39 (45,3%) Frauen). Bei 43 Patienten wurde die Diagnose Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] gestellt; davon waren 29 (67,4%) Männer und 14 (32,6%) Frauen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Geschlechterverteilung in den vier untersuchten Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Geschlecht	Weiblich	Männlich
Gesamtkollektiv (<i>n</i> = 325)	191 (58,8%)	134 (41,2%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] (<i>n</i> = 184)	130 (70,7%)	54 (29,3%)
Prurigo nodularis [L28.1] (<i>n</i> = 12)	8 (66,7%)	4 (33,3%)
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] (<i>n</i> = 86)	39 (45,3%)	47 (54,7%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] (<i>n</i> = 43)	14 (32,6%)	29 (67,4%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] und Prurigo nodularis [L28.1] (<i>n</i> = 196)	138 (70,4%)	29 (67,4%)

3.4 Altersverteilung der Patienten in den vier untersuchten Gruppen

Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose betrug 68,9 Jahre (SD [Standardabweichung]: ±15,4 Jahre). Das Durchschnittsalter lag bei den Männern bei 70,8 Jahren (SD: ±13,3 Jahre) und das mittlere Alter der Frauen war 67,6 Jahre (SD: ±16,7 Jahre).

Die Altersverteilung ist in Abbildung 5 und Tabelle 9 dargestellt.

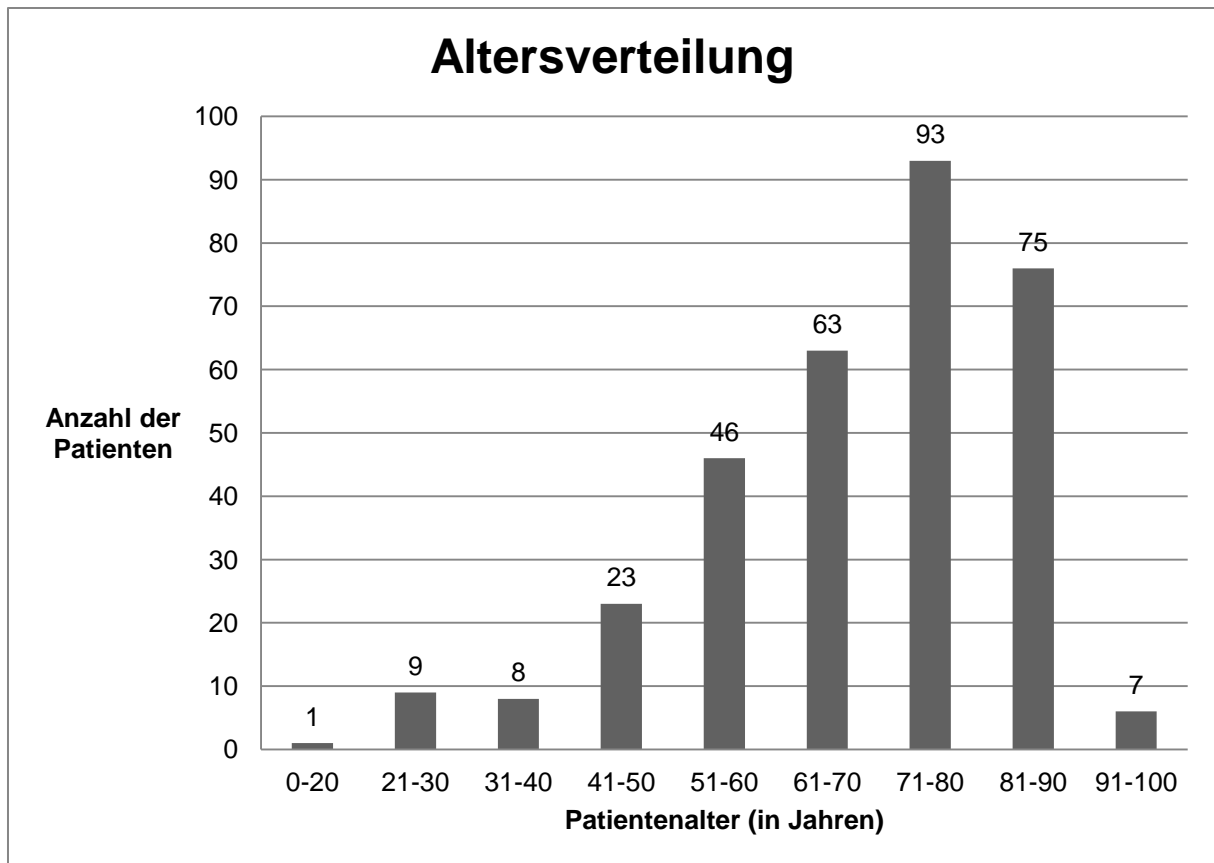


Abbildung 5: Altersverteilung der 325 Patienten, die in die Studie mit aufgenommen wurden.

Tabelle 9: Durchschnittsalter der vier untersuchten Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gruppen	Gesamt		Frauen		Männer	
	Mittleres Alter/SD (in Jahren)	Median (in Jahren)	mittleres Alter/SD (in Jahren)	Median (in Jahren)	mittleres Alter/SD (in Jahren)	Median (in Jahren)
Gesamtkollektiv (n = 325)	68,9/15,4	62,0	67,6/16,7	71,0	70,8/13,3	73,0
Prurigo simplex subacuta [L28.2] (n = 184)	65,5/18,2	69,0	66,3/16,2	70,0	68,5/14,3	71,0
Prurigo nodularis [L28.1] (n = 12)	64,0/19,7	64,7	59,4/21,7	62,0	74,0/13,2	75,0
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] (n = 86)	75,9/11,9	80,0	75,7/13,2	80,0	76,1/11,0	80
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] (n = 43)	65,0/14,7	67,0	62,8/19,0	63,5	66,2/12,4	70,0
L28.2 und L28.1 (n = 196)	65,4/18,1	69,0	65,0/16,8	69,0	69,0/18,1	69,0

3.5 Klinisches Bild

3.5.1 Dermographismus

Gesamtkollektiv

Der Dermographismus wurde bei insgesamt 219 (67,4%) Patienten bestimmt; 163 (74,4%) Patienten wiesen einen weißen, 50 (22,8%) Erkrankte einen roten und sechs (2,8%) Personen einen urtikariellen Dermographismus auf.

Die Resultate der Untersuchung in den jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Dermographismus (DG) bei Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und der Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gesamtkollektiv (n = 325)		
DG erhoben n = 219 (67,4%)	weiß	n = 163 (74,4%)
	rot	n = 50 (22,8%)
	urtikariell	n = 6 (2,8%)
DG nicht erhoben		n = 106 (32,6%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] (n = 184)		
DG erhoben n = 129 (70,1%)	weiß	n = 89 (69,0%)
	rot	n = 35 (27,1%)
	urtikariell	n = 5 (3,9%)
DG nicht erhoben		n = 55 (29,9%)
Prurigo nodularis [L28.1] (n = 12)		
DG erhoben n = 6 (50,0%)	weiß	n = 4 (66,7%)
	rot	n = 2 (33,3%)
	urtikariell	n = 0 (0,0%)
DG nicht erhoben		n = 6 (50,0%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] + Prurigo nodularis [L28.1] (n = 196)		
DG erhoben n = 135 (68,9%)	weiß	n = 93 (68,9%)
	rot	n = 37 (27,4%)
	urtikariell	n = 5 (3,7%)
DG nicht erhoben		n = 61 (31,1%)
Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] (n = 86)		
DG erhoben n = 53 (61,6%)	weiß	n = 41 (77,4%)
	rot	n = 12 (22,6%)
	urtikariell	n = 0 (0,0%)
DG nicht erhoben		n = 33 (38,4%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] (n = 43)		
DG erhoben n = 31 (72,1%)	weiß	n = 29 (93,6%)
	rot	n = 1 (3,2%)
	urtikariell	n = 1 (3,2%)
DG nicht erhoben		n = 12 (27,9%)

3.5.2 Hautbefund

In der Gruppe mit der Diagnose Prurigo simplex subacuta [L28.2] gab es zwei Patienten mit einer Blasenbildung. Ein Patient aus der Gruppe mit der Diagnose Prurigo nodularis [L28.1] präsentierte ebenfalls eine Blasenbildung. In den Gruppen mit den Diagnosen eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

wurde bei keinem Patienten eine Blasenbildung beschrieben. Retrospektiv wurden die Befunde und Akteneinträge dieser Patienten nochmals genauer betrachtet. Bei einem 88 Jahre alten Patienten mit der Diagnose Prurigo simplex subacuta [L28.2] wurden dyshydrosiforme Blasen am Finger beschrieben. Der zweite Patient hatte eine blutgefüllte Blase am Unterarm. Diese ist am ehesten traumatisch bedingt, da der Patient bei Erstdiagnose therapeutisch antikoaguliert war. Vereinzelt kleine Bläschen präsentierte der dritte Patient. Diese entsprachen nicht dem typischen klinischen Befund eines bullösen Pemphigoids. Die IIF war bei allen drei Patienten negativ. Somit fehlten Kriterien zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids. Die detaillierte Auflistung der Befunde der oben genannten drei Patienten ist in Tabelle 11 zu finden.

Tabelle 11: Darstellung der Patientencharakteristika und Auswertung der diagnostischen Maßnahmen der drei Patienten mit beschriebener Hautveränderung

Patient	ICD-Code	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Blasen	Derмо-graphismus	Eosinophile ($\times 1\ 000/\mu\text{l}$)	glgE (IU/ml)	Histologie	DIF	IIF AÖ	IIF SSS	ELISA
1	L28.2	88	männlich	dyshidrosiforme Blasen	urtikariell	0,6	n.d.	n.d.	n.d.	negativ	negativ	n.d.
2	L28.2	53	weiblich	blutgefüllte Blase	n.d.	0,4	n.d.	n.d.	n.d.	negativ	negativ	n.d.
3	L28.1	52	weiblich	vereinzelte kleine Bläschen	n.d.	0,7	n.d.	n.d.	n.d.	negativ	negativ	n.d.

Beschreibung: L28.2: Prurigo simplex subacuta; L28.1: Prurigo nodularis; Normwert – Eosinophile: $0,04\text{--}0,36 \times 1\ 000/\mu\text{l}$; Normwert – Gesamt-IgE: bis 100 IU/ml., n.d.: not done (nicht ausgeführt); IIF: indirekte Immunfluoreszenz; AÖ: Affenösophagus; SSS: Salt-Split Skin.

3.6 Laborwerte

3.6.1 Eosinophile Granulozyten

Insgesamt wurden die eosinophilen Granulozyten bei 295 (90,8%) Patienten bestimmt. Davon hatten 119 (40,4%) Patienten ein normwertiges Ergebnis. Bei 147 (49,8%) Patienten waren die Werte erhöht und bei 29 (9,8%) Personen präsentierten sie sich vermindert. Die Untersuchung nach den Eosinophilen in den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Zahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut bei Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreicher Dermatitis [L30.8] und der Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gesamtkollektiv $n = 325$		
Eosinophilenzahl erhoben $n = 295$ (90,8%)	normwertig	$n = 119$ (40,4%)
	erhöht	$n = 147$ (49,8%)
	vermindert	$n = 29$ (9,8%)
Eosinophilenzahl nicht erhoben		$n = 30$ (9,2%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] $n = 184$		
Eosinophilenzahl erhoben $n = 165$ (89,7%)	normwertig	$n = 76$ (46,1%)
	erhöht	$n = 70$ (42,4%)
	vermindert	$n = 19$ (11,5%)
Eosinophilenzahl nicht erhoben		$n = 19$ (10,3%)
Prurigo nodularis [L28.1] $n = 12$		
Eosinophilenzahl erhoben $n = 11$ (91,7%)	normwertig	$n = 4$ (36,4%)
	erhöht	$n = 7$ (63,6%)
	vermindert	$n = 0$ (0,0%)
Eosinophilenzahl nicht erhoben		$n = 1$ (8,3%)
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] $n = 86$		
Eosinophilenzahl erhoben $n = 80$ (93,0%)	normwertig	$n = 25$ (31,3%)
	erhöht	$n = 46$ (57,5%)
	vermindert	$n = 9$ (11,2%)
Eosinophilenzahl nicht erhoben		$n = 6$ (7,0%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] $n = 43$		
Eosinophilenzahl erhoben $n = 39$ (90,7%)	normwertig	$n = 14$ (35,9%)
	erhöht	$n = 24$ (61,5%)
	vermindert	$n = 1$ (2,6%)
Eosinophilenzahl nicht erhoben		$n = 4$ (9,3%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] + Prurigo nodularis [L28.1] $n = 196$		
Eosinophilenzahl erhoben $n = 176$ (89,8%)	normwertig	$n = 80$ (45,4%)
	erhöht	$n = 77$ (43,8%)
	vermindert	$n = 19$ (10,8%)
Eosinophilenzahl nicht erhoben		$n = 20$ (10,2%)

3.6.2 Gesamt-IgE

Insgesamt wurde bei 244 (75,1%) Patienten das Gesamt-IgE bestimmt. Bei 118 (48,4%) Patienten zeigten sich normwertige Ergebnisse und 128 (51,6%) Personen hatten ein erhöhtes Gesamt-IgE. Die Untersuchung nach dem Gesamt-IgE in den vier untersuchten Gruppen ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Auswertung der Ergebnisse für das Gesamt-IgE in den vier untersuchten Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gesamtkollektiv n = 325		
Gesamt-IgE erhoben n = 244 (75,1%)	normwertig	n = 118 (48,4%)
	erhöht	n = 126 (51,6%)
Gesamt-IgE nicht erhoben		n = 81 (24,9%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] n = 184		
Gesamt-IgE erhoben n = 137 (74,5%)	normwertig	n = 78 (56,9%)
	erhöht	n = 59 (43,1%)
Gesamt-IgE nicht erhoben n = 47 (25,5%)		n = 47 (25,5%)
Prurigo nodularis [L28.1] n = 12		
Gesamt-IgE erhoben n = 4 (33,3%)	normwertig	n = 0 (0,0%)
	erhöht	n = 4 (100%)
Gesamt-IgE nicht erhoben		n = 8 (66,7%)
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] n = 86		
Gesamt-IgE erhoben n = 66 (76,7%)	normwertig	n = 30 (45,5%)
	erhöht	n = 36 (54,5%)
Gesamt-IgE nicht erhoben		n = 20 (23,3%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] n = 43		
Gesamt-IgE erhoben n = 37 (86,0%)	normwertig	n = 10 (27,0%)
	erhöht	n = 27 (73,0%)
Gesamt-IgE nicht erhoben		n = 6 (14,0%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] + Prurigo nodularis [L28.1] n = 196		
Gesamt-IgE erhoben n = 141 (71,9%)	normwertig	n = 78 (55,3%)
	erhöht	n = 63 (44,7%)
Gesamt-IgE nicht erhoben		n = 55 (28,1%)

3.7 Histologische Untersuchung

Die Auswertung der histologischen Befunde wird in Tabelle 14 zusammengefasst. Es wurden Befunde mit aufgenommen, die eine subepidermale Spaltbildung oder ein eosinophiles Infiltrat aufwiesen.

Gesamtkollektiv

Eine histologische Untersuchung erfolgte im Gesamtkollektiv bei 226 (69,5%) Patienten. Diese fiel bei 113 (50,0%) Patienten negativ aus, das heißt, es wurde keine subepidermale Spaltbildung, beziehungsweise kein eosinophiles Infiltrat, nachgewiesen. Eine subepidermale Spaltbildung konnte bei fünf (2,2%) Patienten nachgewiesen werden. Eosinophile Granulozyten zeigten sich bei 108 (47,8%) der Untersuchten.

Prurigo simplex subacuta [L28.2]

Die histologische Untersuchung erfolgte bei 120 (65,2%) Patienten mit einer Prurigo simplex subacuta [L28.2]. Von diesen zeigten zwei (1,7%) Patienten eine subepidermale Spaltbildung. Bei 25 (20,8%) Erkrankten präsentierte sich ein Entzündungsinfiltrat mit Beimengung von eosinophilen Granulozyten.

Prurigo nodularis [L28.1]

Bei acht (65,2%) Patienten aus der Gruppe mit der Diagnose Prurigo nodularis [L28.1] wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt, die in allen Fällen negativ ausgefallen ist.

Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8]

Bei 71 (82,6%) Patienten mit der Diagnose eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] wurde zur weiteren Diagnostik eine histologische Untersuchung veranlasst.

Hier konnte bei drei (4,2%) Erkrankten im histologischen Befund eine subepidermale Spaltbildung nachgewiesen werden. Bei 36 (50,7%) Personen zeigte sich ein Entzündungsinfiltrat mit eosinophilen Granulozyten.

Prurigiform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Eine histologische Untersuchung wurde bei 27 (62,8%) Patienten mit der Diagnose [L20.0] durchgeführt. Bei 17 (63,0%) Probanden wurde ein Entzündungsinfiltrat mit eosinophilen Granulozyten nachgewiesen.

Prurigo simplex subacuta [L28.2] und Prurigo nodularis [L28.1]

In den Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2] und Prurigo nodularis [L28.1] wurde eine histologische Untersuchung bei 128 (65,3%) Patienten durchgeführt. Zwei (1,6%) Erkrankte präsentierten im Befund eine subepidermale Spaltbildung; 25 (19,5%) Personen hatten ein Entzündungsinfiltrat mit Beimengung von eosinophilen Granulozyten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Auswertung der histologischen Untersuchungen (Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8], Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0])

Gesamtkollektiv $n = 325$		
Histologie liegt vor $n = 226$ (69,5%)	negativ	$n = 113$ (50,0%)
	subepidermale Spaltbildung	$n = 5$ (2,2%)
	eosinophile Granulozyten	$n = 108$ (47,8%)
Histologie liegt nicht vor		$n = 99$ (30,5%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] $n = 184$		
Histologie liegt vor $n = 120$ (65,2%)	negativ	$n = 93$ (77,5%)
	subepidermale Spaltbildung	$n = 2$ (1,7%)
	eosinophile Granulozyten	$n = 25$ (20,8%)
Histologie liegt nicht vor		$n = 64$ (34,8%)
Prurigo nodularis [L28.1] $n = 12$		
Histologie liegt vor $n = 8$ (66,7%)	negativ	$n = 8$ (100%)
	subepidermale Spaltbildung	$n = 0$ (0,0%)
	eosinophile Granulozyten	$n = 0$ (0,0%)
Histologie liegt nicht vor		$n = 4$ (33,3%)
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] $n = 86$		
Histologie liegt vor $n = 71$ (82,6%)	negativ	$n = 32$ (45,1%)
	subepidermale Spaltbildung	$n = 3$ (4,2%)
	eosinophile Granulozyten	$n = 36$ (50,7%)
Histologie liegt nicht vor		$n = 15$ (17,4%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] $n = 43$		
Histologie liegt vor $n = 27$ (62,8%)	negativ	$n = 10$ (37,0%)
	subepidermale Spaltbildung	$n = 0$ (0,0%)
	eosinophile Granulozyten	$n = 17$ (63,0%)
Histologie liegt nicht vor		$n = 16$ (37,2%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] + Prurigo nodularis [L28.1] $n = 196$		
Histologie liegt vor $n = 128$ (65,3%)	negativ	$n = 101$ (78,9%)
	subepidermale Spaltbildung	$n = 2$ (1,6%)
	eosinophile Granulozyten	$n = 25$ (19,5%)
Histologie liegt nicht vor		$n = 68$ (34,7%)

Insgesamt wurde bei fünf (2,2%) Patienten eine subepidermale Spaltbildung nachgewiesen. Alle Patienten hatten eine negative DIF. Patient 1 hatte zusätzlich einen erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel und einen IgA-Autoantikörpernachweis auf dem Substrat der NaCl-separierten humanen Spalthaut. Patient 2 hatte zur subepidermalen Spaltbildung noch ein erhöhtes Gesamt-IgE und es konnten IgG-Autoantikörper in der IIF auf dem Substrat des Affenösophagus nachgewiesen werden. Der ELISA zum Nachweis von Desmoglein-1- und Desmoglein-3-Autoantikörpern fiel negativ aus. Patient 3 hatte zur subepidermalen Spaltbildung einen BP180-ELISA-Test, der negativ ausgefallen ist. Bei Patient 4 fielen die histologischen Untersuchungen bis auf eine subepidermale Spaltbildung negativ aus. Patient 5 hatte eine subepidermale Spaltbildung und die BP180- und BP230-ELISA-Tests fielen jeweils negativ aus. Alle Patienten konnten kein passendes klinisches Bild für die Diagnose eines bullösen Pemphigoids aufweisen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Detaillierte Auswertung der Untersuchungen für die fünf Patienten mit einer subepidermalen Spaltbildung

Patient	ICD-Code	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Blasen	DG	Eosinophile (×1 000/μl)	glgE (kU/l)	Histologie	DIF	IIF AÖ	IIF SSS	ELISA-Auto-AK-Nachweis
1	L28.2	65	männlich	nein	n.d.	0,3	20	subepidermale Spaltbildung	Negativ	negativ	positiv/BD	n.d.
2	L28.2	83	weiblich	nein	n.d.	0,2	2 472	subepidermale Spaltbildung	Negativ	positiv/ICF	negativ	Desmoglein 1/3: negativ
3	L30.8	76	weiblich	nein	n.d.	0,7	n.d.	subepidermale Spaltbildung	Negativ	negativ	negativ	BP180: negativ
4	L30.8	83	weiblich	nein	n.d.	0,2	n.d.	subepidermale Spaltbildung	Negativ	negativ	negativ	n.d.
5	L30.8	47	weiblich	nein	n.d.	0,3	199	subepidermale Spaltbildung	Negativ	negativ	negativ	BP180/BP230: negativ

Beschreibung: L28.2: Prurigo simplex subacuta; L30.8: eosinophilenreiche Dermatitis; DG: Dermographismus; n.d.: not done (nicht ausgeführt); glgE: Gesamt-IgE; DIF: direkte Immunfluoreszenz; IIF SSS: indirekte Immunfluoreszenz Salt-Split Skin; IIF AÖ: indirekte Immunfluoreszenz Affenösophagus; ICF: interzelluläre Fluoreszenz; BD: Blasendach; Normwert – Eosinophile: 0,04–0,36 × 1 000/μl; Normwert – Gesamt-IgE: bis 100 IU/ml.

3.8 Indirekte Immunfluoreszenz

Gesamtkollektiv

Insgesamt erfolgte eine IIF unter Verwendung der NaCl-separierten humanen Spalthaut (SSS) bei 319 (98,2%) Patienten. Unter diesen fiel die IIF bei 288 (90,3%) Personen negativ aus. Bei 31 (9,7%) Patienten zeigten sich spezifische Ablagerungen. Bei 14 (45,2%) dieser Patienten konnten IgG-Autoantikörper nachgewiesen werden, die sich bei neun (64,3%) Personen am Blasenboden und bei fünf (35,7%) Patienten am Blasendach befanden. Bei 14 (45,2%) Patienten wurden IgA-Autoantikörper nachgewiesen. Bei 13 (92,9%) dieser Personen zeigten sich diese am Blasendach und bei einem (7,1%) Patienten am Blasenboden. Drei (9,7%) Patienten hatten IgA- und IgG-Autoantikörper, die sich bei zwei (66,7%) Personen am Blasendach und bei einem (33,3%) Patienten am Blasenboden ablagerten.

Bei 324 (99,7%) Patienten lag eine IIF unter Verwendung von Affenösophagus als Substrat vor. 285 (88,0%) Tests fielen negativ aus, 39 (12,0%) Personen hatten eine positive IIF. Bei 33 (84,6%) Patienten konnten IgG-Autoantikörper nachgewiesen werden, die sich bei 21 (63,6%) Patienten entlang der BMZ präsentierten und bei 12 (36,4%) Personen in der ICF nachweisen ließen. Drei (7,7%) Patienten hatten IgA-Autoantikörper, die sich bei einem (33,3%) Patienten entlang der BMZ ablagerten, während sie sich bei zwei (66,7%) Patienten in der ICF zeigten. Bei drei (7,7%) Probanden wurden IgA- und IgG-Autoantikörper nachgewiesen. Bei einem (33,3%) Patienten zeigten sich diese entlang der BMZ und bei zwei (66,7%) Personen waren sie in der ICF sichtbar.

16 (4,9%) Patienten hatten eine positive IIF sowohl auf dem Substrat der humanen Spalthaut als auch auf dem Substrat des Affenösophagus.

Prurigo simplex subacuta [L28.2]

Bei 179 (97,3%) Probanden wurde eine IIF unter Verwendung der NaCl-separierten humanen Spalthaut durchgeführt. Bei 158 (88,3%) Probanden war die IIF negativ ausgefallen und 21 (11,7%) Patienten hatten ein positives Testergebnis. IgA-Autoantikörper wurden bei 11 (52,4%) Patienten im Blasendach nachgewiesen. IgG-Autoantikörper zeigten sich bei neun (42,9%) Patienten im Blasendach. Ein (4,8%) Patient wies Autoantikörper gegen IgA und IgG im Blasendach auf.

Eine IIF auf dem Substrat des Affenösophagus wurde in dieser Gruppe bei insgesamt 184 (100%) Patienten durchgeführt. Negativ war die Untersuchung bei 158 (85,9%) der

Erkrankten ausgefallen und bei 26 (14,1%) Personen wurden Autoantikörper nachgewiesen. Die IgG-Autoantikörper von 12 (60,0%) Patienten lagerten sich entlang der BMZ ab. Bei acht (40,0%) Patienten fand man IgG-Autoantikörper gefunden, die in der ICF nachgewiesen wurden. Die IgA-Autoantikörper wurden bei drei (11,5%) Personen als Färbung entlang der BMZ detektiert. Ein (33,3%) Patient wies IgA- und IgG-Autoantikörper auf, die sich ebenfalls entlang der BMZ präsentierten. Zwei (66,7%) Patienten hatten nachweislich beide Autoantikörper, welche als ICF nachweisbar waren.

Prurigo nodularis [L28.1]

Unter Verwendung der NaCl-separierten humanen Spalthaut erfolgte die IIF bei 11 (91,7%) Personen und bei keinem der Erkrankten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden.

Eine IIF auf dem Substrat des Affenösophagus wurde in der Gruppe mit Prurigo nodularis bei 11 (91,7%) Patienten angewandt. Dabei fiel die Untersuchung bei einem (10,0%) Erkrankten positiv aus. Die IgG-Autoantikörper lagerten sich interzellulär ab.

Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8]

Eine IIF auf der humanen Spalthaut wurde bei allen 86 (100%) Patienten durchgeführt. In 79 (91,9%) Fällen war die Untersuchung negativ ausgefallen. Bei sieben (8,1%) Patienten wurden Autoantikörper nachgewiesen. Bei drei (42,9%) dieser Patienten wurden IgG-Autoantikörper nachgewiesen, die sich alle im Blasendach ablagerten. IgA-Autoantikörper wurden bei zwei (28,6%) Patienten im Blasendach diagnostiziert. Zwei (28,6%) Patienten hatten nachweislich IgG- und IgA-Autoantikörper im Blasendach.

Eine IIF auf dem Substrat des Affenösophagus lag bei allen 86 (100%) Patienten vor. Hier fiel das Ergebnis für neun (10,5%) Patienten positiv aus. IgG-Autoantikörper präsentierten sich bei allen neun (100%) Probanden; sie lagerten sich bei sechs (66,7%) Patienten entlang der BMZ ab und bei drei (33,3%) Patienten interzellulär.

Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Unter Verwendung der NaCl-separierten humanen Spalthaut konnten bei 40 (93,0%) Patienten keine spezifischen Ablagerungen nachgewiesen werden. Bei drei (7,0%) Personen wurden Autoantikörper dargestellt. Im Blasendach konnten bei zwei (66,7%) dieser

Patienten IgG-Autoantikörper detektiert werden. Ein (33,3%) Patient hatte IgA-Autoantikörper-Ablagerungen am Blasenboden.

Eine IIF wurden in der Gruppe mit einer Prurigoform eines atopischen Ekzems (L20.0) bei 43 (100%) Patienten auf dem Substrat des Affenösophagus durchgeführt. Negativ war die Untersuchung bei 40 (93,0%) Personen. In drei (7,0%) Fällen konnten zirkulierende IgG-Autoantikörper nachgewiesen werden, die sich entlang der BMZ präsentierten.

Prurigo simplex subacuta [L28.2] und Prurigo nodularis [L28.1]

Da in der Gruppe Prurigo nodularis keine Autoantikörper in der IIF auf dem Substrat der NaCl-separierten humanen Spalthaut nachgewiesen werden konnten, entspricht das Ergebnis demjenigen der Gruppe mit der Diagnose Prurigo simplex subacuta.

Bei 195 (99,5%) Patienten lag eine IIF unter Verwendung des Affenösophagus vor. Bei 169 (86,2%) Erkrankten wurden keine Autoantikörper nachgewiesen. Die IgG-Autoantikörper von 12 (57,1%) Patienten wurden entlang der BMZ nachgewiesen. Bei neun (42,9%) Patienten wurden IgG-Autoantikörper interzellulär nachgewiesen. Die Ablagerungen der IgA-Autoantikörper präsentierten sich bei drei (11,1%) Personen entlang der BMZ. Ein (33,3%) Patient wies IgA- und IgG-Autoantikörper auf, die sich entlang der BMZ ablagerten. Zwei (66,7%) Patienten hatten beide Autoantikörper, welche interzellulär nachweisbar waren (Tabelle 16).

Tabelle 16: Auswertung der IIF auf den Medien SSS und AÖ für das Gesamtkollektiv und die vier Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gesamtkollektiv n = 325	negative IIF	positive IIF	IgG	IgA	IgG + IgA
SSS (%) n = 319 (98,2%)	n = 288 (90,3%)	n = 31 (9,7%)	BB: 9 (29,1%)	BB: 1 (3,2%)	BB: 1 (3,2%)
			BD: 5 (16,1%)	BD: 13 (41,9%)	BD: 2 (6,5%)
AÖ (%) n = 324 (99,7%)	n = 285 (88,0%)	n = 39 (12,0%)	BMF: 21 (53,8%)	BMF: 1 (2,6%)	BMF: 1 (2,6%)
			ICF: 12 (30,8%)	ICF: 2 (5,1%)	ICF: 2 (5,1%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] n = 184	negative IIF	positive IIF	IgG	IgA	IgG + IgA
SSS (%) n = 179 (97,3%)	n = 158 (88,3%)	n = 21 (11,7%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 1 (4,8%)
			BD: 9 (42,8%)	BD: 11 (52,4%)	BD: 0 (0,0%)
AÖ (%) n = 184 (100%)	n = 158 (85,9%)	n = 26 (14,1%)	BMF: 12 (46,2%)	BMF: 3 (11,5%)	BMF: 1 (3,8%)
			ICF: 8 (30,8%)	ICF: 0 (0,0%)	ICF: 2 (7,7%)
Prurigo nodularis [L28.1] n = 12	negative IIF	positive IIF	IgG	IgA	IgG + IgA
SSS (%) n = 11 (91,7%)	n = 11 (100%)	n = 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)
			BD: 0 (0,0%)	BD: 0 (0,0%)	BD: 0 (0,0%)
AÖ (%) n = 11 (91,7%)	n = 10 (90,0%)	n = 1 (10,0%)	BMF: 0 (0,0%)	BMF: 0 (0,0%)	BMF: 0 (0,0%)
			ICF: 1 (100,0%)	ICF: 0 (0,0%)	ICF: 0 (0,0%)
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] n = 86	negative IIF	positive IIF	IgG	IgA	IgG + IgA
SSS (%) n = 86 (100%)	n = 79 (91,9%)	n = 7 (8,1%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)
			BD: 3 (42,8%)	BD: 2 (28,6%)	BD: 2 (28,6%)
AÖ (%) n = 86 (100%)	n = 77 (89,5%)	n = 9 (10,5%)	BMF: 6 (66,7%)	BMF: 0 (0,0%)	BMF: 0 (0,0%)
			ICF: 3 (33,3%)	ICF: 0 (0,0%)	ICF: 0 (0,0%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] n = 43	negative IIF	positive IIF	IgG	IgA	IgG + IgA
SSS (%) n = 43 (100%)	n = 40 (93,0%)	n = 3 (7,0%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 1 (33,3%)	BB: 0 (0,0%)
			BD: 2 (66,7%)	BD: 0 (0,0%)	BD: 0 (100%)
AÖ (%) n = 43 (100%)	n = 40 (93,0%)	n = 3 (7,0%)	BMF: 3 (100%)	BMF: 0 (0,0%)	BMF: 0 (0,0%)
			ICF: 0 (0,0%)	ICF: 0 (0,0%)	ICF: 0 (0,0%)
L28.2 + L28.1 n = 196	negative IIF	positive IIF	IgG	IgA	IgG + IgA
SSS (%) n = 190 (96,9%)	n = 169 (88,9%)	n = 21 (11,1%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 0 (0,0%)	BB: 1 (4,8%)
			BD: 9 (42,8%)	BD: 11 (52,4%)	BD: 0 (100%)
AÖ (%) n = 195 (99,5%)	n = 168 (86,2%)	n = 27 (13,8%)	BMF: 12 (44,4%)	BMF: 1 (3,7%)	BMF: 1 (3,7%)
			ICF: 9 (33,3%)	ICF: 2 (7,4%)	ICF: 2 (7,4%)

Beschreibung: IIF: indirekte Immunfluoreszenz; SSS: Salt-Split Skin; AÖ: Affenösophagus; BB: Ablagerungen Blasenboden; BD: Ablagerungen Blasendach; BMF: Basalmembranfluoreszenz; ICF: interzelluläre Fluoreszenz.

3.9 Direkte Immunfluoreszenz

Gesamtkollektiv

Eine DIF erfolgte im gesamten Kollektiv bei 206 (63,4%) Patienten. Bei 196 (95,1%) Patienten war die DIF negativ oder unspezifisch. Bei zehn (4,9%) Patienten wurde die DIF als positiv gewertet. Positiv wurden alle Untersuchungen gewertet, bei denen Ablagerungen von IgG und/oder C3 entlang der dermoepidermalen Junktionszone oder interzellulär nachgewiesen wurden. Dabei wurden die Autoantikörper (IgG und/oder C3) linear entlang der BMZ bei sechs (60,0%) Patienten nachgewiesen. Interzelluläre Ablagerungen von IgG und C3 zeigten sich bei vier (40,0%) Patienten. Davon hatten zwei Patienten eine granuläre Ablagerung und zwei Patienten lineare Ablagerungen.

Prurigo simplex subacuta [L28.2]

Eine DIF wurde in der Gruppe mit der Diagnose Prurigo simplex subacuta [L28.2] bei 107 (58,2%) Patienten durchgeführt. Negativ fiel die Untersuchung bei 101 (94,4%) Personen aus. Sechs (5,6%) Erkrankte hatten spezifische Ablagerungen und die DIF wurde als positiv gewertet. Dabei zeigten sich bei drei dieser Patienten lineare Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der BMZ. Interzelluläre IgG- und/oder C3-Ablagerungen beschrieb man bei den anderen drei Patienten, wobei zwei Patienten ein lineares Muster präsentierten und sich bei einem Patienten granuläre Ablagerungen zeigten. Bei 77 (41,8%) Patienten führte man keine DIF durch.

Prurigo nodularis [L28.1]

Eine DIF wurde in der Gruppe mit einer Prurigo nodularis bei vier (33,3%) Patienten zur Diagnostik herangezogen. In allen Fällen ergaben sich negative Befunde. Bei den restlichen acht (66,7%) Erkrankten wurde keine DIF durchgeführt.

Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8]

Eine DIF erfolgte bei 68 (79,1%) Patienten in der Gruppe mit einer eosinophilenreichen Dermatitis [L30.8]. Bei 65 (95,6%) Patienten konnten keine spezifischen Ablagerungen für die Diagnose eines bullösen Pemphigoids nachgewiesen werden. Bei drei Patienten konnten spezifische Ablagerungen beschrieben werden. Zwei dieser Erkrankten hatten lineare IgG-

und C3-Ablagerungen entlang der BMZ. Bei einem Patienten wurden interzellulär granuläre IgG- und IgM-Ablagerungen nachgewiesen.

Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Eine DIF erfolgte in der Gruppe mit der Diagnose Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] insgesamt bei 27 (62,8%) Patienten. Bei 26 (96,3%) Erkrankten war der Befund negativ und bei einem Patienten fiel die DIF positiv aus. Es zeigten sich lineare IgM- und IgG-Ablagerungen entlang der BMZ.

Prurigo simplex subacuta [L28.2] und Prurigo nodularis [L28.1]

Eine DIF wurde bei 111 (56,6%) Patienten zur Diagnostik herangezogen. Bei 105 (94,6%) Patienten fiel die Untersuchung negativ aus. Bei sechs Erkrankten fiel die DIF positiv aus. Dabei zeigten sich bei drei Patienten lineare Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der BMZ. Interzelluläre IgG- und/oder C3-Ablagerungen wurden bei drei Patienten beschrieben, wobei zwei Patienten ein lineares Muster präsentierten und ein Patient nachweislich ein granuläres Muster aufwies. Bei 85 (43,4%) Patienten in dieser Gruppe wurde keine DIF durchgeführt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Auswertung der direkten Immunfluoreszenz (DIF) für das Gesamtkollektiv und die vier untersuchten Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gesamtkollektiv <i>n</i> = 325	negative DIF	positive DIF	Ablagerungsmuster	IgG + C3	C3	IgG	IgG + IgM	IgM + IgG + IgA
DIF erfolgt <i>n</i> = 206 (63,4%)	<i>n</i> = 196 (95,1%)	<i>n</i> = 10 (4,9%)	lineare BMF <i>n</i> = 8 (80,0%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)
			granuläre BMF <i>n</i> = 2 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)
DIF nicht erfolgt	<i>n</i> = 119 (36,6%)							
Prurigo simplex subacuta [L28.2] <i>n</i> = 184	negative DIF	positive DIF	Ablagerungsmuster	IgG + C3	C3	IgG	IgG + IgM	IgM + IgG + IgA
DIF erfolgt <i>n</i> = 107 (58,2%)	<i>n</i> = 101 (94,4%)	<i>n</i> = 6 (5,6%)	lineare BMF <i>n</i> = 5 (83,3%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			granuläre BMF <i>n</i> = 1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
DIF nicht erfolgt	<i>n</i> = 77 (41,8%)							
Prurigo nodularis [L28.1] <i>n</i> = 12	negative DIF	positive DIF	Ablagerungsmuster	IgG + C3	C3	IgG	IgG + IgM	IgM + IgG + IgA
DIF erfolgt <i>n</i> = 4 (33,3%)	<i>n</i> = 4 (100%)	<i>n</i> = 0 (0,0%)	lineare BMF <i>n</i> = 0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			granuläre BMF <i>n</i> = 0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
DIF nicht erfolgt	<i>n</i> = 8 (66,7%)							
Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] <i>n</i> = 86	negative DIF	positive DIF	Ablagerungsmuster	IgG + C3	C3	IgG	IgG + IgM	IgM + IgG + IgA
DIF erfolgt <i>n</i> = 68 (79,1%)	<i>n</i> = 65 (95,6%)	<i>n</i> = 3 (4,4%)	lineare BMF <i>n</i> = 2 (66,7%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			granuläre BMF <i>n</i> = 1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
DIF nicht erfolgt	<i>n</i> = 18 (20,9%)							
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] <i>n</i> = 43	negative DIF	positive DIF	Ablagerungsmuster	IgG + C3	C3	IgG	IgG + IgM	IgM + IgG + IgA
DIF erfolgt <i>n</i> = 27 (62,8%)	<i>n</i> = 26 (96,3%)	<i>n</i> = 1 (3,7%)	lineare BMF <i>n</i> = 1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)
			granuläre BMF <i>n</i> = 0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
DIF nicht erfolgt	<i>n</i> = 16 (37,2%)							
L28.2 + L28.1 <i>n</i> = 196	negative DIF	positive DIF	Ablagerungsmuster	IgG + C3	C3	IgG	IgG + IgM	IgM + IgG + IgA
DIF erfolgt <i>n</i> = 111 (56,6%)	<i>n</i> = 105 (94,6%)	<i>n</i> = 6 (5,4%)	lineare BMF <i>n</i> = 5 (83,3%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			granuläre BMF <i>n</i> = 1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
DIF nicht erfolgt	<i>n</i> = 85 (43,4%)							

Die detaillierte Auswertung der zehn (4,9%) Patienten, die eine positive DIF aufwiesen, wird in Tabelle 18 dargestellt. Alle diese Patienten hatten bei der Erstdiagnose kein passendes klinisches Bild für die Diagnose eines bullösen Pemphigoids. Patient 1 hatte zur positiven DIF mit interzellulären Ablagerungen eine positive IIF auf dem Substrat der NaCl-separierten Spalthaut und dem Substrat des Affenösophagus. Der BP180-ELISA-Test war negativ. Patient 2 hatte eine positive DIF mit interzellulären linearen IgG-Ablagerungen; die IIF fiel auf beiden Substraten negativ aus, wie auch der Desmoglein-3-ELISA-Test. Patient 3 hatte nebst positiver DIF eine positiv gewertete histologische Untersuchung und eine negativen BP230-ELISA- und Desmoglein-1-ELISA-Test. Bei Patient 4 konnte eine positive DIF mit linearen IgG-Ablagerungen entlang der BMZ nachgewiesen werden. Die IIF fiel negativ aus. Patient 5 hatte nur eine positive DIF mit linearen C3-Ablagerungen interzellulär; die IIF fiel auf beiden Substraten negativ aus. Patient 6 hatte lineare IgG- und C3-Ablagerungen entlang der BMZ; die IIF fiel negativ aus, wie auch der BP180-ELISA-Test. Bei Patient 7 präsentierten sich interzelluläre IgG- und IgM-Ablagerungen in der DIF. In der IIF und dem Desmoglein-3-ELISA-Test konnten keine Autoantikörper nachgewiesen werden. Patient 8 hatte lineare IgG- und C3-Ablagerungen entlang der BMZ; die IIF fiel negativ aus. Bei Patient 9 wurden IgG- und C3-Ablagerungen entlang der BMZ nachgewiesen sowie IgG-Autoantikörper in der IIF, die sich im Blasendach ablagerten. Der BP180-ELISA-Test fiel negativ aus. Patient 10 zeigte IgG- und IgM- Ablagerungen linear entlang der BMZ (Tabelle 18).

Tabelle 18: Detaillierte Auswertung der zehn Patienten mit einer positiven DIF

Patient	ICD-Code	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Blasen	Histo	IlgE (kU/l)	Eosinophile ($\times 1\ 000/\mu\text{l}$)	DIF positiv		IIF SSS	IIF AÖ	ELISA BP180 (U/ml)	ELISA BP230 (RE/ml)	ELISA Desmoglein 1 (U/ml)	ELISA Desmoglein 3 (U/ml)
								ICF/BMZ	Autoantikörper/Komplement						
1	L28.2	62	w	keine	n.d.	37	0,5	ICF	IgG/IgA/IgM granulär	pos./BD	pos./BMF	neg. (2,1)	n.d.	n.d.	n.d.
2	L28.2	77	w	keine	Infiltrat	132	0,4	ICF	IgG linear	neg.	neg.	n.d.	n.d.	n.d.	neg. (1,7)
3	L28.2	55	w	keine	Infiltrat	20	0,3	BMZ	C3 linear	neg.	neg.	n.d.	neg. (2)	neg. (1,7)	n.d.
4	L28.2	72	w	keine	Infiltrat	146	0,4	BMZ	IgG linear	neg.	neg.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	L28.2	93	m	keine	Infiltrat	52	0,1	ICF	C3 linear	neg.	neg.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	L28.2	34	w	keine	neg.	24	0,6	BMZ	IgG/C3 linear	neg.	neg.	neg. (7,1)	n.d.	n.d.	n.d.
7	L30.8	59	m	keine	neg.	96	2,8	ICF	IgG/IgM granulär	neg.	neg.	n.d.	n.d.	n.d.	neg. (2,8)
8	L30.8	75	m	keine	neg.	25	0,2	BMZ	IgG/C3 linear	neg.	neg.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	L30.8	68	m	keine	Infiltrat	155	0,4	BMZ	IgG/C3 linear	pos./BD	neg.	neg. (3,7)	n.d.	n.d.	n.d.
10	L20.0	72	m	keine	Infiltrat	27	0,1	BMZ	IgG/IgM linear	neg.	neg.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Beschreibung: L28.2: Prurigo simplex subacuta; L30.8: eosinophilenreiche Dermatitis; L20.0: Prurigoform eines atopischen Ekzems; w: weiblich; m: männlich; n.d.: not done (nicht ausgeführt); Histologie- Infiltrat: eosinophiles Infiltrat; IlgE: Gesamt-IgE; DIF: direkte Immunfluoreszenz; ICF: interzelluläre Fluoreszenz; BMZ: Basalmembranzzone; IIF SSS: indirekte Immunfluoreszenz Salt-Split Skin; IIF AÖ: indirekte Immunfluoreszenz Affenösophagus; BD: Ablagerungen Blasendach; pos.: positiv; neg.: negativ; Eosinophile – Referenzbereich: $0,04\text{--}0,36 \times 1\ 000/\mu\text{l}$; Gesamt-IgE: $<100\ \text{kU/l}$; Referenzwerte – BP180-ELISA: negativ $<9\ \text{U/ml}$, positiv $\geq 9\ \text{U/ml}$; BP230-ELISA: negativ $<20\ \text{RE/ml}$, positiv $\geq 20\ \text{RE/ml}$; Desmoglein-1-ELISA: negativ $<14\ \text{U/ml}$, grenzwertig 14 bis $<20\ \text{U/ml}$, positiv $\geq 20\ \text{U/ml}$; Desmoglein-3-ELISA: negativ $<7\ \text{U/ml}$, grenzwertig 7– $20\ \text{U/ml}$, positiv $\geq 20\ \text{U/ml}$.

3.10 ELISA

Gesamtkollektiv

Der BP180-ELISA wurde bei 41 (12,6%) Patienten angewandt. Bei fünf (12,2%) Patienten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden und bei 36 (87,8%) Personen fiel der Test negativ aus. Der BP230-ELISA wurde bei acht (2,5%) Patienten durchgeführt. Sechs BP230-ELISA-Tests fielen negativ aus und bei zwei Personen fiel der BP230-ELISA-Test positiv aus. Ein ELISA zur Detektion von Desmoglein-1-Autoantikörpern wurde bei 20 (6,2%) Patienten durchgeführt. Sechzehn Tests waren negativ, bei zwei Personen konnten Autoantikörper nachgewiesen werden und die verbleibenden zwei Patienten präsentierten ein grenzwertiges Ergebnis. Der Desmoglein-3-ELISA wurde insgesamt bei 20 (6,2%) Patienten zur Diagnostik durchgeführt. Siebzehn Patienten hatten keine Autoantikörper gegen Desmoglein 3. Zwei Personen hatten Autoantikörper gegen Desmoglein 3 und bei einem Patienten wurde ein grenzwertiger Befund nachgewiesen.

Prurigo simplex subacuta [L28.2]

Ein BP180-ELISA wurde bei 24 (13,0%) Patienten durchgeführt. Zweiundzwanzig (91,7%) Patienten hatten keine Autoantikörper. Zwei Personen hatten einen positiven Befund. Der BP230-ELISA wurde in dieser Gruppe insgesamt bei vier (2,8%) Patienten bestimmt. Gegen BP230 konnten bei einem Patienten Autoantikörper nachgewiesen werden und drei Erkrankte hatten einen negativen Befund. Bei 17 (9,2%) Patienten erfolgte ein Desmoglein-1-ELISA. Bei 13 Personen konnten keine Autoantikörper nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten fiel der Test positiv aus und zwei Patienten hatten ein grenzwertiges Ergebnis. Der ELISA-Test für die Detektion von Desmoglein-3-Autoantikörpern wurde bei insgesamt 17 (9,2%) Patienten bestimmt. 14 Tests fielen negativ aus. Desmoglein-3-Autoantikörper fanden sich bei zwei Patienten. Eine Person zeigte ein grenzwertiges Ergebnis.

Prurigo nodularis [L28.1]

Ein BP180-ELISA wurde bei einem (8,3%) Patienten aus der Gruppe mit Prurigo nodularis bestimmt, welcher negativ ausfiel.

Der ELISA zur Detektion von Autoantikörpern gegen BP230 wurde nicht angewandt. Ein Desmoglein-1- und ein Desmoglein-3-ELISA kam bei jeweils einem Patienten zum Einsatz. Es konnten weder Desmoglein-1- noch Desmoglein-3-Autoantikörper nachgewiesen werden.

Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8]

Der BP180-ELISA kam bei 14 (16,3%) Patienten dieser Gruppe zum Einsatz. Zwölf der Tests fielen negativ aus. Bei zwei Patienten konnten Autoantikörper gegen BP180 nachgewiesen werden. Der BP230-ELISA wurde bei vier Patienten durchgeführt. Der Test fiel bei drei Patienten negativ aus und bei einem Patienten zeigten sich Autoantikörper. Der Desmoglein-1- und Desmoglein-3-ELISA setzte man jeweils bei einem Patienten ein; beide zeigten negative Ergebnisse.

Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Der BP180-ELISA wurde bei 2 (4,7%) Patienten eingesetzt. Ein Test fiel negativ aus und bei einem Patienten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden. Der BP230-ELISA erfolgte nicht in dieser Gruppe. Der Desmoglein-1- und Desmoglein-3-ELISA wurde bei jeweils einem Patienten verwendet und es wurden jeweils keine Autoantikörper nachgewiesen.

Prurigo simplex subacuta [L28.2] und Prurigo nodularis [L28.1]

Der BP180-ELISA wurde bei 25 (12,8%) Patienten bestimmt. Der Test fiel bei 23 (92,0%) Patienten negativ aus und bei zwei Patienten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden. Der BP230-ELISA wurde bei vier Patienten durchgeführt. In drei Fällen fiel der Test negativ aus. Eine Person hatte einen positiven ELISA-Test. Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Desmoglein 1 hat man das Testverfahren bei 18 Patienten angewandt. Bei 14 Personen fiel der Test negativ aus. Zwei Personen zeigten Autoantikörper gegen Desmoglein 1 und bei zwei weiteren Patienten wurden grenzwertige Ergebnisse ermittelt. Der Desmoglein-3-ELISA wurde bei 18 (9,2%) Patienten eingesetzt. 15 Tests fielen negativ aus und bei zwei Patienten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden. In zwei (11,1%) Fällen ergaben sich grenzwertige Befunde (Tabelle 19).

Tabelle 19: Auswertung der ELISA-Tests zum Nachweis von Anti-BP180-NC16A-Antikörpern, Anti-BP230-Antikörpern und Serum-Autoantikörpern gegen Desmoglein 1 und Desmoglein 3

Gesamtkollektiv n = 325	BP180-ELISA	BP230-ELISA	Desmoglein-1-ELISA	Desmoglein-3-ELISA
Negativ	36 (11,1%)	6 (1,9%)	16 (4,9%)	17 (5,2%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Positiv	5 (1,5%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)
Nicht erfolgt	284 (87,4%)	317 (97,5%)	305 (93,9%)	305 (93,9%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] n = 184	BP180-ELISA	BP230-ELISA	Desmoglein-1-ELISA	Desmoglein-3-ELISA
Negativ	22 (12,0%)	3 (1,6%)	13 (7,1%)	14 (7,6%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)	1 (0,6%)
Positiv	2 (1,1%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)
Nicht erfolgt	160 (86,9%)	180 (97,8%)	167 (90,8%)	167 (90,8%)
Prurigo nodularis [L28.1] n = 12	BP180-ELISA	BP230-ELISA	Desmoglein-1-ELISA	Desmoglein-3-ELISA
Negativ	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Positiv	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	11 (91,7%)	12 (100%)	11 (91,7%)	11 (91,7%)
Eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] n = 86	BP180-ELISA	BP230-ELISA	Desmoglein-1-ELISA	Desmoglein-3-ELISA
Negativ	12 (14,0%)	3 (3,5%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Positiv	2 (2,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	72 (83,7%)	82 (95,3%)	85 (98,8%)	85 (98,8%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] n = 43	BP180-ELISA	BP230-ELISA	Desmoglein-1-ELISA	Desmoglein-3-ELISA
Negativ	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (87,0%)
Positiv	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	41 (95,3%)	43 (100%)	42 (97,6%)	42 (97,6%)
L28.2 + L28.1 n = 196	BP180-ELISA	BP230-ELISA	Desmoglein-1-ELISA	Desmoglein-3-ELISA
Negativ	23 (11,8%)	3 (1,5%)	14 (7,2%)	15 (7,7%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Positiv	2 (1,0%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Nicht erfolgt	171 (87,2%)	192 (98,0%)	178 (90,8%)	178 (90,8%)

Die Ergebnisse der detaillierten Untersuchung der zehn Patienten mit einem Autoantikörpernachweis im ELISA-Test sind in Tabelle 20 aufgeführt. Der erste Patient zeigte Autoantikörper im BP180-ELISA (16,4 U/ml). Die weitere Diagnostik wies noch eine positive IIF auf dem Substrat des Affenösophagus auf. Der zweite Patient wies im ELISA-Test Autoantikörper gegen Desmoglein 1 (68 U/ml) auf; gegen Desmoglein 3 wurden keine Autoantikörper nachgewiesen. Zusätzlich wurden Autoantikörper in der IIF auf dem Substrat des Affenösophagus bestimmt. Beim dritten Patienten ergab sich ein positiver BP230-ELISA (27,7 RE/ml) und in der IIF auf dem Affenösophagus und auf der NaCl-separierten humanen Spalthaut wurden spezifische Ablagerungen nachgewiesen. Der vierte Patient hatte Autoantikörper gegen Desmoglein 3 (99 U/ml). Die IIF war auf beiden Substraten positiv. Beim fünften Patienten wurden im BP180-ELISA Autoantikörper (11,6 U/ml) nachgewiesen und die IIF fiel auf beiden Substraten negativ aus. Beim sechsten Patienten wurden Autoantikörper gegen Desmoglein 3 gezeigt (9,4 U/ml) und ein positiver Befund der IIF auf dem Affenösophagus. Autoantikörper gegen Desmoglein 1 (68 U/ml) wurden beim siebten Patienten bestimmt, wie auch eine positive IIF auf dem Affenösophagus. Beim achten Patienten bestimmte man Autoantikörper gegen BP180 und BP230 mittels ELISA. In der IIF zeigten sich auf beiden Substraten spezifische Ablagerungen. Im BP180-ELISA wurden Autoantikörper beim neunten Patienten nachgewiesen (9,4 U/ml). Der zehnte Patient zeigte Autoantikörper gegen BP180 im ELISA-Test (17,9 U/ml). In der histologischen Untersuchung konnten eosinophile Granulozyten nachgewiesen werden und die IIF wurde auf beiden Substraten als positiv gewertet. Dennoch fehlte auch hier bei allen Patienten das klinische Bild für die Diagnose eines bullösen Pemphigoids beziehungsweise einer Pemphigus-Erkrankung(Tabelle20).

Tabelle 20: Detaillierte Auswertung der Patienten mit einem Antikörpernachweis im ELISA-TEST

Patient	ICD-Code	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Blasen	Histo	glgE (kU/l)	Eosinophile ($\times 1\ 000/\mu\text{l}$)	DIF	IIF SSS	IIF AÖ	ELISA BP180 (U/ml)	ELISA BP230 (RE/ml)	ELISA Desmoglein 1 (U/ml)	ELISA Desmoglein 3 (U/ml)
1	L28.2	74	m	keine	neg.	4289	0,9	neg.	neg.	pos./BMF	pos. (16,4)	n.d.	n.d.	n.d.
2	L28.2	79	w	keine	neg.	558	0,3	n.d.	neg.	pos./ICF	n.d.	n.d.	pos. (68,3)	neg. (3,0)
3	L28.2	74	w	keine	neg.	29	0,3	n.d.	pos./BD	pos./ICF	neg. (3,1)	pos. (22,7)	n.d.	n.d.
4	L28.2	74	w	keine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	pos./BD	pos./ICF	n.d.	n.d.	pos. (99)	grenzwertig (15)
5	L28.2	90	m	keine	neg.	813	1,2	neg.	neg.	neg.	pos. (10,1)	n.d.	n.d.	n.d.
6	L28.2	57	w	keine	neg.	88	0,3	neg.	neg.	pos./ICF	n.d.	n.d.	neg. (7,1)	pos. (29,4)
7	L28.2	79	m	keine	neg.	458	0,2	n.d.	neg.	pos./ICF	n.d.	n.d.	pos. (64,0)	neg. (5,0)
8	L30.8	80	m	keine	n.d.	663	0,8	n.d.	pos./BD	pos./BMF	pos. (15,9)	pos. (50,4)	n.d.	n.d.
9	L30.8	88	w	keine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	neg.	neg.	pos. (9,4)	n.d.	n.d.	n.d.
10	L20.0	82	w	keine	n.d.	4915	0,4	n.d.	pos./BD	pos./ICF	pos. (17,9)	n.d.	n.d.	n.d.

Beschreibung: L28.2: Prurigo simplex subacuta; L30.8: eosinophilenreiche Dermatitis; L20.0: Prurigoform eines atopischen Ekzems; w: weiblich; m: männlich; n.d.: not done (nicht ausgeführt); glgE: Gesamt-IgE; DIF: direkte Immunfluoreszenz; IIF SSS: indirekte Immunfluoreszenz Salt-Split Skin; IIF AÖ: indirekte Immunfluoreszenz Affenösophagus; BD: Ablagerungen Blasendach; BMF: Basalmembranfluoreszenz; ICF: interzelluläre Fluoreszenz; pos.: positiv; neg.: negativ; Eosinophile – Referenzbereich: $0,04\text{--}0,36 \times 1\ 000/\mu\text{l}$; Gesamt-IgE: $<100\ \text{kU/l}$; Refenzwerte – BP180-ELISA: negativ $<9\ \text{U/ml}$, positiv $\geq 9\ \text{U/ml}$; BP230-ELISA: negativ $<20\ \text{RE/ml}$, positiv $\geq 20\ \text{RE/ml}$; Desmoglein-1-ELISA: negativ $<14\ \text{U/ml}$, grenzwertig 14 bis $<20\ \text{U/ml}$, positiv $\geq 20\ \text{U/ml}$; Desmoglein-3-ELISA: negativ $<7\ \text{U/ml}$, grenzwertig 7– $20\ \text{U/ml}$, positiv $\geq 20\ \text{U/ml}$.

3.11 Immunoblot

Gesamtkollektiv

Insgesamt wurde bei 24 (7,4%) Patienten ein Immunoblot für die Diagnostik eingesetzt. Der Immunoblot zum Nachweis von LAD-1 wurde bei 23 (95,8%) Patienten durchgeführt. Bei zwei Patienten kam es zu einem grenzwertigen Befund und bei drei Personen fiel die Untersuchung positiv aus. In 18 (78,3%) Fällen fiel der Test negativ aus. Bei einem Erkrankten wurde der Immunoblot zum Nachweis von Kollagen Typ VII verwendet, welcher negativ ausfiel. Eine detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle 21.

Tabelle 21: Detaillierte Auflistung der Immunoblot-Untersuchungen für alle vier Gruppen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]

Gesamtkollektiv n = 325	Immunoblot Lösl. BP180-(LAD-1)	Immunoblot Kollagen Typ VII
Negativ	18 (5,5%)	1 (1,3%)
Grenzwertig	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Positiv	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	302 (93,0%)	324 (99,7%)
Prurigo simplex subacuta [L28.2] n = 184	Immunoblot Lösl. BP180-(LAD-1)	Immunoblot Kollagen Typ VII
Negativ	12 (3,7%)	0 (0,0%)
Grenzwertig	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Positiv	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	309 (95,1%)	325 (100%)
Prurigo nodularis [L28.1] n = 12	Immunoblot Lösl. BP180-(LAD-1)	Immunoblot Kollagen Typ VII
Negativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Positiv	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	325 (100%)	325 (100%)
eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] n = 86	Immunoblot Lösl. BP180-(LAD-1)	Immunoblot Kollagen Typ VII
Negativ	4 (1,2%)	1 (0,3%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Positiv	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	321 (98,8%)	324 (99,7%)
Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] n = 43	Immunoblot Lösl. BP180-(LAD-1)	Immunoblot Kollagen Typ VII
Negativ	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Grenzwertig	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Positiv	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Nicht erfolgt	322 (99,1%)	325 (100%)
L28.2 + L28.1 n = 196	Immunoblot Lösl. BP180-(LAD-1)	Immunoblot Kollagen Typ VII
Negativ	12 (3,7%)	0 (0,0%)
Grenzwertig	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Positiv	2 (0,6%)	0 (0,5%)
Nicht erfolgt	309 (95,1%)	325 (100%)

3.12 Analyse der Autoantikörper in den vier untersuchten Gruppen (L28.2, L28.1, L30.8 und L20.0)

Autoantikörper in der IIF wurden auf dem Substrat der NaCl-separierten Spalthaut bei 31 (9,5%) Patienten und auf dem Substrat des Affenösophagus bei 39 (12,0%) Untersuchten nachgewiesen. 16 (4,9%) Patienten hatten einen Autoantikörpernachweis auf beiden Substraten. Bei zehn (3,1%) Personen konnten in der DIF Autoantikörper entlang der BMZ bzw. interzellulär (IgG und/oder C3) nachgewiesen werden. Von diesen hatte ein Patient

zusätzlich noch Autoantikörper (IgG) in der IIF auf dem Substrat der NaCl-separierten Spalthaut (Blasendach) und bei einem weiteren Patienten wurden Autoantikörper (IgG) in der IIF auf beiden Substraten (SSS: Blasendach; Affenösophagus: Basalmembranfluoreszenz) nachgewiesen. Ein bullöses Pemphigoid wurde durch einen negativen ELISA-Test und fehlende Blasen ausgeschlossen.

Des Weiteren hatten zehn (3,1%) Probanden eine Autoantikörperreaktion in einem ELISA-Test. Davon hatten acht Patienten jeweils eine Autoantikörperreaktion in der IIF auf dem Substrat des Affenösophagus und/oder der NaCl-separierten humanen Spalthaut. Zwei Patienten hatten zusätzlich eine negative DIF. Bei den restlichen sechs Untersuchten wurde keine DIF durchgeführt. Ein bullöses Pemphigoid konnte bei allen Patienten anhand des fehlenden Nachweises einer Blasenbildung ausgeschlossen werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv pruriginöse Erkrankungen auf typische Autoantikörper blasenbildender Autoimmundermatosen untersucht. Dabei wurde ein Kollektiv von 325 Patienten mit den pruriginösen Erkrankungen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] ausgewertet. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen bei der Erstdiagnose eine IIF durchgeführt wurde. Ziel war es herauszufinden, ob bei diesen pruriginösen Erkrankungen bereits typische Autoantikörper gegen BP180 und BP230 beziehungsweise Desmoglein 1 und Desmoglein 3 nachzuweisen sind. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob Juckreiz – das Symptom, das bei allen Erkrankten mit einem bullösen Pemphigoid auftritt – mit der Entwicklung typischer Autoantikörper vergesellschaftet ist. Gemäß der Studie von Di Zenzo et al. (2011) kann eine lang persistierende Hautreizung zu einer Immunantwort und somit möglicherweise zur Bildung von Autoantikörpern gegen BP180 und BP230 führen [78]. Es gibt bereits Studien mit kleineren Patientenpopulationen, die den Zusammenhang zwischen pruriginösen Hauterkrankungen und dem Vorkommen von Autoantikörpern gegen Bestandteile der dermoepidermalen Junktionszone untersucht haben. Außerdem zeigten vereinzelte Studien auch, dass diese Autoantikörper bei 3,6–29,4% der gesunden Individuen nachgewiesen werden konnten [60–62].

4.1 Epidemiologie

Die mit Abstand größte untersuchte Gruppe ($n = 184$ bzw. 56,6%) war die Gruppe der Patienten, die an einer Prurigo simplex subacuta (L28.2) litten. Die Prurigo nodularis (L28.1) ist dem Krankheitsbild der Prurigo simplex subacuta ähnlich. Beide wurden als Varianten derselben Erkrankung betrachtet. In die Gruppe mit Prurigo nodularis konnten 12 (3,7%) Patienten eingeschlossen werden. Die zweitgrößte Gruppe, mit 86 (26,5%) Patienten, war die Gruppe der Patienten mit eosinophilenreicher Dermatitis (L30.8). Bei 43 (13,2%) der untersuchten Patienten wurde die Diagnose Prurigoform eines atopischen Ekzems (L20.0) gestellt.

In unserem Kollektiv gab es mehr erkrankte Frauen (58,8%) als Männer (Verhältnis Frauen:Männer 1,4). Frauen erkrankten in unserem Kollektiv häufiger an einer Prurigo simplex subacuta [L28.2] oder Prurigo nodularis [L28.1] als an einer eosinophilenreichen Dermatitis [L30.8] oder Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]. In der Literatur ist beschrieben, dass hauptsächlich Patienten über 60 Jahre an einem bullösen Pemphigoid, der am häufigsten auftretenden Autoimmundermatose in Europa [63], erkranken [64]. In der

vorliegenden Arbeit war das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose ähnlich. Im gesamten Patientenkollektiv lag das Durchschnittsalter bei 68,9 Jahren, mit einem Median von 72 Jahren.

4.2 Diagnostische Parameter

Eruiert wurde, ob bei den Patienten mit den oben genannten Erkrankungen eine Blasenbildung vorhanden war, wie sie das klinische Bild eines klassischen bullösen Pemphigoids auszeichnet. Das klinische Bild des bullösen Pemphigoids kann von den klassischen prall gefüllten Blasen abweichen und es zeigen sich oftmals lediglich Erytheme oder urtikarielle Plaques. Der Pruritus kann einer Blasenbildung Wochen bis Monate vorausgehen, beziehungsweise bei der nichtbullösen Variante eines bullösen Pemphigoids gar nicht auftreten [1], was die Diagnosestellung für ein bullöses Pemphigoid deutlich erschwert. In dieser Arbeit konnten bei drei Patienten bei der Erstdiagnose Blasen beschrieben werden. Die IIF war bei allen drei Patienten negativ ausgefallen. Alleine diese beschriebenen Blasen reichen zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids nicht aus. In der Literatur wurden Fälle eines bullösen Pemphigoids beschrieben unter dem klinischen Bild einer Prurigo simplex subacuta. Nur durch weiterführende Diagnostik mittels Histologie und DIF konnte die Diagnose bullöses Pemphigoid gestellt werden. Auffallend war hier, dass in der IIF keine zirkulierenden Autoantikörper nachgewiesen werden konnten [69]. Interessant wäre es, in einer weiteren Arbeit diese Patienten nochmals nach den aktuellen Kriterien zu untersuchen, um den Verlauf der Autoantikörper weiterzuverfolgen beziehungsweise sogar eine Diagnosesicherung vorzunehmen.

Für die weiterführende Diagnostik wurden in dieser Arbeit die eosinophilen Granulozyten mitberücksichtigt, da bei den meisten Patienten mit einem bullösen Pemphigoid eine periphere Eosinophilie vorliegt [57]. In der Studie von Bushkell und Jordon (1983) konnte bei 14 von 28 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid eine Eosinophilie im peripheren Blut nachgewiesen werden [38]. In dieser Arbeit wurden bei 295 (90,8%) Patienten die eosinophilen Granulozyten erhoben; dabei zeigte sich bei 147 (49,8%) Patienten eine erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten. Die Bestimmung der Eosinophilen gehört jedoch laut der AWMF-Leitlinie bei chronischem Pruritus nicht zur Basisdiagnostik. Der Nachweis einer Eosinophilie ist ein ungenaues Hilfsmittel zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids, da sie bei vielen Hauterkrankungen auftreten kann. Bei schwierigen Befundkonstellationen kann die Erhöhung der Eosinophilenwerte einen Hinweis auf ein bullöses Pemphigoid liefern [65].

In dieser Arbeit hatten 51,6% der Patienten erhöhte Gesamt-IgE Werte (>100 kU/l). Die

Erkrankten der Gruppe mit einer Prurigo simplex subacuta [L28.2] oder einer Prurigo nodularis [L28.1] hatten häufiger Gesamt-IgE-Werte im Normbereich. Im Gegensatz dazu konnten bei Patienten in der Gruppe mit einer eosinophilenreichen Dermatitis gehäuft erhöhte Gesamt-IgE-Werte nachgewiesen werden. In der Literatur wurde keine Erhöhung des Gesamt-IgE-Spiegels bei Erkrankten mit einer Prurigo simplex subacuta (L28.2), Prurigo nodularis [L28.1] oder eosinophilenreichen Dermatitis [L30.8] beschrieben [66, 67]. Die Patienten mit einer Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] wiesen vermehrt (73,0%) erhöhte Gesamt-IgE-Werte auf. Diese Beobachtung wird in der Literatur bestätigt. Der Nachweis von erhöhten Gesamt-IgE-Werten kann mit dem Krankheitsbild einer Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] einhergehen [68]. Die Erkrankung ist bei mehr als 25% der Patienten mit einem erhöhten IgE-Spiegel verbunden [29]. Studien konnten eine signifikante Erhöhung der Gesamt-IgE-Werte im Serum von ca. 70–85% der Patienten, die an einem bullösen Pemphigoid litten, nachweisen [36]. In dem Fallbericht von Hodzic-Avdagic et al. (2007) wurde bei einem Patienten ein bullöses Pemphigoid unter der Erstmanifestation einer Prurigo simplex subacuta [L28.2] beschrieben. Hier zeigte sich zusätzlich auch ein erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel [69].

Zur histologischen Untersuchung gibt es die Studie von Chan et al. (2003). Die Autoren beschrieben in ihrer Studie bei 22 verfügbaren Hautbiopsien zu einem bullösen Pemphigoid einen passenden dermatohistologischen Befund [70]. Diese histologischen Befunde wurden anhand von sieben verschiedenen Kriterien untersucht: subepidermale Spaltbildung, Migration von eosinophilen Granulozyten in die dermoepidermale Junctionszone, eosinophile Granulozyten intraepidermal, keine Keratinozytennekrose, keine Akantholyse, keine dermale Fibrose sowie keine Vaskulitis. Die subepidermale Spaltbildung und ein Entzündungsinfiltrat, welches eosinophile Granulozyten enthält, sind typische histologische Merkmale für ein bullöses Pemphigoid. Auf diesen Kriterien basiert auch die Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie [57]. Es wurde untersucht, ob eine subepidermale Spaltbildung oder ein Entzündungsinfiltrat mit eosinophilen Granulozyten nachweisbar war. Es konnte bei fünf (2,2%) Patienten eine Spaltbildung nachgewiesen werden; 47,8% hatten nachweislich ein Entzündungsinfiltrat mit eosinophilen Granulozyten. In der Studie von Weigelt et al. (2010) wurde beschrieben, dass in der histologischen Untersuchung bei Patienten mit einer Prurigo nodularis häufig eosinophile Granulozyten und Lymphozyten nachweisbar waren [71]. In der Literatur wird jedoch für das bullöse Pemphigoid beschrieben, dass die histologischen Befunde oft unspezifisch sind [72]. Die histologische Untersuchung spielt dennoch eine wichtige Rolle in der Diagnostik von blasenbildenden Autoimmundermatosen. Sie dient bei Autoimmundermatosen dazu, eine Spaltbildung nachzuweisen und kann zur Abgrenzung von Pemphigus-Erkrankungen beitragen [73]. Zur Differenzierung sind nebst der

histologischen Untersuchung weitere oben bereits erwähnte diagnostische Maßnahmen notwendig, da die Diagnose einer blasenbildenden Autoimmundermatose mittels Histologie allein nicht zu stellen ist.

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse der IIF unter Verwendung sowohl von Affenösophagus als auch von NaCl-separierter humaner Spalthaut als Substrat untersucht. Die Sensitivität der IIF für das bullöse Pemphigoid liegt zwischen 73% und 96% auf der NaCl-separierten humanen Spalthaut [74]. Es gibt Studien, die eine Spezifität der Untersuchung mit 100% beschrieben haben [26]. Die höchste Sensitivität für ein bullöses Pemphigoid erreicht man auf dem Substrat der NaCl-separierten humanen Spalthaut [30]. Bei dem Verdacht auf eine Pemphigus-Erkrankung ist das Substrat des Affenösophagus zum Nachweis von Serumantikörpern das sensitivste Gewebe [57]. Besteht der klinische Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid, sollte immer eine IIF unter Verwendung der NaCl-separierten humanen Spalthaut vorgenommen werden [57]. Falls diese nicht zur Verfügung stehen sollte, kann eine IIF unter Verwendung von Affenösophagus oder auch Kaninchenösophagus als Substrat erwogen werden [57].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine IIF auf dem Substrat der NaCl-separierten humanen Spalthaut bei 319 (98,2%) Patienten und auf dem Substrat des Affenösophagus bei 324 (99,7%) Patienten durchgeführt. In der Studie von van Beek et al. (2014) wurden verschiedene Gruppen miteinander verglichen: eine Gruppe mit Patienten, die an einer chronisch juckenden Hauterkrankung litten und durchschnittlich 62 Jahre alt waren, eine Gruppe mit nichtentzündlichen Hauterkrankungen, die älter als 70 Jahre waren, und eine Gruppe bestehend aus gesunden Blutspendern. Hier konnte bei vier Patienten von insgesamt 221 Untersuchten eine positive IIF auf dem Substrat der NaCl-separierten humanen Spalthaut nachgewiesen werden. Bei insgesamt drei Patienten – zwei Patienten aus Gruppe 2 und ein Patient aus Gruppe 1 – wurden auf dem Affenösophagus spezifische Autoantikörper nachgewiesen [26]. Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Arbeit 31 positive IIF-Befunde unter Verwendung der NaCl-separierten humanen Spalthaut und 39 positive IIF-Ergebnisse unter Verwendung von Affenösophagus als Substrat erhoben werden. Allerdings wurde nur bei fünf dieser Patienten eine weiterführende Diagnostik mittels DIF und ELISA durchgeführt. In der DIF konnten bei zwei dieser Patienten lineare und granuläre Ablagerungen entlang der BMZ nachgewiesen werden. In der ELISA-Untersuchung konnten bei keinem dieser Patienten Autoantikörper nachgewiesen werden. Sicher auszuschließen ist ein bullöses Pemphigoid jedoch nicht. Daher wäre eine weitere Untersuchung dieser Patienten bezüglich des klinischen Bildes und Autoantikörperverlaufs sinnvoll. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Studie von Wieland et al. (2010), in der nachgewiesen wurde, dass die Autoantikörper, die gegen Bestandteile der

BMZ gerichtet sind, in der gesunden Population mit 7,4% (25 von 337 Patienten) nicht signifikant erhöht sind [75].

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Hachisuka et al. (1996) gezeigt werden, dass die IIF unter Verwendung des Substrats des Meerschweinchenösophagus bei sechs (18,8%) von 32 Probanden ohne Hauterkrankung positiv für Autoantikörper gegen die BMZ ausgefallen ist. Fragwürdig ist allerdings, dass diese positiven Ergebnisse hauptsächlich auf diesem Medium präsentiert werden konnten. Die IIF mit der NaCl-separierten humanen Spalthaut fiel nur bei einem der Probanden positiv aus, was darauf schließen lässt, dass eine IIF unter Verwendung von Meerschweinchenösophagus als Substrat nicht zur Routinediagnostik eines bullösen Pemphigoids geeignet ist [60]. In der Studie von Meijer et al. (2019) wurde gezeigt, dass Patienten mit einem bullösen Pemphigoid ohne nachweisliche Blasenbildung häufiger Autoantikörper gegen BP230 bilden und seltener Autoantikörper gegen BP180 aufweisen als Patienten mit einem bullösen Pemphigoid und Blasenbildung. Zusätzlich fiel die DIF bei diesen Patienten negativ aus [76]. Dieses Phänomen sollte in weiterführenden Arbeiten näher betrachtet werden.

Die DIF gilt als Goldstandard zur Diagnostik blasenbildender Autoimmundermatosen [63]. Beim Nachweis linearer Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermoepidermalen Junktionszone inklusive des passenden klinischen Bildes kann die Diagnose einer subepidermalen blasenbildenden Autoimmundermatose gestellt werden [52]. Gelegentlich präsentieren sich bei einem bullösen Pemphigoid lineare IgA-Ablagerungen, die weniger ausgeprägt sind als die IgG-Ablagerungen [57].

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die Sensitivität der DIF für die Erkrankung des bullösen Pemphigoids bei 91% liegt [74]. In der Studie von Zhang et al. (2017), die insgesamt 181 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid im Prodromalstadium untersuchte, konnte bei 153 Patienten eine positive DIF verzeichnet werden. Bei 15 Patienten fiel die DIF negativ aus [77]. In unserem Patientenkollektiv wurde eine DIF bei 206 (63,4%) Patienten durchgeführt. Im Vergleich zur Studie von Zhang et al. (2017) fiel die DIF nur bei 10 (4,9%) Patienten positiv aus. Mit 58,2% wurde die DIF in der Gruppe mit einer Prurigo simplex subacuta [L28.2] am häufigsten zur weiteren Diagnostik herangezogen. Es wurden IgG- und C3-Ablagerungen entlang der BMZ bzw. interzelluläre Ablagerungen entlang der Epidermis nachgewiesen. In allen Fällen fehlte das klinische Bild zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids. Sicher abzugrenzen von anderen subepidermalen blasenbildenden Autoimmundermatosen ist ein bullöses Pemphigoid in der DIF nicht [57]. Zur Diagnosesicherung werden weitere serologische Untersuchungen benötigt.

Besteht der klinische Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid, so sollte der Nachweis von Anti-BP180-NC16A-IgG-Antikörpern angestrebt werden [57]. Die Kombination eines Anti-BP180-mit einem Anti-BP230-ELISA erbringt eine Sensitivität von bis zu 93% bei einem bullösen Pemphigoid. Bei negativem Anti-BP180-NC16A-ELISA ist die Empfehlung der aktuellen Leitlinie, einen Anti-BP230-ELISA durchzuführen [57].

Die Hypothese, dass länger anhaltende Hautreizungen bei pruriginösen Erkrankungen zu einer Schädigung der epidermalen BMZ und so zur Ausbildung von Autoantikörpern gegen die BMZ führen können, haben mehrere Autoren geäußert [78]. Diese Autoren beobachteten Autoantikörper, die gegen Bestandteile der BMZ gerichtet sind, bei Patienten mit pruriginösen Hauterkrankungen und insbesondere Menschen in hohem Alter. Allerdings wurden diese Autoantikörper nicht in einem einheitlichen ELISA-Testverfahren ausgewertet [79, 80]. In der prospektiven Studie von van Beek et al. (2014) wurden 50 Seren eines gesunden Blutspenderkollektivs im Alter von 22–59 Jahren untersucht und mit einem Kollektiv von 93 über 70-Jährigen mit nichtentzündlichen Hauterkrankungen verglichen. Die Seren aller Probanden wurden mit den gleichen ELISA-Testsystemen in denselben Laboratorien untersucht. Das Auftreten von Autoantikörpern war in beiden Gruppen nicht signifikant erhöht [26]. Des Weiteren zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für die Bildung von Autoantikörpern in der älteren Probandengruppe, womit sich die Vermutung einer vermehrten Autoantikörperbildung im Alter in dieser Studie nicht bestätigen ließ. Dahingegen waren in unserem untersuchten Kollektiv neun von zehn Patienten, bei welchen Autoantikörper mittels ELISA detektiert werden konnten, älter als 70 Jahre. Dies lässt die Vermutung zu, dass ältere Patienten signifikant häufiger Autoantikörper bilden [81]. ELISA-Testverfahren für BP180 NC16A haben einen hohen Stellenwert in der Diagnostik des bullösen Pemphigoids [82]. In der Literatur wird für den ELISA zur Diagnostik eines bullösen Pemphigoid eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 98% beschrieben [83, 84]. In der vorliegenden Arbeit wurde ein BP180-ELISA-Testverfahren bei insgesamt 41 (12,6%) Patienten durchgeführt. Bei fünf Patienten konnten Autoantikörper gegen BP180 NC16A nachgewiesen werden. Ein Anti-BP230CF-ELISA wurde bei acht (2,5%) Patienten durchgeführt. Bei zwei Patienten wurden Autoantikörper nachgewiesen. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Studie von Wieland et al. (2010), die 337 Patienten, die nicht an einem bullösen Pemphigoid erkrankt sind, mittels ELISA auf Autoantikörper (BP180 und BP230) untersucht hat. Bei 25 von diesen 337 Patienten wurden BP180- und/oder BP230-Autoantikörper nachgewiesen [75]. Eine bullöse Autoimmundermatose konnte bei diesen mittels negativer IIF und eines nicht passenden klinischen Bildes ausgeschlossen werden [75]. Dennoch sollte bei einem klinischen Verdacht gegebenenfalls ein ELISA-Testverfahren wiederholt beziehungsweise mit anderen Nachweisverfahren kombiniert werden, da bei ca.

10% der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid keine IgG-Autoantikörper in einem kommerziellen ELISA-Testverfahren nachgewiesen werden können [57].

Im Immunoblot mit Überstand von kultivierten humanen Keratinozyten wurden IgG- und IgA-Antikörper gegen LAD-1, die lösliche Ektodomäne von BP180, untersucht. Das Zielantigen der linearen IgA-Dermatose ist LAD-1 [85]. Eine IgA-Anti-LAD-1-Reaktivität kann sich auch bei Patienten mit einem Schleimhautpemphigoid und Erkrankten mit einem bullösen Pemphigoid präsentieren [86]. In 65–75% der Fälle eines Schleimhautpemphigoids beziehungsweise bullösen Pemphigoids zeigt sich eine IgG-Reaktivität gegen LAD-1 [87]. Diese Untersuchung gehört laut AWMF-Leitlinie nicht zur Routinediagnostik eines bullösen Pemphigoids [57]. Sie wird vor allem eingesetzt, wenn sich allein durch die Basisdiagnostik ein bullöses Pemphigoid nicht eindeutig diagnostizieren lässt. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Untersuchung daher auch nur selten angewandt (7,4%). Drei Erkrankte (zwei Patienten mit einer Prurigo simplex subacuta [L28.2] und ein Patient mit einer Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0]) hatten nachweislich eine IgG-Reaktivität gegen LAD-1. Der erste und der zweite Patient zeigten zusätzlich Autoantikörper auf dem Substrat der NaCl-separierten humanen Spalthaut. Die DIF zeigte keinen typischen Befund und ein ELISA wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. Bei dem Patienten mit der Diagnose einer Prurigoform eines atopischen Ekzems wurden zusätzlich zirkulierende Autoantikörper auf dem Substrat der humanen Spalthaut und des Affenösophagus nachgewiesen. Im BP180-ELISA konnten keine Autoantikörper detektiert werden. Ein ELISA beziehungsweise eine DIF wäre bei diesen Patienten zur weiterführenden Diagnostik zum Ausschluss der Diagnose eines bullösen Pemphigoids sinnvoll gewesen. Bei zwei (8,7%) Patienten fiel der Test grenzwertig aus. Autoantikörper gegen die rekombinante Form der NC16A-Domäne von BP180 können mittels Immunoblots bei einem bullösen Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, Lichen planus pemphigoides und Schleimhautpemphigoid nachgewiesen werden [88]. Am häufigsten reagieren die Patienten mit einem bullösen Pemphigoid positiv [89]. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Untersuchung bei keinem Patienten durchgeführt.

Autoantikörper gegen Kollagen Typ VII, welches das Zielantigen der Epidermolysis bullosa acquisita oder des bullösen Lupus erythematoses ist, werden im Immunoblot unter Verwendung von dermalen Extrakten nachgewiesen [90]. Diese Untersuchung wurde bei einem (4,2%) Patienten aus der Gruppe mit einer eosinophilenreichen Dermatitis durchgeführt; sie wurde als negativ gewertet. Diese Untersuchungen sind Sonderfällen vorbehalten und werden in den aktuellen AWMF-Leitlinien für pruriginöse Erkrankungen nicht als diagnostisches Mittel empfohlen. Daher wurden diese Untersuchungen auch hier nur selten angewandt.

In der Analyse der Antikörper in den vier untersuchten Patientenkollektiven (L28.2, L28.1, L30.8 und L20.0) konnte gezeigt werden, dass in 9,5% der Fälle Autoantikörper in der IIF auf dem Substrat der NaCl-separierten Spalthaut und in 39 (12,0%) der Fälle Autoantikörper in der IIF auf dem Substrat des Affenösophagus nachweisbar waren. Bei 4,9% der Patienten konnten Antikörper auf beiden Substraten nachgewiesen werden; 3,1% der Untersuchten hatten zusätzlich eine positive DIF und bei 10 (3,1%) Patienten konnten Autoantikörper in einem ELISA-Test gezeigt werden. In der Studie von van Beek et al. (2014) wurde die Beobachtung gemacht, dass im Vergleich zur gesunden Population bei Patienten mit chronischen juckenden Hauterkrankungen Autoantikörper nicht vermehrt nachgewiesen werden konnten [26]. Auch in der Studie von Feliciani et al. (2009) wurde von fünf (33%) Patienten berichtet, die alle an einer juckenden Hauterkrankung litten und bei denen Autoantikörper gegen BP180 und/oder BP230 mittels ELISA nachgewiesen wurden. Zusätzlich wiesen alle fünf Patienten eine positive IIF auf dem Substrat des Affenösophagus und/oder der NaCl-separierten humanen Spalthaut auf. Dennoch fehlten auch hier, wie in der vorliegenden Studie, die Kriterien zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids [79].

Zusammenfassend werden die Daten der vorliegenden Arbeit untermauert durch die Studie von Jedlickova et al. (2008), die vier Gruppen miteinander verglich: 1) Patienten mit Diabetes mellitus; 2) Patienten mit juckenden Hauterkrankungen; 3) Patienten mit Diabetes mellitus und juckenden Hauterkrankungen; 4) gesunde Patienten ohne Diabetes mellitus und ohne juckende Hauterkrankungen. Hier konnte kein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus oder Prurigo und der Bildung von Autoantikörpern gegen die BMZ beschrieben werden [80]. Die Studie von Feliciani et al. (2009) [79] jedoch beschrieb einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Prurigo und der Bildung von Autoantikörpern gegen die BMZ. Dabei wurden prospektiv 15 alte Patienten (76 ± 6 Jahre) mit akuten oder chronischen pruriginösen Dermatosen, 30 Patienten mit klinisch typischem bullösem Pemphigoid (74 ± 16 Jahre) und 25 Patienten (78 ± 3 Jahre) mit allergischen Erkrankungen (Urtikaria, allergische Rhinitis, Insekten- oder Medikamentenallergie) untersucht. Diese wiesen alle keine Blasen auf. Ob die Patienten Autoantikörper gebildet hatten, wurde mittels ELISA untersucht. Bei allen Patienten mit einem bullösen Pemphigoid konnten entsprechende Autoantikörper nachgewiesen werden. In den Subgruppen konnten lediglich bei 8% (2/25) der Patienten mit einer allergischen Erkrankung und bei 33% (5/15) der Patienten mit juckenden Dermatosen (5/15) Antikörperreaktionen nachgewiesen werden. In dieser Studie gab es nur 1 Patienten mit Autoantikörpern gegen BP180 und BP230. Alle reaktiven Seren wiesen auch eine positive IIF auf. Diese Beobachtung wird durch die Studie von Hofmann et al. (2005) bestätigt, welche über das Auftreten von Antikörpern gegen die epidermale Junktionszone bei Patienten mit Prurigo berichtet [91]. Die Ergebnisse waren nicht signifikant und die Größe der untersuchten Population ist kritisch zu bewerten. Es wurden 25 Patienten ($78,8 \pm 15,5$

Jahre) mit einer pruriginösen Hauterkrankung mittels BP180-NC16A-ELISA untersucht. Bei drei Patienten wurden Autoantikörper nachgewiesen; die IIF und DIF fielen jeweils negativ aus. In der Kontrollgruppe wurden bei 11 Patienten mit atopischem Ekzem und 11 jungen, gesunden Probanden (≤ 30 Jahre) mittels ELISA keine Autoantikörper nachgewiesen. Die Autoren nehmen an, dass bei Patienten mit pruriginösen Dermatosen und nachgewiesenen Autoantikörpern gegen BP230 ein Präpemphigoid in Frage kommen könnte. Bei älteren Menschen könnte ein Verlust der Toleranz gegenüber den Proteinen BP180 und BP230 mit pruriginösen Hauterkrankungen die Ursache sein [91]. In der Studie von Wieland et al. (2010) konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von BP180- und BP230-Autoantikörpern in der gesunden Population mit dem Alter nicht signifikant zunimmt [84]. Van Beek et al. (2014) konnten in ihrer Studie ebenfalls kein signifikantes Ergebnis bezüglich der Bildung von Autoantikörpern in Abhängigkeit des Alters nachweisen. In deren Studie wurden 93 Patienten mit einer entzündlichen Hauterkrankung (>70 Jahre alt) und gesunde Blutspender (Durchschnittsalter 41 Jahre) verglichen, wobei sich kein Unterschied in der Häufigkeit der Autoantikörper in den durchgeführten Tests zeigte [26].

Insgesamt stützen die Daten der vorliegenden Arbeit nicht die Annahme, dass pruriginöse Hauterkrankungen in Verbindung mit einem fortgeschrittenen Alter Risikofaktoren für die Entwicklung von Autoantikörpern gegen die BMZ darstellen. Dennoch sollte bei den hier untersuchten pruriginösen Erkrankungen, vor allem bei älteren Patienten, ein bullöses Pemphigoid ausgeschlossen werden [73], da die Inzidenz von Anti-BP180- und Anti-BP230-Autoantikörpern bei älteren Menschen mit pruriginösen Dermatosen höher ist. Dies kann einen Zusammenhang zwischen Pruritus im Alter und der Bildung von spezifischen Autoantikörpern darstellen [10, 92]. In der Studie von Schmidt et al. (2014) wurde beschrieben, dass bei älteren Patienten Autoantikörper mittels IIF nachgewiesen werden konnten, jedoch in der DIF keine IgG-Autoantikörper nachweisbar waren. Die Autoren vermuten, dass die Autoantikörper aufgrund einer zu niedrigen Serumkonzentration und/oder einer zu schwachen Affinität für die untersuchten Zielantigene in vivo nicht binden [10]. Diese Aussage unterstützt die Ergebnisse dieser Arbeit. Zudem wird die These aufgestellt, dass juckende Hautläsionen durch unkontrolliertes Kratzen Zellzerstörungen mit sich bringen, die zur Freisetzung einer Mischung aus intrazellulären Proteinen wie BP230 und extrazellulären Komponenten einschließlich BP180 führen können [10]. Das bedeutet, dass Verlaufskontrollen bezüglich Autoantikörper über Monate bis Jahre sinnvoll sind, da in mehreren Studien beschrieben wurde, dass ein Prodromalstadium bis zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids Monate und sogar bis zu 10 Jahren andauern kann [93–95]. Diese Aussage wird durch die Studie von Di Zenzo et al. (2012) unterstützt. In dieser konnte gezeigt werden, dass 20% von 160 Patienten mit einem diagnostizierten bullösen Pemphigoid bei der Erstdiagnose keine Blasen aufwiesen [96]. Auch in der Studie von

Bakker et al. (2013) wurde bei drei von 15 Patienten mit diagnostiziertem bullösen Pemphigoid lediglich ein Pruritus sine materia beschrieben, also ein Juckreiz ohne morphologische Veränderung der Haut. Aufgrund dessen sollte bei älteren Patienten mit Juckreiz und fehlender Blasenbildung im besten Fall eine IIF und ggf. auch eine DIF durchgeführt werden [92].

Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass sie auf retrospektiv ausgewerteten Daten basiert, die lediglich eine Aussage in Form von Tendenzen erlauben.

In dieser Studie wurde, im Gegensatz zu bereits publizierten Studien, in einer größeren Kohorte retrospektiv nach dem Nachweis von Autoantikörpern bei pruriginösen Erkrankungen gesucht. Insgesamt wurde bei 325 Patienten eine IIF durchgeführt. Dabei konnten bei 54 (16,7%) Patienten mittels einer IIF zirkulierende Autoantikörper nachgewiesen werden. Jedoch wurde nur bei fünf Patienten eine weiterführende Diagnostik mittels DIF und ELISA durchgeführt. Positiv zu werten ist, dass im Vergleich zu anderen Arbeiten viele unterschiedliche Parameter und Untersuchungen ausgewertet wurden, die zusammen einen Hinweis auf eine Autoimmundermatose liefern können. Anhand der vorliegenden Daten konnte, möglicherweise wegen nicht immer vollständiger Untersuchungen, nicht sicher gezeigt werden, dass bei Patienten mit pruriginösen Erkrankungen das Risiko, Autoantikörper gegen Bestandteile der BMZ beziehungsweise der Epidermis zu bilden, erhöht ist, was die Aussagen der bisher veröffentlichten Arbeiten untermauert.

Dennoch sollte bei pruriginösen Erkrankungen eine Diagnostik mittels IIF und ggf. ELISA und DIF eingesetzt werden, um eine blasenbildende Autoimmundermatose sicher auszuschließen.

Wünschenswert wäre eine prospektive Untersuchung von pruriginösen Erkrankungen bezüglich Autoantikörper zu definierten Zeitpunkten, um zu klären, ob es im Laufe der Zeit zu einer Ausbildung einer bullösen Autoimmundermatose gekommen ist, beziehungsweise zu einem Anstieg der Autoantikörper im Verhältnis zum steigenden Alter des Patientenkollektivs.

Abschließend ist zu konstatieren, dass weitere Studien mit größeren Kohorten erforderlich sind, bei denen eine Autoantikörperdiagnostik anzustreben ist, und der Verlauf über einen längeren Zeitraum betrachtet werden muss, um Aussagen über einen möglichen Zusammenhang zwischen pruriginösen Erkrankungen und der Bildung einer blasenbildenden Autoimmundermatose treffen zu können.

5. Zusammenfassung

Pruritus tritt verstärkt bei älteren Menschen auf und ist mit vielen verschiedenen Dermatosen unterschiedlichen Ursprungs vergesellschaftet. Pruritus und ein fortgeschrittenes Lebensalter sind auch charakteristisch für die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose, das bullöse Pemphigoid. Im prämonitorischen Stadium treten häufig nur Juckreiz und unspezifische Hautveränderungen auf. Das Prodromalstadium eines bullösen Pemphigoids dauert wenige Wochen bis zu mehreren Jahren.

Ziel dieser Arbeit war es, die pruriginösen Erkrankungen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] im Hinblick auf das klinische, laborchemische und histologische Bild bei der Erstdiagnose der Erkrankungen auszuwerten. Insbesondere sollte überprüft werden, ob bei der Erstdiagnose typische Autoantikörper einer subepidermalen blasenbildenden Autoimmundermatose (BP180, BP230) nachgewiesen werden konnten und trotz des letztendlich ungewöhnlichen Erscheinungsbildes letztlich ein bullöses Pemphigoid vorgelegen haben könnte.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der oben genannten pruriginösen Erkrankungen, die über einen Zeitraum von über 10 Jahren in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg behandelt wurden. Die Patienten wurden gemäß ICD-Kodierung in die vier oben genannten Gruppen unterteilt. Nebst Patientencharakteristika wurden die Parameter direkte Immunfluoreszenz (DIF), indirekte Immunfluoreszenz (IIF), ELISA-Testverfahren, Immunoblot, eosinophile Granulozyten, Gesamt-IgE, histologische Untersuchung, Dermographismus und Blasenbildung ausgewertet.

Es konnten insgesamt 325 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen bei der Erstdiagnose einer pruriginösen Erkrankung eine IIF auf der humanen Spalthaut und/oder auf dem Affenösophagus als Substrat veranlasst wurde.

Es konnten bei insgesamt 54 (16,7%) Patienten Autoantikörper gegen IgG oder IgA mittels IIF nachgewiesen werden. Bei 42 (76,4%) Patienten wurde eine weiterführende Diagnostik mittels DIF durchgeführt, die bei 37 (88,1%) Personen als negativ befundet wurde. Bei fünf (11,9%) Patienten konnten Autoantikörper gegen IgG, IgA und IgM nachgewiesen werden. Alle stammten aus der Gruppe mit einer Prurigo simplex subacuta [L28.2]. Bei diesen fünf Patienten wurde zusätzlich noch ein ELISA-Test durchgeführt. Nur bei einem Patienten konnten Autoantikörper gegen BP180 und Desmoglein 1 nachgewiesen werden.

Mit dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass bei Patienten mit den Erkrankungen Prurigo simplex subacuta [L28.2], Prurigo nodularis [L28.1], eosinophilenreiche Dermatitis [L30.8] und Prurigoform eines atopischen Ekzems [L20.0] keine erhöhte Bildung von Autoantikörpern gegen die dermoepidermale Junktionszone stattfindet. Dennoch sollte bei Patienten mit pruriginösen Erkrankungen eine serologische Untersuchung mittels IIF – und im Falle einer Positivität mittels ELISA und ggf. DIF durchgeführt werden, vor allem bei älteren Patienten, bei welchen der Pruritus als führendes Symptom beschrieben wird, um die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose sicher ausschließen zu können. Zudem sollte eine Verlaufskontrolle über mehrere Jahre erfolgen, um die Auswirkung des Pruritus als Trigger auf die Bildung von Autoantikörpern einer bullösen Autoimmundermatose zu verfolgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Schulze F., Kasperkiewicz M., Zillikens D., Schmidt E. (2013) Bullous Pemphigoid, *Hautarzt*, 64:931-943
2. Bilgardi P. (2006) Ursachen, Diagnosen und Therapie von Pruritus. *Aktuelle Dermatologie*, 32:468-473
3. Ständer S., Weisshaar E., Mettang T., Szepietowski J.C., et al. (2007) Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Dermato-Venereologica* 87:291-294
4. Twycross R., Greaves M.W., Handwerker H., Jones E.A., et al. (2003) Itch: scratching more than the surface. *Quarterly Journal of Medicine*, 96:7-26
5. Bernhard J.D. (2005) Itch and pruritus: what are they, and how should itches be classified? *Dermatologic Therapy*, 18:288-291
6. Ständer S., Pogatzki-Zahn E., Stumpf A., Fritz F., et al. (2015) Facing the challenges of chronic pruritus: a report from a multi-disciplinary medical itch centre in Germany. *Acta Dermato-Venereologica*, 95:266-271
7. Ständer S., Stumpf A., Osada N., Wilp S., et al. (2013) Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden. *British Journal of Dermatology*, 168:1273-1280
8. Ständer S., Blome C., Breil B., Bruland P., et al. (2012) Assessment of pruritus - current standards and implications for clinical practice: consensus paper of the Action Group Pruritus Parameter of the International Working Group on Pruritus Research (AGP), *Hautarzt*, 63:521-522, 524- 531
9. Buddenkotte J., Steinhoff M. (2010) Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*, 65:805-821
10. Schmidt T., Sitaru C., Amber K., Hertl M. (2014) BP180- and BP230-specific IgG autoantibodies in pruritic disorders of the elderly: a preclinical stage of bullous pemphigoid? *British Journal of Dermatology*, 171:212-219
11. Bruckner-Tuderman L., Zillikens D. (2018), Hrsg. O. Braun-Falco, *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 7. Auflage Springer Verlag, 761-777
12. Jorizzo J.L., Gatti S., Smith E.B. (1981) Prurigo: a clinical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 4:723-728
13. Saco M., Cohen G. (2015) Prurigo nodularis: picking the right treatment. *The Journal of Family Practice*, 64:221-226
14. Lee M.R., Shumack S. (2005) Prurigo nodularis: a review. *Australasian Journal of Dermatology*, 46:211-218

15. Bing L., Xiping Z., Li L., Jun P., et al. (2015) Levels of anti-BP180 NC16A IgE do not correlate with severity of disease in the early stages of bullous pemphigoid. *Archives of Dermatological Research*, 307:849-854
16. Amini-Vaughan Z.J., Martinez-Moczygemba M., Houston D.P. (2012) Therapeutic Strategies for Harnessing Human Eosinophils in Allergic Inflammation, Hypereosinophilic Disorders, and Cancer. *Current Allergy and Asthma Reports*, 12:402-412
17. Mahajan V.K., Singh R., Mehta K.S., Chauhan P.S., et al. (2014) Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a rare cause of erythroderma. *Journal of Dermatological Case Reports*, 8:108-114
18. Fulkerson P.C., Rothenberg M.E. (2013) Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12:117-129
19. Kemmler N., Peitsch W.K., Glorer E., Goerdts S. (2005) Hypereosinophilic dermatitis. An overlooked diagnosis? *Hautarzt*, 56:1060-1067
20. Darsow U., Abeck D., Ringe J. (1997) Allergie und atopisches Ekzem: Zur Bedeutung des „Atopie-Patch-Tests“. *Hautarzt*, 48:528-535
21. Paternoster L., Standl M., Chen C.M., Ramasamy A., et al. (2011) Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nature Review Genetics*, 44:187-192
22. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., et al. (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Reviews Genetics*, 38:441-446
23. Lenz P., Hsu R., Yee C., Yancey K., et al. (1998) Cicatricial pemphigoid with autoantibodies to laminin 5 (epiligrin) in a patient with metastatic endometrial carcinoma. *Hautarzt*, 49:31-35
24. Jung M., Kippes W., Messer G., Zillikens D., et al. (1999) Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41:266-268
25. Rzany B., Partscht K., Jung M., Kippes W., et al. (2002) Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Archives of Dermatological Research*, 138:903-908
26. van Beek N., Dohse A., Riechert F., Krull V., et al. (2014) Serum autoantibodies against the dermal-epidermal junction in patients with chronic pruritic disorders, elderly individuals and blood donors prospectively recruited. *British Journal of Dermatology*, 170:943-947

27. Schmidt E., della Torre R., Borradori L. (2011) Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatologic Clinics*, 29:427-438
28. Fania L., Caldarola G., Mueller R., Brandt O., et al. (2012) IgE recognition of bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in BP patients and elderly individuals with pruritic dermatoses. *Clinical Immunology*, 143:236-245
29. Altmeyer P. (2020) *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. Springer Verlag. Online: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie> (abgerufen 01.10.2020)
30. Schmidt E., Zillikens D. (2013) Pemphigoid diseases. *The Lancet*, 381:320-332
31. Schmidt E., Obe K., Bröcker E.B., Zillikens D. (2000) Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Archives of Dermatology*, 136:174-178
32. Jordon R.E., Kawana S., Fritz K.A. (1985) Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*, 85:72-78
33. Keller J.J., Kittridge A.L., Debanne S.M., Korman N.J. (2016) Evaluation of ELISA testing for BP180 and BP230 as a diagnostic modality for bullous pemphigoid: a clinical experience. *Archives of Dermatological Research*, 308:269-272
34. Van Beek N., Lüttmann N., Huebner F., Recke A., et al. (2017) Correlation of serum levels of IgE autoantibodies against BP180 with bullous pemphigoid disease activity. *JAMA Dermatology*, 153:30-38
35. Sárdy M., Kostaki D., Varga R., Peris K., et al. (2013) Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69:748-53
36. Kippes W., Schmidt E., Roth A., Rzany B., et al. (1999) Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid. *Hautarzt*, 50:866-872
37. Döpp R., Schmidt E., Chimarovitch I., Leverkus M., et al. (2000) IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42:577-583
38. Bushkell L.L., Jordon R.E. (1983) Bullous pemphigoid: a cause of peripheral blood eosinophilia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8:648-651
39. Mori O., Hachisuka H., Kusuha M., Sasai Y., et al. (1994) Bullous pemphigoid in a 19-year-old woman. A case with unusual target antigens. *British Journal of Dermatology*, 130:241-245
40. Khumalo N., Kirtschig G., Middleton P., Hollis S., et al. (2003) Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3:CD002292.

41. Hornschuh B., Hamm H., Wever S., Hashimoto T., et al. (1997) Treatment of 16 patients with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16:101-103
42. Shah A.A., Seiffert-Sinha K., Sirois D., Werth V.P., et al. (2015) Development of a disease registry for autoimmune bullous diseases: initial analysis of the pemphigus vulgaris subset. *Acta Dermato-Venereologica*, 95:86-90
43. Hammers C.M., Stanley J.R. (2016) Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annual Review of Pathology*, 11:175-197
44. Hahn-Ristic K., Rzany B., Amagai M., Bröcker E.B., et al. (2002) Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 16:68-71
45. Schmidt E., Zillikens D. (2011) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. *Deutsches Ärzteblatt*, 108:399-405
46. Koulu L., Kusumi A., Steinberg M.S., Klaus-Kovtun V., et al. (1984) Human autoantibodies against a desmosomal core protein in pemphigus foliaceus. *Journal of Experimental Medicine*, 160:1509-1518
47. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., Yamagami J., et al. (2017) Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3:17026
48. Amagai M., Tsunoda K., Zillikens D., Nagai T., et al. (1999) The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 40:167-170
49. Hasan S., Ahmed S., Kiran R. (2019) Pemphigus vulgaris: an update on etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis treatment modalities. *International Research Journal of Pharmacy*, 10:1-6
50. Gugerli D. (2008) Direkte Immunfluoreszenz und dermatologische Untersuchung. *Cacadeus Express*, Band 10; Nr. 5
51. Lempert S. (2016) Leistungsverzeichnis Universitätsklinik Würzburg für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Hautkrebszentrum-Allergiezentrum. https://www.ukw.de/fileadmin/user_upload/MDLeistungsverzeichnis_Version_14.pdf (abgerufen am 01.02.2021)
52. Schmidt E, Zillikens D. (2010) Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmunity Reviews*, 10:84-89
53. Hertl M. (2017) Autoimmunerkrankungen, immunserologisches Labor, Klinik für Dermatologie und Allergologie Marburg. <https://www.uni-marburg.de/fb20/dermallergo/autoimmunerkrankungen> (abgerufen am 03.02.2021)
54. Thomas L. , Gruber R. (2020) Labor und Diagnose, Kapitel 25.2., https://www.labor-und-diagnose-2020.de/k25.html#_idTextAnchor9689 (abgerufen 25.2.2021)

55. Tampoia M., Giavarina D., Di Giorgio C., Bizzaro N., et al. (2012) Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 12:121-126
56. Axel M., Gressner T.A. (2013) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, 2. Auflage, S.140
57. Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M., et al. (2019) onlineAWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids“, 22-31: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/0133-071I_S2k_Diagnostik-Therapie-Pemphigus-vulgaris-foliaceus-bulloese-Pemphigoids_2019-10.pdf (abgerufen 01.10.2020)
58. de Graauw E., Sitaru C., Horn M., Borradori L., et al. (2017) Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy*, 72:1105-1113
59. Bing L., Xiping Z., Li L., Jun P., et al. (2015) Levels of anti-BP180 NC16A IgE do not correlate with severity of disease in the early stages of bullous pemphigoid. *Archives of Dermatological Research*, 307:849-854
60. Hachisuka H., Kurose K., Karashima T., Mori O., et al. (1996) Serum from normal elderly individuals contains anti-basement membrane zone antibodies. *Archives of Dermatology*, 132:1201-1205
61. Thoma-Uszynski S., Uter W., Schwietzke S., Hofmann S.C., et al. (2004) BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*, 122:1413-1422
62. Rieckhoff-Cantoni L., Bernard P., Didierjean L., Imhof K., et al. (1992) Frequency of bullous pemphigoid-like antibodies as detected by western immunoblot analysis in pruritic dermatoses. *Archives of Dermatological Research*, 128:791-794
63. Witte M., Zillikens D., Schmidt E. (2018) Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine*, 5:296
64. Jung M., Kippes W., Messer G., Zillikens D., et al. (1999) Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population-based study on incidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41:266-268
65. Bushkell L.L., Jordon R.E. (1983) Bullous pemphigoid: a cause of peripheral blood eosinophilia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8:648-651
66. Zenker S., Schuh T., Deglitz K. (2003) Behandlung von Pruritus als Symptom von Hauterkrankungen mit dem Serotonin-Rezeptorantagonisten Ondansetron. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 1:705-710

67. Weins A.B., Schneider M., Gethöffer K., Weiss T., et al. (2017) Therapierefraktäre Schwellung und Rötung der Bauchdecke. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14:1044-1047
68. Cooper K.D. (1994) Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 102:128-137
69. Hodzic-Avdagic N., Reinerth G., Reifenberger J., Kruse R., et al. (2007) Bullous pemphigoid: first manifestation under a picture of prurigo simplex subacuta. *Hautarzt*, 58:290-292
70. Chan Y.C., Sun Y.J., Ng P.P., Tan S.H. (2003) Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clinical and Experimental Dermatology*, 28:651-656
71. Weigelt N., Metzke D., Ständer S. (2010) Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *Journal of Cutaneous Pathology*, 37:578-586
72. Lamb P.M., Abell E., Tharp M., Frye R., et al. (2006) Prodromal bullous pemphigoid. *International Journal of Dermatology*, 45:209-214
73. Kneisel A., Hertl M. (2011) Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *Journal of the German Society of Dermatology*, 9:844-859
74. Chan Y.C., Sun Y.J., Ng P.P., Tan S.H. (2003) Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clinical and Experimental Dermatology*, 28:651-656
75. Wieland C.N., Comfere N.I., Gibson L.E., Weaver A.L., et al. (2010) Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Archives of Dermatology*, 46:21-25
76. Meijer J.M., Diercks G.F.H., de Lang E.W.G., Pas H.H., et al. (2019) Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid. *JAMA Dermatology*, 155:158-165
77. Zhang Y., Luo Y., Han Y., Tian R., et al. (2017) Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: a retrospective analysis of 181 cases. *The Journal of Dermatology*, 44:742-746
78. Di Zenzo G., Thoma-Uszynski S., Calabresi V., Fontao L., et al. (2011) Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *Journal of Investigative Dermatology*, 131:2271-2280
79. Feliciani C., Caldarola G., Kneisel A., Podstawa E., et al. (2009) IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses. *British Journal of Dermatology*, 161:306-312

80. Jedlickova H., Racovska J., Niedermeier A., Feit J., et al. (2008) Anti-basement membrane zone antibodies in elderly patients with pruritic disorders and diabetes mellitus. *European Journal of Dermatology*, 18:534-538
81. Wieland C.N., Comfere N.I., Gibson L.E., Weaver A.L., et al. (2010) Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Archives of Dermatological Research*, 146:21-25
82. Zillikens D., Mascaro J.M., Rose P.A., Liu Z., et al. (1997) A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP 180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*, 109:679-683
83. Sakuma-Oyama Y., Powell A.M., Oyama N., Albert S., et al. (2004) Evaluation of a BP 180 NC-16A enzyme-linked immunosorbent assay in the initial diagnosis of bullous pemphigoid. *British Journal of Dermatology*, 151:126-131
84. Wieland C.N., Comfere N.I., Gibson L.E., Weaver A.L., et al. (2010) Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *JAMA Dermatology*, 146:21-25
85. Marinkovich P., Taylor T.B., Keene D.R., Burgeson R.E., et al. (1996) LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 106:734-738
86. Schmidt E., Skrobek C., Kromminga A., Hashimoto T., et al. (2001) Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes on both intra- and extracellular domains of bullous pemphigoid antigen 180. *British Journal of Dermatology*, 145:778-783
87. Kromminga A., Scheckenbach C., Georgi M., Hagel C., et al. (2000) Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180. *Journal of Autoimmunity*, 15:293-300
88. Schmidt E., Zillikens D. (2011) Diagnosis and treatment of patients with autoimmune bullous disorders in Germany. *Dermatologic Clinics*, 29:663-671
89. Murakami H., Amagai M., Higashiyama M., Hashimoto K., et al. (1996) Analysis of antigens recognized by autoantibodies in herpes gestationes. Usefulness of immunoblotting using a fusion protein representing an extracellular domain of the 180 kD bullous pemphigoid antigen. *Journal of Dermatological Science*, 13:112-117
90. Van Beek N., Knuth-Rehr D., Altmeyer P., Assaf C., et al. (2012) Diagnostic of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *Journal of the German Society of Dermatology*, 10:492-499

91. Hofmann S.C., Tamm K., Hertl M., Borradori L. (2003) Diagnostic value of an enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins in elderly patients with pruritic skin disorders. *British Journal of Dermatology*, 149:910-912
92. Bakker C.V., Terra J.B., Pas H.H., Jonkman M.F. (2013) Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatology*, 149:950-953
93. Sun C., Chang B., Gu H. (2009) Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: a retrospective analysis of 24 cases. *Journal of Dermatological Treatment*, 20:233-7
94. Amato D.A., Silverstein J., Zitelli J. (1988) The prodrome of bullous pemphigoid. *International Journal of Dermatology*, 27:560-563
95. Nakatani T., Inaoki M., Takehara K. (2008) Bullous pemphigoid with a prolonged prodrome. *The Journal of Dermatology*, 35:433-6
96. Di Zenzo G., DellaTorre R., Zambruno G., Borradori L. (2012). Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clinics in Dermatology*, 30:3-16

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Ansicht der desmosomalen und hemidesmosomalen Zielantigene bei blasenbildenden Autoimmundermatosen	1
Abbildung 2: Diagnosekriterien für ein bullöses Pemphigoid modifiziert nach der aktuellen AWMF-Leitlinie vom 15.05.2020	11
Abbildung 3: Auswahl der Patienten, die in den Jahren 2004-2014 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden.	21
Abbildung 4: Anzahl der Patienten in den untersuchten Gruppen (1. Prurigo simplex subacuta, 2. Prurigo nodularis, 3. eosinophilenreiche Dermatitis, 4. Prurigoform eines atopischen Ekzems)	22
Abbildung 5: Altersverteilung der 325 Patienten, die in die Studie mitaufgenommen wurden	24

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zielantigene bei blasenbildenden Autoimmundermatosen.....	3
Tabelle 2: Auflistung der Referenzbereiche und Titer auf den oben genannten Substraten	15
Tabelle 3: Auflistung der Referenzbereiche und Titer für ANA, ENA und dsDNA.....	16
Tabelle 4: Referenzwerte für die ELISA-Tests	17
Tabelle 5: Bewertungsmaß der aufgeführten Antigene	17
Tabelle 6: Referenzwerte für eosinophile Granulozyten.....	18
Tabelle 7: Referenzbereich Gesamt- IgE	19
Tabelle 8: Geschlechterverteilung in den vier untersuchten Gruppen	23
Tabelle 9: Durchschnittsalter der vier untersuchten Gruppen.....	25
Tabelle 10: Darstellung der Untersuchung des Dermographismus	26
Tabelle 11: Auswertung der Parameter für die Patienten, die eine Blasenbildung aufweisen konnten.....	29
Tabelle 12: Ergebnis der Auswertung der eosinophilen Granulozyten	30
Tabelle 13: Auswertung der Ergebnisse für das Gesamt-IgE.....	32
Tabelle 14: Auswertung der histologischen Untersuchungen.....	35
Tabelle 15: Detaillierte Auswertung der Patienten mit einer subepidermalen Spaltbildung.....	37
Tabelle 16: Auswertung der IIF auf den Substraten der humanen Spalthaut und dem Affenösophagus.....	41
Tabelle 17: Auswertung der DIF	44
Tabelle 18: Auswertung der Patienten mit einer positiven DIF.....	46
Tabelle 19: Auswertung des ELISA-Tests.....	49
Tabelle 20: Auswertung der Patienten mit Antikörper-Nachweis im ELISA-Test.....	51
Tabelle 21: Analyse der Autoantikörper in den vier untersuchten Gruppen.....	53

III Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Goebeler für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg.

Frau Dr. med. S. Benoit danke ich für das Überlassen des Themas und für ihre stete Unterstützung, konstruktive Kritik und Geduld.

Meinen Eltern, Geschwistern und Sarah, die mich immer unterstützt und motiviert haben, danke ich von ganzem Herzen.

IV Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Geburtsdatum	01.09.1989
Geburtsort	Sankt Ingbert
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

08/1996 - 06/2000	Grundschule Rischbachschule
08/2000 - 06/2006	Albertus-Magnus-Realschule
08/2006-06/2009	Gymnasium Willi Graf Schule Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

ab 10/2010- 08/2012	Studium der Humanmedizin an der Goerg-August Universität Göttingen
08/2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2013- 06/2017	Studium der Humanmedizin an der Julius- Maximilians- Universität Würzburg
Seit 09/2014	Beginn Promotionsarbeit
04/2016	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, schriftlicher Teil
06/2016 - 04/2017	Praktisches Jahr 1.Tertial: Innere Medizin, Krankenhaus Hall in Tirol 2. Tertial: Unfallchirurgie und Allgemeinchirurgie, Klinikum Kempten

06./2017	3. Tertial: Gynäkologie Universitätsklinikum des Saarlandes
07/2016	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, mündlicher Teil
01.09.2017-31.12.2019	Approbation als Ärztin Assistenzärztin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klink für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Seit 01.02.2020	Assistenzärztin, Universitätsklinikum Freiburg, Klink für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Praktika und Nebenbeschäftigungen

10/2009 - 08/2010	Freiwilliges Soziales Jahr Rettungs- dienst, Universitätsklinikum des Saarlandes
10/2012 – 04/2013	Rettungssanitäterin, Universitätsklinikum des Saarlandes
08/2013 - 09/2013	Famulatur Allgemeinchirurgie, Katholisches Krankenhaus, Zweibrücken
03/2014-04/2014	Famulatur Gynäkologie und Frauenheilkunde, Evangelisches Krankenhaus, Zweibrücken
09/2014-10/2014	Famulatur Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg
02/2015-03/2015	Famulatur internistische Praxis Schuster/Winter/Schlutheis, St.Ingbert

Freiburg, den 16.3.2021

V Lizenz zur Verwendung von Abbildungen

Deutscher Ärzteverlag GmbH - License Terms and Conditions

This is a License Agreement between Lisa Jung ("You") and Deutscher Ärzteverlag GmbH ("Publisher") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Deutscher Ärzteverlag GmbH, and the CCC terms and conditions. All payments must be made in full to CCC.

Order Date 17-Mar-2021

Order license ID 1104818-1

ISSN 0012-1207

Type of Use Republish in a thesis/dissertation

Publisher Deutscher Aerzte-Verlag GmbH

Portion Image/photo/illustration

Licensed Content

Publication Title Deutsches Ärzteblatt : Ausgabe A: aerztliche Mitteilungen

Author/Editor Bundesärztekammer., Kassenärztliche Bundesvereinigung (Germany)

Date 01/01/1973

Language German

Country Germany

Rightsholder Deutscher Ärzteverlag GmbH

Publication Type Journal Request Details

Portion Type Image/photo/illustration

Number of images / photos / illustrations 1

Format (select all that apply) Print

Who will republish the content? Publisher, STM

Duration of Use Life of current edition

Lifetime Unit Quantity Up to 499

Rights Requested Main product

Distribution Worldwide

Translation Original language of publication

Copies for the disabled? No

Minor editing privileges? No

Incidental promotional use? No

Currency EUR

New Work Details

Title Nachweis von Autoantikörpern bei Patienten mit pruriginösen Hauterkrankungen

Instructor name Lisa Jung

Institution name Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UNiversitätsklinikum Würzburg

Expected presentation date 2021-03-30

Additional Details

The requesting person / organization to appear on the license

Lisa Jung

Reuse Content Details

Title, description or numeric reference of the portion(s)

Nachweis von Autoantikörpern bei Patienten mit pruriginösen Hauterkrankungen

Editor of portion(s) Lisa Jung

Volume of serial or monograph 80

Page or page range of portion 2

Title of the article/chapter the portion is from Übersicht

Author of portion(s) Bundesärztekammer.; Kassenärztliche Bundesvereinigung
(Germany)

Publication date of portion 2021-03-24