

Aus der Klinik und Poliklinik für
Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Direktorin: Prof. Dr. med. E.-B. Bröcker

**Klinische und immunpathologische Veränderungen bei Patienten
mit Pemphigus und subepidermal blasenbildenden
Autoimmundermatosen an der Universitäts-Hautklinik Würzburg
zwischen 1989 und 1998**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Katja Hahn-Ristić
aus Kulmbach

Würzburg, Juli 2003

Referent: Prof. Dr. med. D. Zillikens
Koreferentin: Prof. Dr. med. E.-B. Bröcker
Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2004

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Pemphigus vulgaris und foliaceus	1
1.2 Vernarbendes Pemphigoid	1
1.3 Dermatitis herpetiformis Duhring	2
1.4 Lineare IgA Dermatose	3
1.5 Pemphigoid gestationis	4
1.6 Epidermolysis bullosa acquisita	5
1.7 200 kD-Pemphigoid	6
2 Fragestellung	7
3 Material und Methoden	8
3.1 Patienten	8
3.2 Material und Methoden	8
3.2.1 Statistische Daten	8
3.2.2 Histopathologie	8
3.2.3 Direkte Immunfluoreszenz	8
3.2.4 Indirekte Immunfluoreszenz	9
3.2.5 ELISA	9
3.2.6 Immunoblot	9
3.3 Datengewinnung	9
3.3.1 Daten aus Krankenakten und Ambulanzkarten	10
3.3.2 Daten aus dem direkten Gespräch mit den Patienten	10
3.3.3 Follow-up Fragebogen	10
3.4 Statistische Auswertung	10
4 Ergebnisse	11
4.1 Epidemiologie	11
4.2 Klinisches Erscheinungsbild	23
4.3 Assoziierte Erkrankungen	29
4.4 Laborparameter im Serum	30

	Seite
4.4.1 Gesamt-IgE-Serumspiegel	30
4.4.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	32
4.4.3 C-reaktives Protein und carcinoembryonales Antigen	33
4.5 Histopathologie	34
4.6 Direkte Immunfluoreszenz	36
4.7 Indirekte Immunfluoreszenz	42
4.8 ELISA und Immunoblot	48
4.8.1 Charakterisierung von Pemphigusseren mittels ELISA	48
4.8.2 Charakterisierung der Seren der CP-Patienten mittels Immunoblot	49
4.9 Aktueller Hautzustand	49
4.10 Mögliche Risikofaktoren	50
5 Diskussion	53
5.1 Epidemiologie	53
5.2 Klinisches Erscheinungsbild	57
5.3 Malignome und Begleiterkrankungen	60
5.4 Laborparameter	64
5.4.1 Gesamt-IgE-Serumspiegel	64
5.4.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	64
5.4.3 Blutglucosekonzentration	64
5.5 Histopathologie	65
5.6 Direkte Immunfluoreszenz	65
5.7 Indirekte Immunfluoreszenz	67
5.8 ELISA und Immunoblot	69
5.8.1 ELISA	69
5.8.2 Immunoblot	69
5.9 Aktueller Hautzustand	70
5.10 Mögliche Risikofaktoren	71
6 Zusammenfassung	74
Literaturverzeichnis	76
Anhang	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Altersverteilung bei PV-Patienten	11
Abb. 2: Altersverteilung bei PF-Patienten	13
Abb. 3: Altersverteilung bei CP-Patienten	15
Abb. 4: Altersverteilung bei DHD-Patienten	17
Abb. 5: Altersverteilung bei LAD-Patienten	18
Abb. 6: Altersverteilung bei PG-Patienten	20
Abb. 7: Inzidenzen der blasenbildenden Autoimmundermatosen	22
Abb. 8: Klinische Veränderungen bei PV-Patienten	23
Abb. 9: Klinische Veränderungen bei PF-Patienten	24
Abb. 10: Klinische Veränderungen bei CP-Patienten	25
Abb. 11: Klinische Veränderungen bei DHD-Patienten	26
Abb. 12: Klinische Veränderungen bei LAD-Patienten	27
Abb. 13: Klinische Veränderungen bei PG-Patienten	28
Abb. 14: Ergebnisse der direkten IF der PV-Patienten	36
Abb. 15: Ergebnisse der direkten IF der PF-Patienten	37
Abb. 16: Ergebnisse der direkten IF der CP-Patienten	38
Abb. 17: Ergebnisse der direkten IF der DHD-Patienten	39
Abb. 18: Ergebnisse der direkten IF der LAD-Patienten	40
Abb. 19: Ergebnisse der direkten IF der PG-Patienten	41
Abb. 20: Ergebnisse der indirekten IF der PV-Patienten	42
Abb. 21: Ergebnisse der indirekten IF der PF-Patienten	43
Abb. 22: Ergebnisse der indirekten IF der CP-Patienten auf NaCl-separierter humaner Spalthaut	44
Abb. 23: Ergebnisse der indirekten IF der DHD-Patienten	45
Abb. 24: Ergebnisse der indirekten IF auf humaner Spalthaut bei LAD-Patienten (adulte Form)	46
Abb. 25: Ergebnisse der indirekten IF auf humaner Spalthaut bei PG-Patienten	47
Abb. 26: Antikörperspiegel gegen Desmoglein 1 und 3 bei Pemphiguspatienten	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des PV in Unterfranken	12
Tab. 2: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des PF in Unterfranken	14
Tab. 3: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des CP in Unterfranken	16
Tab. 4: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der DHD in Unterfranken	17
Tab. 5: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der LAD in Unterfranken	19
Tab. 6a: Altersspezifische Inzidenz des PG in Unterfranken bezogen auf 1000 Lebendgeburten	20
Tab. 6b: Altersspezifische Inzidenz des PG in Unterfranken bezogen auf eine Million Einwohner/Jahr	21

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AACP	anti-Epiligrin-CP
BKS	Blutkörperniedrigungsgeschwindigkeit
BP180	bullöses Pemphigoid Antigen 180
BP230	bullöses Pemphigoid Antigen 230
bzw.	beziehungsweise
C	Komplementkomponente
ca.	circa
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CP	Vernarbendes Pemphigoid
CRP	C-reaktives Protein
DHD	Dermatitis herpetiformis Dühring
Dsg.	Desmoglein
EBA	Epidermolysis bullosa acquisita
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
et al.	et alii
F	Frauen
FITC	Fluoreszinoisothiozyanat
GGT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Aspartataminotransferase
GPT	Alaninaminotransferase
GSH	Genitalschleimhaut
H	Haut
HHV	Humanes Herpes-Virus
HSV	Herpes simplex Virus
IF	Immunfluoreszenz
Ig	Immunglobulin
kD	Kilodalton
Konj.	Konjunktiven

ABKÜRZUNGEN

LAD	Lineare IgA Dermatose
M	Männer
M.	Morbus
MSH	Mundschleimhaut
n	Anzahl der Patienten
NaCl	Natriumchlorid
Na	Natrium
neg.	negativ
o.B.	ohne Befund
o.g.	oben genannter, -en
o.T.	ohne Titerangabe
P.	Pemphigus
PF	Pemphigus foliaceus
PG	Pemphigoid gestationis
PV	Pemphigus vulgaris
S	Schleimhaut
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem

Zeichen und Einheiten aus Mathematik und Chemie

-	bis
%	Prozent
*	multipliziert mit
/	dividiert durch/pro
+	plus/und
<	kleiner als
=	gleich
>	größer als
µg/l	Mikrogramm pro Liter
µm	Mikrometer
g/l	Gramm pro Liter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/l	Milligramm pro Liter
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
nm	Nanometer
U/l	Units pro Liter
U/ml	Units pro Milliliter

1 Einleitung

1.1 Pemphigus vulgaris und foliaceus

Der Pemphigus ist eine seltene intraepidermal blasenbildende Autoimmundermatose. Die Autoantikörper sind gegen calciumabhängige desmosomale Adhäsionsmoleküle (Cadherine) gerichtet. Diese sind für den Zusammenhalt der Keratinozyten untereinander wichtig. Bindung der Antikörper an die Keratinozyten führt zur Akantholyse [Schmidt et al., 2000]. Beim Pemphigus vulgaris (PV) richten sich die Antikörper gegen das 130 kD-schwere Desmoglein 3, beim Pemphigus foliaceus (PF) gegen das 160-kD schwere Desmoglein 1. Ein Teil der PV-Patienten weist ebenfalls Antikörper gegen Desmoglein 1 auf [Amagai et al., 1999].

Die Hautveränderungen beim PV treten lokalisiert oder generalisiert in Erscheinung und imponieren als schlawige Blasen und Erosionen [Korman, 1996]. In über 50% der Fälle manifestiert sich der PV zuerst an der Mundschleimhaut [Müller et al., 1990]. Im Gegensatz dazu liegt beim PF keine Schleimhautbeteiligung vor. Klinisch finden sich beim PF, meist in den seborrhoischen Arealen, Schuppen, Erosionen und Krusten, selten sieht man intakte schlawige Blasen [Korman, 1996].

Histologisches Kennzeichen des PF ist subcorneale Blasenbildung, beim PV dagegen findet die Blasenbildung suprabasal statt [Schmidt et al., 2000].

Die Diagnose des Pemphigus erfolgt anhand des Nachweises der Autoantikörper in der Haut und/oder im Serum des Patienten mittels direkter bzw. indirekter Immunfluoreszenz. In der direkten IF lassen sich bei über 90% der Pemphiguspatienten interzelluläre IgG-Ablagerungen nachweisen [Müller et al., 1990]. 50% der Patienten zeigen C3-, bis zu 30% IgM- oder IgA-Ablagerungen an der Oberfläche der Keratinozyten [Korman, 1996]. Beutner und Jordan wiesen mittels indirekter IF erstmals zirkulierende Antikörper nach [Müller et al., 1990]. Sie gehören überwiegend der IgG4-Subklasse an [Wilson et al., 1993; Ding et al., 1997]. Bei 80-90% der Patienten sind Serumantikörper nachweisbar [Korman, 1996].

Mittels ELISA ist eine Bestimmung der jeweiligen Antikörperspezifitäten möglich [Amagai et al., 1999].

1.2 Vernarbendes Pemphigoid

Das vernarbende Pemphigoid (CP) ist eine chronische, subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose. Immunoblotuntersuchungen zeigten, dass sich die Antikörper gegen

BP180, BP230, Laminin 5 und Typ VII Kollagen richten [Murakami et al., 1991; Leverkus et al., 1999].

Das CP betrifft in erster Linie die Schleimhäute, wobei am häufigsten Konjunktiven und Mundschleimhaut involviert sind [Ahmed et al., 1991]. Seltener ist eine Beteiligung von Nasenschleimhaut [Stoll et al., 1995; Ahmed et al., 1991; Bean et al., 1972], Pharynx, Larynx, Trachea, Ösophagus, Anus und Genitale [Ahmed et al., 1991; Bean et al., 1972]. In 25% der Fälle liegt Hautbeteiligung vor [Ahmed et al., 1991]. Klinisch findet man Blasen, Erosionen und Krusten [Hardy et al., 1971], die meist unter Narbenbildung abheilen [Tagami et al., 1974; Ahmed et al., 1991].

Histologisches Kennzeichen ist subepidermale Blasenbildung ohne Akantholyse [Ahmed et al., 1991; Bean et al., 1972].

Mittels direkter IF zeigen sich in 80-97% der Fälle lineare Immunglobulinablagerungen sowie Komplementkomponenten entlang der Basalmembran [Fine et al., 1984].

Anhand der indirekten IF konnte Dantzig als erster zirkulierende Antikörper im Serum von CP-Patienten nachweisen [1973]. In 20-30% der Fälle sind solche Antikörper in gewöhnlich niedrigen Titern auffindbar. Auf Spalthaut binden die Antikörper im Blasendach [Ahmed et al., 1991].

1.3 Dermatitis herpetiformis Duhring

Eine weitere subepidermale blasenbildende Autoimmundermatose ist die Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD). Pathogenetisch spielen IgA-Antikörper, die möglicherweise intestinal als Reaktion auf Glutenzufuhr gebildet werden, eine entscheidende Rolle. IgA-Immunkomplexe werden in den dermalen Papillen abgelagert.

Charakteristische Hautveränderungen sind herpetiforme Bläschen auf erythematöser urtikarieller Haut. Da die Läsionen stark jucken, sind meist nur sekundäre Effloreszenzen in Form von Exkoriationen und verkrusteten Papeln zu finden.

Histologisches Kennzeichen ist subepidermale Blasenbildung mit Mikroabszessen in den dermalen Papillen [Fry, 1990; Katz et al., 1978].

In der Dünndarmbiopsie weisen alle Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägte Mukosaveränderungen im Sinne einer glutensensitiven Enteropathie auf [Fry, 1990; Zone et al., 1982; Katz et al., 1978].

Pathognomonisch für die DHD ist der Nachweis von IgA-Antikörpern in klinisch nicht befallener Haut mittels direkter IF. Die granulären IgA-Ablagerungen finden sich in den Pa-

pillenspitzen [Van der Meer, 1969], seltener auch kontinuierlich granuläre Ablagerungen an der Basalmembran [Chorzelski et al., 1971].

Bei etwa einem Drittel der Patienten lassen sich mit Hilfe der indirekten IF antinukleäre Antikörper nachweisen. Zudem sind gegen Retikulin gerichtete Antikörper nachweisbar [Seah et al., 1975]. Alle DHD-Patienten zeigen zirkulierende Antikörper, die gegen Gewebstransglutaminase gerichtet sind. Anhand dieser Antikörper ist eine Differenzierung von DHD und LAD möglich, bei der keine derartigen Antikörper nachweisbar sind [Rose et al., 1999].

1.4 Lineare IgA Dermatose

Die lineare IgA Dermatose (LAD) ist eine subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose, die in Abhängigkeit vom Alter in eine adulte und juvenile Form unterteilt wird [Jörg et al., 1995]. Bindung von IgA-Antikörpern an die Basalmembran führt zum Verlust des dermoepidermalen Zellkontakts [Wojnarowska, 1990].

Mittels Immunoblot wurden unterschiedliche Antigene, gegen welche die IgA-Antikörper gerichtet sind, gefunden: Während Zone et al. ein epidermales 97 kD-schweres Protein als Antigen identifizierten [1990], berichten andere Autoren über ein 120 kD-Protein, das von Keratinozyten sezerniert wird, sowie über ein dermales 285 kD-schweres Protein bzw. ein 320 kD-schweres dermales Typ VII Prokollagen [Jörg et al., 1995].

Die Hautveränderungen manifestieren sich in Form urtikarieller Läsionen oder Blasen bzw. Bläschen auf normal erscheinender oder erythematöser Haut. Charakteristisch sind anuläre oder polyzyklisch begrenzte Läsionen [Wojnarowska, 1990]. Schleimhautbefall ist häufig [Wojnarowska, 1990; Jörg et al., 1995; Kelly et al., 1988]. Neben Mundschleimhaut und Konjunktiven können Nasopharynx, Larynx, Ösophagus, Tracheobronchial- [Verhelst et al., 1987], Anorektal- und Genitalschleimhaut betroffen sein [Wojnarowska, 1990].

Histologisch findet man subepidermale Blasenbildung [Jörg et al., 1995].

In der direkten IF sind lineare IgA-Ablagerungen an der Basalmembran nachweisbar [Bhagal et al., 1987; Wojnarowska, 1990].

In weniger als 30% der Fälle finden sich in der indirekten IF niedrigtitrig zirkulierende IgA-anti-Basalmembran-Antikörper [Leonard et al., 1982; Wojnarowska, 1990]. Auf Spalthaut binden die Antikörper in der Regel im Dach der artifiziellen Blase [Wojnarowska, 1990; Pothupitiya et al., 1988].

1.5 Pemphigoid gestationis

Das PG ist eine blasenbildende Autoimmundermatose, die im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft, bevorzugt im zweiten und dritten Trimenon, auftritt [Shornick, 1993]. Obwohl es bei der Mehrheit der Patientinnen nach der Entbindung zu spontaner Remission kommt [Shornick, 1993], kann das PG in Ausnahmefällen über Jahre persistieren [Fine et al., 1985]. Über Rezidive wurde im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva [Holmes et al., 1990; Hertz et al., 1976] sowie während der Menstruation und folgender Schwangerschaften berichtet [Holmes et al., 1990].

Es wird vermutet, dass das primäre immunologische Ereignis, das zur Antikörperproduktion führt, in der Plazenta stattfindet und die Hautbeteiligung sekundär auftritt [Wever et al., 1995; Shornick et al., 1993].

Bindung der IgG-Antikörper, die überwiegend der IgG1-Subklasse angehören [Kelly et al., 1989], führt zur Komplementaktivierung mit nachfolgender Degranulierung chemotaktisch angelockter Granulozyten. Es wird angenommen, dass dabei freigesetzte proteolytische Enzyme den dermal-epidermalen Zellkontakt lösen [Shornick, 1993]. Antikörper binden bevorzugt an ein 180 kD-schweres transmembranöses hemidesmosomales Glykoprotein, seltener an ein 230 kD-schweres Protein [Shornick, 1993; Wever et al., 1995; Kelly et al., 1990].

Die Hautveränderungen bestehen aus urtikariellen Papeln, Plaques, Bläschen und prallen, zum Teil hämorrhagischen Blasen. In 50% der Fälle manifestieren sich die Läsionen zuerst am Abdomen, bevorzugt periumbilikal. In der Regel sind Mund- und Genitalschleimhaut nicht befallen [Wever et al., 1995; Holmes et al., 1990].

Subepidermale Blasenbildung mit Gewebseosinophilie ist das histologische Kennzeichen des PG. Fokal können Nekrosen der Basalzellen auftreten [Shornick, 1993; Wever et al., 1995; Schaumburg-Lever et al., 1973].

In 100% der Fälle finden sich in der direkten IF lineare C3-, in 30% lineare IgG-Ablagerungen entlang der Basalmembran [Holmes et al., 1983; Wever et al., 1995].

Während in der indirekten IF nur in 25-30% der Fälle zirkulierende IgG-Antikörper nachweisbar sind, treten in der indirekten IF mit Komplement in 75-100% der Fälle derartige Antikörper auf [Harrington et al., 1979; Wever et al., 1995]. Auf Spalthaut binden die Antikörper im Blasendach [Kelly et al., 1990; Messer et al., 1993; Vaughan et al., 1997].

Aufgrund des transplazentaren Übertritts von Antikörpern kommt es bei 5-10% der Neugeborenen vorübergehend zu harmlosen Hautveränderungen [Wever et al., 1995]. Erhöhte fetale Morbidität und Mortalität wird kontrovers diskutiert [Holmes et al., 1990; Shornick et al., 1992].

1.6 Epidermolysis bullosa acquisita

Die EBA ist eine bullöse Autoimmundermatose, die sich durch eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen auszeichnet [Chan et al., 1996]. Antigen der EBA ist Kollagen Typ VII, Hauptbestandteil der Verankerungsfibrillen der Basalmembran. Die Antikörper richten sich gegen die NC 1 Domäne am aminoterminalen Ende des Kollagen Typ VII [Chan et al., 1996]. Vermutlich können die Antikörper über zwei verschiedene Mechanismen Blasenbildung verursachen: Der wahrscheinlich den BP-Phänotyp auslösende Mechanismus besteht in der Aktivierung des Komplementsystems mit nachfolgender Leukozyteninfiltration und Trennung der Zell-Matrix-Adhäsion [Gammon et al., 1993]. Über Interferenz der Antikörper mit der Adhäsionsfunktion von Kollagen Typ VII könnte der klassische Phänotyp der EBA ausgelöst werden. Bindung der Antikörper an die NC 1 Domäne des Typ VII Kollagen würde hierbei direkt einen Verlust des Zellkontakts ohne Entzündungsreaktion bewirken [Gammon et al., 1993].

Die EBA tritt in der Regel als nicht-inflammatorische Erkrankung mit prallen Blasen und Erosionen auf, die unter Narben- und Milienbildung abheilen. Alopezie und Nageldystrophie sind häufig. Seltener manifestiert sich die EBA als sog. BP-Phänotyp in Form einer generalisierten entzündlichen Erkrankung mit prallen, zum Teil hämorrhagischen Blasen, Erythemen und urtikariellen Plaques [Chan et al., 1996]. Narben- und Milienbildung fehlt oft [Gammon et al., 1993]. Der Großteil der Patienten weist Mundschleimhautbeteiligung auf [Chan et al., 1996]. In manchen Fällen dominiert der Schleimhautbefall, wobei Nasopharynx, Konjunktiven, Ösophagus und Genitalschleimhaut betroffen sein können [Chan et al., 1996; Gammon et al., 1993]. Bei diesem sog. CP-Phänotyp finden sich Hautveränderungen an Kopf, Hals und Genitalregion [Gammon et al., 1993].

Histologisches Kennzeichen ist subepidermale Blasenbildung [Chan et al., 1996; Palestine et al., 1981; Zhu et al., 1990].

Mittels direkter IF zeigen sich in 100% der Fälle lineare IgG-Ablagerungen an der Basalmembran. Häufig finden sich Komplement-, seltener IgM- und IgA-Ablagerungen [Chan et al., 1996].

In der indirekten IF finden sich in bis zu 50% der Fälle gegen die Basalmembran gerichtete, zirkulierende Antikörper [Caughman, 1986]. Sie binden auf Spalthaut im Boden der artifiziellen Blase [Chan et al., 1996; Zhu et al., 1990].

1.7 200 kD-Pemphigoid

Eine seltene blasenbildende Autoimmundermatose stellt das 200 kD-Pemphigoid dar [Zillikens et al., 1996]. Klinisch treten pralle Blasen und ausgeprägte Beteiligung der Schleimhaut auf.

Die Antikörper, welche der IgG4-Subklasse angehören, richten sich gegen ein dermales 200 kD-schweres Antigen in der Lamina lucida.

Die direkte IF zeigt lineare IgG- und C3-Ablagerungen entlang der Basalmembran.

In der indirekten IF auf Spalthaut binden die Antikörper im Blasenboden [Zillikens et al., 1996].

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, die an der Universitäts-Hautklinik Würzburg im Zeitraum von Januar 1989 bis August 1998 gesammelten Daten von Patienten mit Pemphigus vulgaris und foliaceus, vernarbendem Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis Dühring, linearer IgA-Dermatose, Pemphigoid gestationis, Epidermolysis bullosa acquisita und 200 kD-Pemphigoid zusammenzufassen und den Mitteilungen der Literatur gegenüberzustellen.

Neben den epidemiologischen und klinischen Daten wurden die Ergebnisse der histologischen Untersuchung, der direkten und indirekten Immunfluoreszenz sowie – wenn durchgeführt – des ELISAs und des Immunoblots beurteilt.

Bezüglich der Epidemiologie und Demographie wurden insbesondere Alters- und Geschlechtsverteilung analysiert.

Hinsichtlich der klinischen Daten interessierten uns die Art der Hautveränderungen sowie deren Verteilung auf Haut und Schleimhäute. Folgende Laborparameter wurden erfaßt: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, carcinoembryonales Antigen, Natrium, Albumin, Glucose, Kreatinin, Gammaglutamyltransferase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Gesamt-IgE-Serumspiegel.

Zusätzlich führten wir eine Inzidenzberechnung für die einzelnen o.g. Autoimmundermatosen im Bezirk Unterfranken für den Zeitraum von 1989 bis 1997 durch.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Es wurden nur Patienten in unsere Studie einbezogen, die im Zeitraum von Januar 1989 bis August 1998 an der Universitäts-Hautklinik Würzburg mit einer blasenbildenden Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurden.

Die Diagnosestellung erfolgte anhand der Ergebnisse der direkten und indirekten Immunfluoreszenz. Es wurden ausschließlich Patienten in unserer Arbeit berücksichtigt, die entweder eine positive direkte oder indirekte Immunfluoreszenzuntersuchung aufwiesen.

Anhand dieser Einschlusskriterien ermittelten wir 31 Patienten mit Pemphigus vulgaris, 17 mit Pemphigus foliaceus, 15 mit vernarbendem Pemphigoid, zwölf mit Dermatitis herpetiformis Duhring, einen mit Epidermolysis bullosa acquisita, einen mit 200 kD-Pemphigoid, fünf mit linearer IgA-Dermatose, wobei es sich in einem Fall um eine juvenile Form handelte, sowie fünf Patienten mit Pemphigoid gestationis.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Statistische Daten

Für die Inzidenzberechnung wurden uns die nötigen statistischen Daten von der Regierung Unterfranken zur Verfügung gestellt.

3.2.2 Histopathologie

Für histopathologische Untersuchungen wurden Biopsien läsionaler Haut entnommen. Die Färbung erfolgte mittels Hämatoxylin-Eosin (HE).

3.2.3 Direkte Immunfluoreszenz

Für die direkte IF wurden Biopsien aus periläsionaler Haut entnommen und als Gefriermaterial verarbeitet [Zillikens et al., 1996]. 6 µm dicke Kryostatschnitte wurden mit FITC-

konjugierten Ziegenantikörpern gegen humanes IgG, IgM, IgA und Komplementfaktor C3 (Beckmann, München) inkubiert. Die Beurteilung erfolgte unter dem Fluoreszenzmikroskop bei 525 nm.

3.2.4 Indirekte Immunfluoreszenz

Als Substrat verwendeten wir Affenösophagus oder NaCl-separierte humane Spalthaut. 6 µm dicke Organschnitte wurden mit Patientenserum inkubiert. Der Antikörpertiter wurde durch serielle Serumverdünnung von 1:10 bis 1:5120 ermittelt. Als Zweitantikörper wurde ein FITC-konjugierter Ziegenantikörper gegen humanes IgG in einer Verdünnung von 1:100 eingesetzt.

3.2.5 ELISA

Mit rekombinatem Desmoglein 1 bzw. 3 beschichtete ELISA-Platten wurden zunächst mit Patientenserum in einer Verdünnung von 1:200 und nach Waschen mit einem peroxidase-konjugierten monoklonalen Mausantikörper gegen humanes IgG in einer Verdünnung von 1:1000 inkubiert (MBL, Nagoya, Japan). Ein „Index Value“ >20,0 galt als positiv, ein „Index Value“ von 10-20 als grenzwertig und ein Wert <10 als negativ [Amagai et al., 1999]. Die genaue Durchführung des ELISAs wurde an anderer Stelle beschrieben [Ishii et al., 1997].

3.2.6 Immunoblot

Die Immunoblotuntersuchungen mit epidermalem Extrakt sowie rekombinaten Formen von BP180 wurden durchgeführt wie beschrieben [Zillikens et al., 1997a, b].

3.3 Datengewinnung

Die Erfassung der Daten erfolgte mittels eines spezifischen Fragebogens der BSD-Studiengruppe (bullous skin diseases-Studiengruppe). Die Datengewinnung verlief auf drei Ebenen.

3.3.1 Daten aus Krankenakten und Ambulanzkarten

Der Großteil der verwendeten Daten konnte retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten entnommen werden. Für zusätzlich benötigte Informationen wurden die Ambulanzkarten als Quelle benutzt.

3.3.2 Daten aus dem direkten Gespräch mit den Patienten

Sofern keine ausreichenden Informationen aus den Dokumenten über den stationären Aufenthalt bzw. die ambulante Behandlung der Patienten zu erhalten waren, wurden die fehlenden Daten im direkten Gespräch mit den Patienten erfaßt. Die Kontaktaufnahme erfolgte telefonisch bzw. im persönlichen Gespräch an der Universitäts-Hautklinik.

3.3.3 Follow-up Fragebogen

Jedem Patienten wurde ein speziell entworfener patientengerechter Fragebogen zugeschickt, der der Erfassung von möglichen Risikofaktoren sowie des aktuellen Gesundheitszustandes und weiterer epidemiologischer Aspekte diente, die die BSD-Studiengruppe im Rahmen einer multizentrischen Studie auswertete. Der Großteil der Patienten schickte uns den ausgefüllten Fragebogen wieder zurück.

Im Fall von Patienten, von denen kein Fragebogen zurückgeschickt wurde, wurden die Einwohnermeldeämter kontaktiert, um entweder das Todesdatum der Patienten zu erhalten oder um die neue Adresse herauszufinden, um den betreffenden Patienten erneut anzuschreiben.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden von dem Follow-up Bogen die Daten bezüglich aktuellem Hautzustand, aktueller Therapie und Todesdatum verwendet.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Verarbeitung der Daten erfolgte mit dem Statistical Analysis System SAS[®] (Version 6.12). Die Richtigkeit und Vollständigkeit der eingegebenen Daten wurde mehrmals überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Im Zeitraum von Januar 1989 bis August 1998 wurden an der Universitäts-Hautklinik Würzburg 48 Patienten mit Pemphigus diagnostiziert. In 31 Fällen (64,6%) lag ein PV vor, in 17 Fällen (35,4%) ein PF.

Pemphigus vulgaris

Die bevorzugt betroffene Altersklasse lag bei den PV-Patienten (Abb. 1) zwischen 71 und 80 Jahren mit sieben Patienten (22,6%). Die Altersspanne reichte von 27 Jahre bis 85 Jahre bei Diagnosestellung. Drei Patienten (9,7%) befanden sich in der Altersklasse zwischen 21 und 30 Jahren, fünf Patienten (16,1%) waren zwischen 31 und 40 Jahre, vier Patienten (12,9%) zwischen 41 und 50 Jahre, fünf Patienten (16,1%) zwischen 51 und 60 Jahre, sechs Patienten (19,4%) zwischen 61 und 70 Jahre alt, sieben Patienten (22,6%) lagen in der Altersgruppe zwischen 71 und 80 Jahren und ein Patient (3,2%) war in der Altersklasse zwischen dem 81. und 90. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter betrug 55,4 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 55,4 Jahren, das der Männer ebenfalls bei 55,4 Jahren.

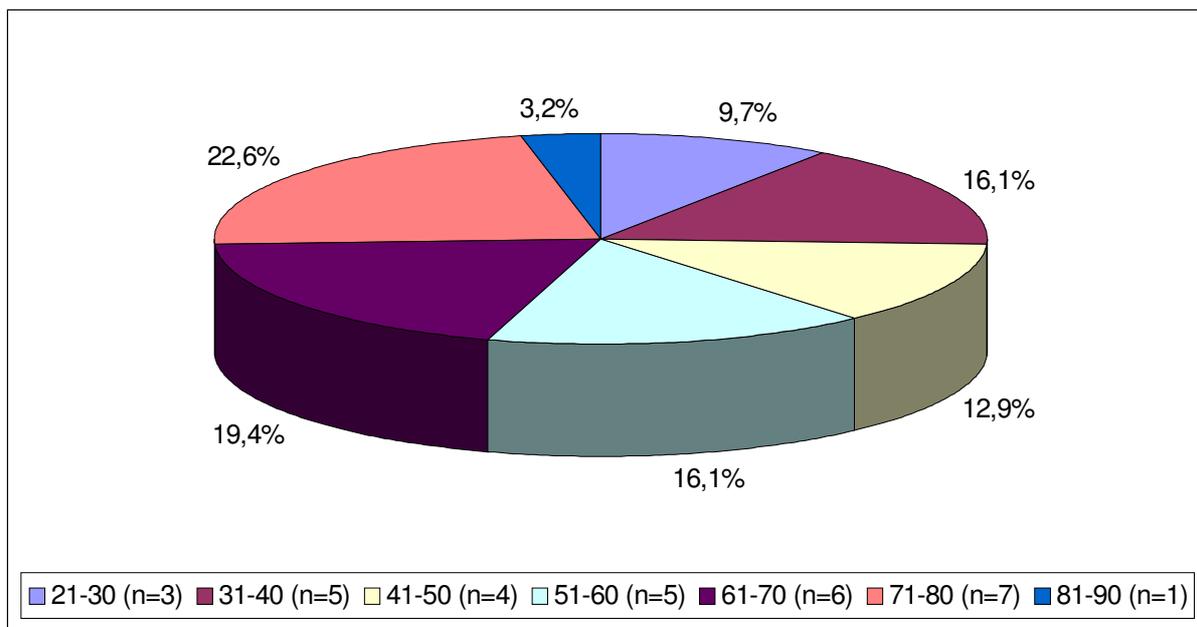


Abb. 1: Altersverteilung bei PV-Patienten (n = Anzahl der Patienten)

19 Patienten (61,3%) waren Frauen, zwölf Patienten (38,7%) waren Männer. Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 1,6:1. Zwei Patienten (6,5%) kamen aus Würzburg, 17 Patienten (54,8%) aus Unterfranken und 12 Patienten (38,7%) aus dem restlichen Bundesgebiet.

Die geschlechtsspezifische Inzidenz des PV für Würzburg und den Bezirk Unterfranken wurde anhand der Daten von zehn stationär bzw. ambulant behandelten Patienten ermittelt, die im Zeitraum von Januar 1989 bis Dezember 1997 erstmals an der Universitäts-Hautklinik Würzburg mit PV diagnostiziert wurden (Tab. 1). Alle zehn Patienten kamen aus Unterfranken. Sechs Patienten (60%) waren Frauen, vier Patienten (40%) waren Männer. Das Durchschnittsalter betrug 59,3 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 55,7 Jahren, das der Männer bei 64,8 Jahren. Die Gesamtinzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner pro Jahr) betrug 0,9 (0,02;5,4). Die geschlechtsspezifische Inzidenz der Frauen lag mit 1 (0,03;5,6) höher als die der Männer mit 0,7 (0,004;5).

Tab. 1: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des PV in Unterfranken (CI = Konfidenzintervall)

Altersklassen [Jahre]	Männer		Frauen		Gesamt
	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Inzidenz [95% CI]
30 - 40			1 / 100746	1,1 [0,04;5,7]	0,5 [0,0005;4,7]
40 - 50	1 / 85327,5	1,3 [0,07;6,1]	1 / 80190	1,4 [0,09;6,3]	1,3 [0,07;6,1]
51 - 60			2 / 75748,5	2,9 [0,6;8,6]	1,5 [0,1;6,4]
61 - 70	2 / 61555,5	3,6 [0,9;9,7]	1 / 73763,5	1,5 [0,1;6,4]	2,5 [0,4;8]
71 - 80	1 / 32027,5	3,5 [0,8;9,5]	1 / 55821,5	2 [0,2;7,2]	2,5 [0,4;8]
alle	4 / 625625	0,7 [0,004;5]	6 / 655489,5	1 [0,03;5,6]	0,9 [0,02;5,4]

Pemphigus foliaceus

Bei den PF-Patienten (Abb. 2) war die Altersgruppe zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr am häufigsten betroffen. Das Alter des jüngsten Patienten betrug 43 Jahre, das des ältesten Patienten 83 Jahre. Drei Patienten (17,6%) waren zwischen 41 und 50 Jahre alt, neun Patienten (52,9%) zwischen 51 und 60 Jahren, zwei Patienten (11,8%) zwischen 61 und 70 Jahren, zwei Patienten (11,8%) zwischen 71 und 80 Jahren und ein Patient (5,9%) zwischen 81 und 90 Jahren. Das Durchschnittsalter zu Beginn des ersten stationären Aufenthalts bzw.

der ambulanten Erfassung lag bei 59,7 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 60,5 Jahren, das der Männer bei 58,2 Jahren.

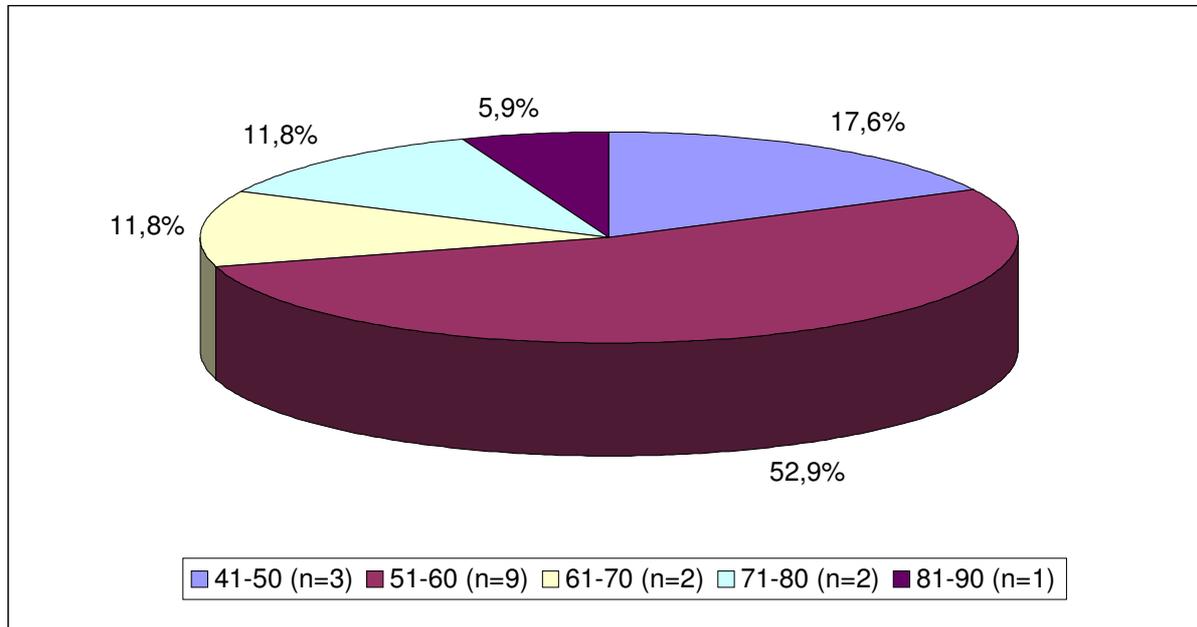


Abb. 2: Altersverteilung bei PF-Patienten (n = Anzahl der Patienten)

Elf Patienten (64,7%) waren Frauen, sechs Patienten (35,3%) waren Männer. Das Verhältnis Frauen zu Männern betrug 1,8:1. Vier Patienten (23,5%) kamen direkt aus Würzburg, sieben Patienten (41,2%) kamen aus Unterfranken und sechs Patienten (35,3%) kamen aus dem restlichen Bundesgebiet.

Basierend auf unserer retrospektiven Studie konnten wir folgende Beobachtungen zur geschlechtsspezifischen Inzidenz des PF in Würzburg und dem Bezirk Unterfranken gewinnen (Tab. 2). Insgesamt wurde bei sieben Patienten im oben genannten Zeitraum ein PF neu diagnostiziert. Vier Patienten (57,1%) kamen aus der Stadt Würzburg, drei Patienten (42,9%) kamen aus dem Bezirk Unterfranken. Fünf Patienten (71,4%) waren Frauen, zwei Patienten (28,6%) waren Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 66,6 Jahren, das der Männer bei 57 Jahren. Die Gesamtinzidenz des PF für Würzburg und Unterfranken betrug 0,6 (0,002;4,9) neu diagnostizierte Fälle pro eine Million Einwohner pro Jahr. Mit 0,9 (0,02;5,4) lag die Inzidenz für Frauen doppelt so hoch wie für Männer mit 0,4 (0,00007;4,5).

Tab. 2: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des PF in Unterfranken (CI = Konfidenzintervall)

Altersklassen [Jahre]	Männer		Frauen		Gesamt
	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Inzidenz [95% CI]
40 - 50			1 / 80190	1,4 [0,09;6,3]	0,7 [0,004;5]
51 - 60	2 / 77485,5	2,9 [0,6;8,6]	1 / 75748,5	1,5 [0,1;6,4]	2,2 [0,3;7,5]
61 - 70			1 / 73763,5	1,5 [0,1;6,4]	0,8 [0,01;5,2]
71 - 80			1 / 55821,5	2 [0,2;7,2]	1,3 [0,07;6,1]
80 - 85			1 / 17418	6,4 [2,4;13,6]	4,4 [1,3;10,8]
alle	2 / 625625	0,4 [0,00007;4,5]	5 / 655489,5	0,9 [0,02;5,4]	0,6 [0,002;4,9]

Vernarbendes Pemphigoid

Bei den 15 Patienten mit CP (Abb. 3) lag die am häufigsten betroffene Altersklasse zwischen 71 und 80 Jahren mit sechs Patienten (40%). Das Durchschnittsalter bei Erfassung betrug 67,5 Jahre. Der jüngste Patient war 51 Jahre alt, der älteste 83 Jahre. Vier Patienten (26,7%) waren zwischen 51 und 60 Jahre alt, vier Patienten (26,7%) lagen in der Altersklasse zwischen 61 und 70 Jahre und sechs Patienten (40%) entfielen auf die Altersgruppe zwischen 71 und 80 Jahre. Ein Patient (6,7%) war zwischen 81 und 90 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Frauen lag bei 67 Jahren, der der Männer bei 69,7 Jahren.

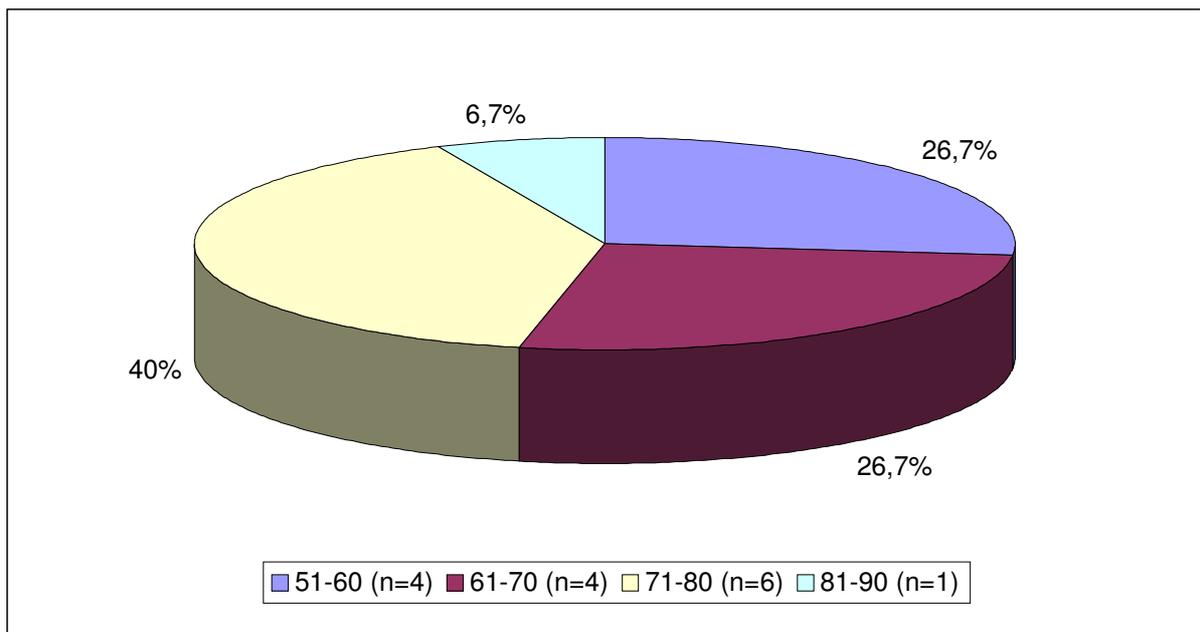


Abb. 3: Altersverteilung bei CP-Patienten (n = Anzahl der Patienten)

Zwölf Patienten (80%) waren Frauen, drei Patienten (20%) waren Männer. Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 4:1. Zwei Patienten (13,3%) kamen aus Würzburg, sieben Patienten (46,7%) aus Unterfranken und sechs Patienten (40%) aus dem übrigen Bundesgebiet.

Für die Inzidenzberechnung des CP in Würzburg und Unterfranken wurden die Daten von neun Patienten verwendet (Tab. 3). Zwei Patienten (22,2%) kamen aus Würzburg, sieben Patienten (77,8%) kamen aus Unterfranken. Sechs Patienten (66,7%) waren Frauen, drei Patienten (33,3%) waren Männer. Der Altersdurchschnitt betrug 68,4 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 67,8 Jahren, das der Männer bei 69,7 Jahren. Die Gesamtinzidenz betrug 0,8 (0,009;5,2) neu diagnostizierte Fälle pro eine Million Einwohner pro Jahr. Die Inzidenz für Frauen lag mit 1 (0,03;5,6) fast doppelt so hoch wie für Männer mit 0,5 (0,0005;4,7).

Tab. 3: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des CP in Unterfranken (CI = Konfidenzintervall)

Altersklassen [Jahre]	Männer		Frauen		Gesamt
	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Inzidenz [95% CI]
51 - 60	1 / 77485,5	1,4 [0,09;6,3]	1 / 75748,5	1,5 [0,1;6,4]	1,5 [0,1;6,4]
61 - 70			1 / 73763,5	1,5 [0,1;6,4]	0,8 [0,009;5,2]
71 - 80	1 / 32027,5	3,5 [0,8;9,5]	4 / 55821,5	8 [3,5;15,8]	6,3 [2,4;13,5]
80 - 85	1 / 7821,5	14,2 [7,8;23,7]			4,4 [1,3;10,8]
alle	3 / 625625	0,5 [0,0005;4,7]	6 / 655489,5	1 [0,03;5,6]	0,8 [0,009;5,2]

Dermatitis herpetiformis Duhring

Im Beobachtungszeitraum wurden 12 Patienten mit DHD diagnostiziert. Am häufigsten betroffen waren Patienten zwischen 21 und 30 Jahre (Abb. 4). Das Durchschnittsalter lag bei 38,3 Jahren. Die Altersspanne reichte von 21 bis 61 Jahre. Fünf Patienten (41,7%) waren zwischen 21 und 30 Jahre alt, ein Patient (8,3%) war zwischen 31 und 40 Jahre alt, drei Patienten (25%) entfielen auf die Altersklasse zwischen 41 und 50 Jahre, zwei Patienten (16,7%) lagen in der Altersstufe zwischen 51 und 60 Jahre und ein Patient (8,3%) war zwischen 61 und 70 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 47,5 Jahre, das der Männer 36,4 Jahre.

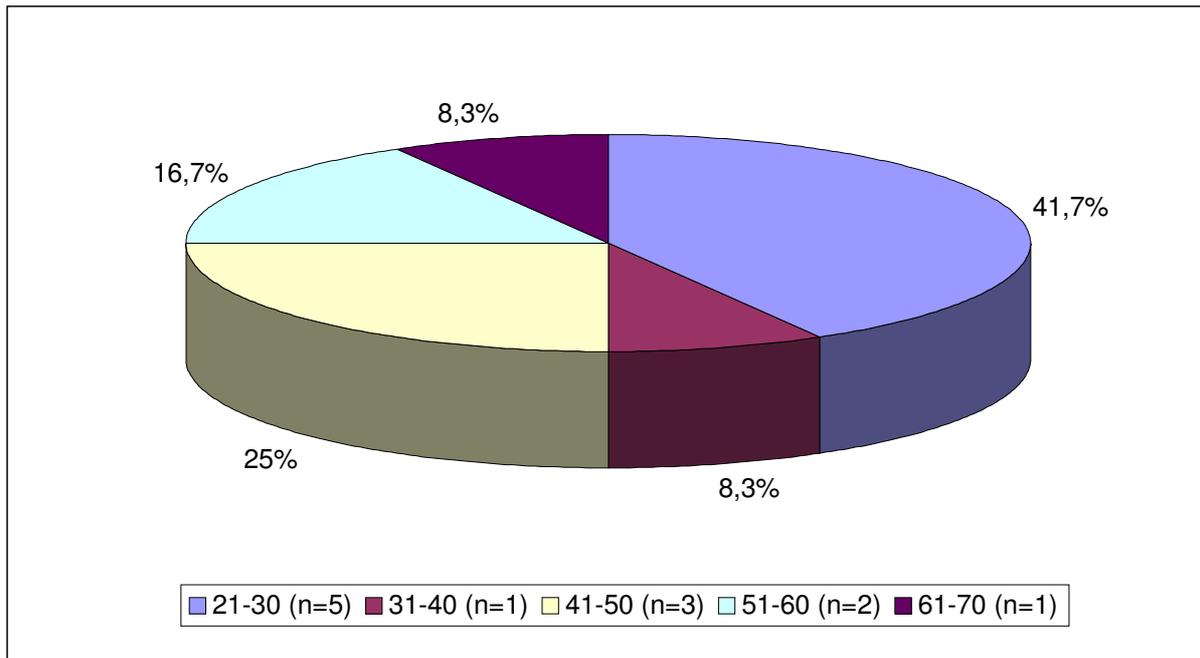


Abb. 4: Altersverteilung bei DHD-Patienten (n = Anzahl der Patienten)

Zwei Patienten (16,7%) waren Frauen, zehn Patienten (83,3%) Männer. Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 1:5. Zwei Patienten (16,7%) kamen aus Würzburg, vier (33,3%) aus Unterfranken und sechs (50%) aus dem restlichen Bundesgebiet.

Die Inzidenz des DHD in Würzburg und Unterfranken ermittelten wir anhand der Daten von drei Patienten (Tab. 4). Alle drei Patienten kamen aus Unterfranken. Alle Patienten waren Männer. Das Durchschnittsalter betrug 32,7 Jahre. Die Gesamtinzidenz betrug 0,3 (0,000003;4,3). Die geschlechtsspezifische Inzidenz für Männer lag bei 0,5 (0,0005;4,7).

Tab. 4: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der DHD in Unterfranken (CI = Konfidenzintervall)

Altersklassen [Jahre]	Männer		Gesamt
	Anzahl der Fälle/Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Inzidenz [95% CI]
18 - 25	1 / 61650,5	1,8 [0,2;6,9]	0,9 [0,02;5,4]
30 - 40	1 / 106258	1 [0,03;5,6]	0,5 [0,0005;4,7]
40 - 50	1 / 85327,5	1,3 [0,07;6,1]	0,7 [0,004;5]
alle	3 / 625625	0,5 [0,0005;4,7]	0,3 [0,000003; 4,3]

Lineare IgA Dermatose

Bei den fünf Patienten, die mit LAD (Abb. 5) diagnostiziert wurden, lag in einem Fall eine juvenile LAD vor. Die Patientin mit der juvenilen LAD war zwei Jahre alt. Die Altersspanne bei der adulten Form der LAD reichte von 49 Jahre bis 81 Jahre. Zwei Patienten (50%) waren zwischen 71 und 80 Jahre, jeweils ein Patient (25%) zwischen 41 und 50 Jahre und zwischen 81 und 90 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit adulter LAD betrug 69,3 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 77,5 Jahren, das der Männer bei 61 Jahren.

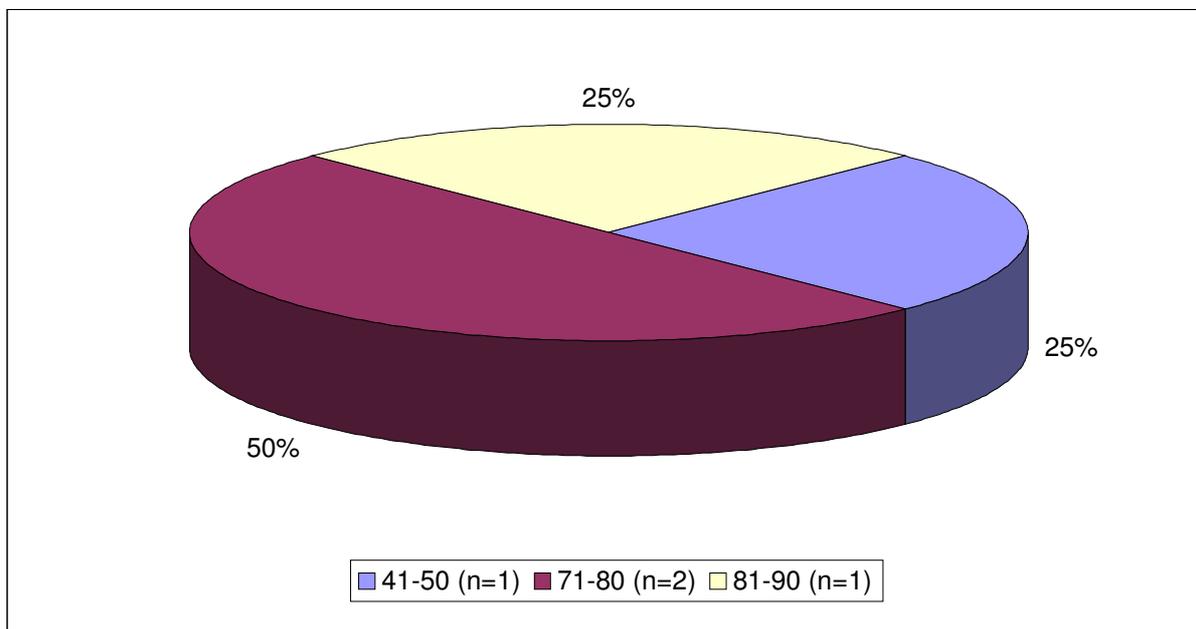


Abb. 5: Altersverteilung bei LAD-Patienten (n = Anzahl der Patienten)

Zwei Patienten (50%) waren Frauen, zwei Patienten (50%) Männer. Ein Patient (25%) kam aus Würzburg, zwei Patienten (50%) kamen aus Unterfranken und ein Patient (25%) kam aus einem anderen Bundesland. Das Mädchen mit der juvenilen Form der LAD kam aus Unterfranken.

Für die Inzidenzberechnung der adulten LAD wurden die Daten von drei Patienten verwendet (Tab. 5). Ein Patient kam aus Würzburg (33,3%), zwei (66,7%) aus Unterfranken. Zwei Patienten waren Männer (66,7%), ein Patient (33,3%) war eine Frau. Das Durchschnittsalter lag bei 65,3 Jahren. Die Frau war 74 Jahre alt, der Altersdurchschnitt der Männer lag bei 61 Jahren. Die Gesamtinzidenz lag bei 0,3 (0,000003;4,3). Die geschlechtsspezifische Inzidenz

für Frauen war mit 0,2 (0,000000006;4,1) niedriger als die Inzidenz für Männer mit 0,4 (0,00007;4,5).

Tab. 5: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der LAD in Unterfranken (CI = Konfidenzintervall)

Altersklassen [Jahre]	Männer		Frauen		Gesamt
	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	
40 - 50	1 / 85327,5	1,3 [0,07;6,1]			0,7 [0,004;5]
71 - 80	1 / 32027,5	3,5 [0,8;9,5]	1 / 55821,5	2 [0,2;7,2]	2,5 [0,4;8]
alle	2 / 625625	0,4 [0,00007;4,5]	1 / 655489,5	0,2 [0,000000006; 4,1]	0,3 [0,000003; 4,3]

Die Inzidenz der juvenilen LAD wurde anhand der Daten der oben genannten Patientin ermittelt. Das Mädchen war zwei Jahre alt. Die Gesamtinzidenz betrug 0,5 [0,0005;4,7].

Pemphigoid gestationis

Das Durchschnittsalter der fünf PG-Patientinnen (Abb. 6) betrug 30 Jahre. Die Altersspanne reichte von 27 bis 38 Jahre. Vier (80%) der PG-Patientinnen befanden sich in der Altersklasse zwischen 21 und 30 Jahre, eine Patientin (20%) war zwischen 31 und 40 Jahre alt.

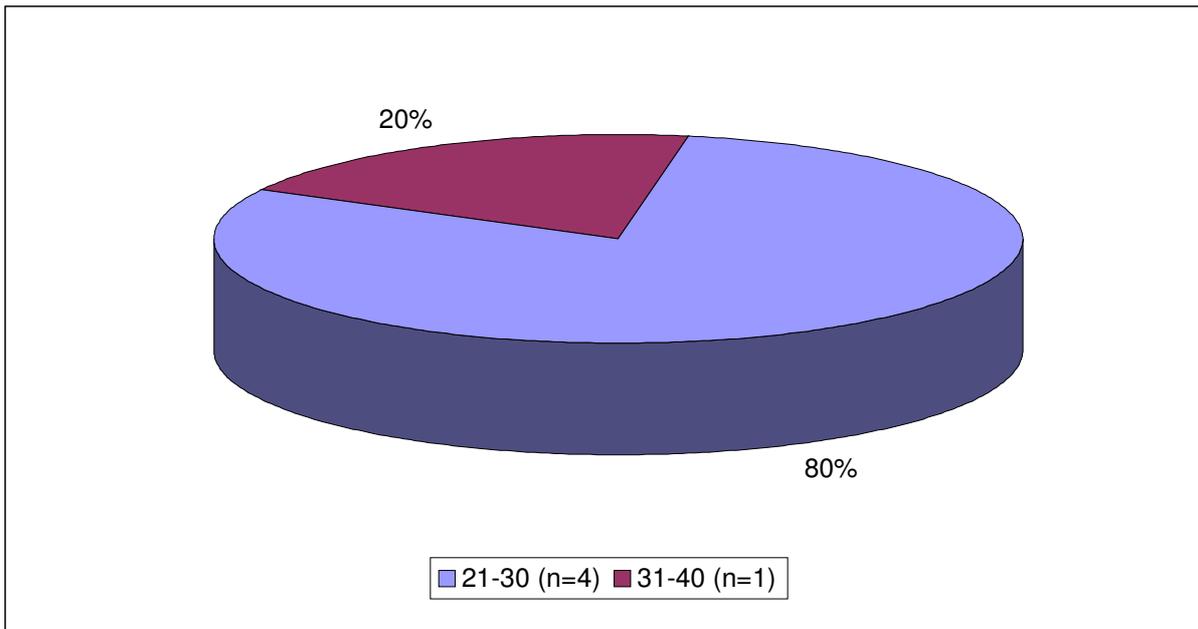


Abb. 6: Altersverteilung bei PG-Patienten (n = Anzahl der Patienten)

Drei Patientinnen (60%) kamen aus Unterfranken, zwei Patientinnen (40%) aus dem restlichen Bundesgebiet.

Zur Inzidenzermittlung des PG wurden die Daten von drei Patientinnen verwendet (Tab. 6a und b).

Tab. 6a: Altersspezifische Inzidenz des PG in Unterfranken bezogen auf 1000 Lebendgeburten (CI = Konfidenzintervall)

Altersklassen [Jahre]	Frauen		Gesamt
	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Inzidenz [95% CI]
25 - 30	2/14359,5	0,02 [$4,5 * 10^{-81}$;3,7]	0,02 [$4,5 * 10^{-81}$;3,7]
30 - 40	1/14359,5	$7,7 * 10^{-3}$ [$4,9 * 10^{-209}$;3,7]	$7,7 * 10^{-3}$ [$4,9 * 10^{-209}$;3,7]
alle	3/14359,5	0,02 [$4,5 * 10^{-81}$;3,7]	0,02 [$4,5 * 10^{-81}$;3,7]

Tab. 6b: Altersspezifische Inzidenz des PG in Unterfranken bezogen auf eine Million Einwohner/Jahr (CI = Konfidenzintervall)

Alters- klassen [Jahre]	Frauen		Gesamt
	Anzahl der Fälle/ Durchschnittliche Bevölkerung von 1/89 -12/97	Inzidenz [95% CI]	Inzidenz [95% CI]
25 - 30	2/47844,5	4,6	4,6
30 - 40	1/100646,5	1,1 [0,04;5,7]	1,1 [0,04;5,7]
alle	3/148491	2,2 [0,3;7,5]	2,2 [0,3;7,5]

Epidermolysis bullosa acquisita

Ein Patient mit EBA wurde im o.g. Zeitraum diagnostiziert. Er war zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 24 Jahre alt. Der männliche Patient kam aus Unterfranken.

Für die Inzidenzberechnung wurden die Daten des oben genannten Patienten verwendet. Die Gesamtinzidenz der EBA für Würzburg und Unterfranken betrug $0,09 (9,54 * 10^{-19};3,9)$. Die Inzidenz für Männer lag bei $0,2 (0,000000006;4,1)$.

200 kD-Pemphigoid

Im Beobachtungszeitraum wurde ein Patient mit einem 200 kD-Pemphigoid diagnostiziert. Der Mann war 52 Jahre alt und kam aus Unterfranken.

Für das 200 kD-Pemphigoid ergibt sich anhand der Daten des oben genannten Patienten eine Inzidenz von $0,09 (9,54 * 10^{-19};3,9)$. Die geschlechtsspezifische Inzidenz für Männer entspricht mit $0,2 (0,000000006;4,1)$ derjenigen der EBA.

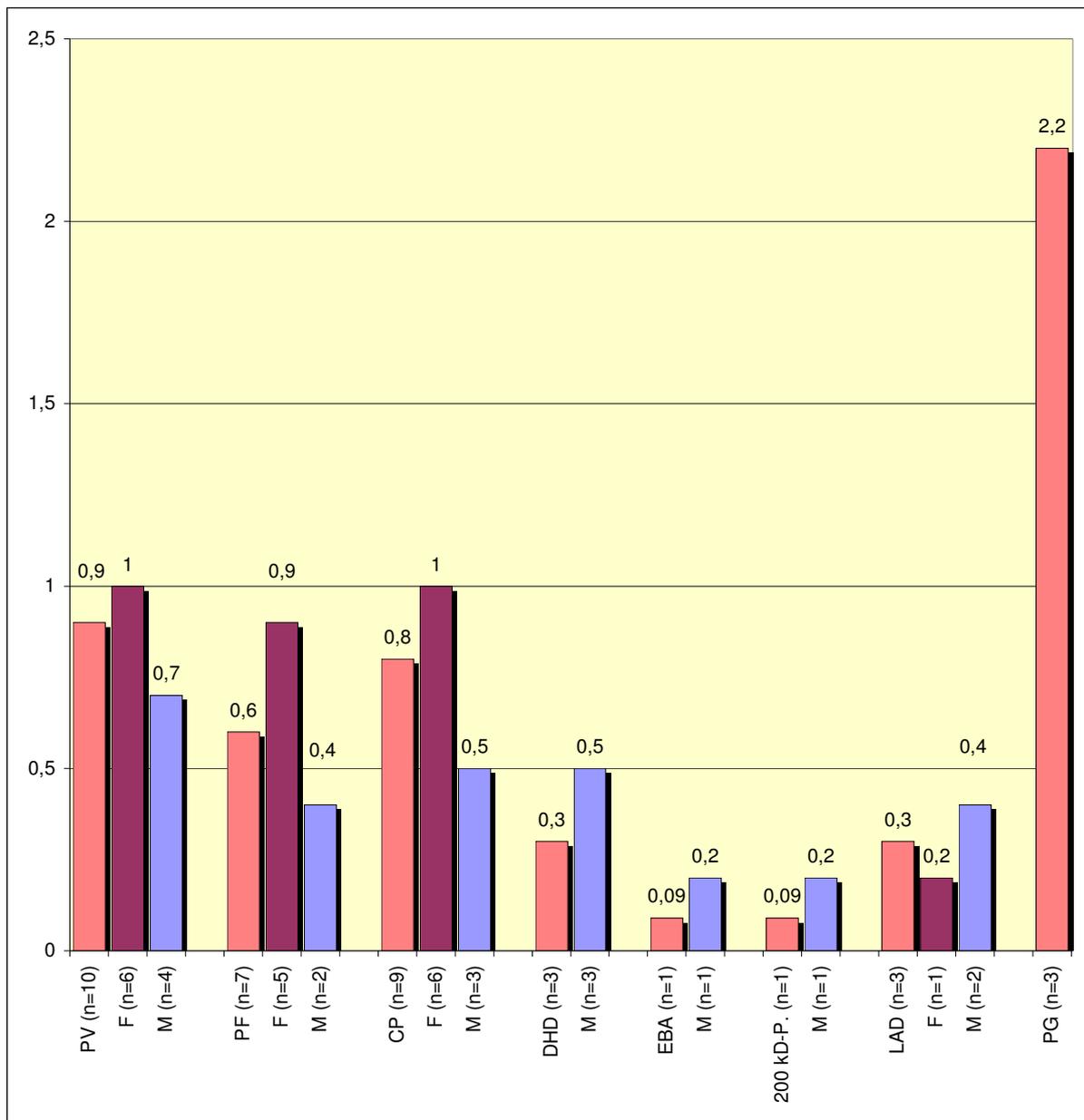


Abb. 7: Vergleichende Inzidenzen der blasenbildenden Autoimmundermatosen im Beobachtungszeitraum von 1989 bis 1998 (F = Frauen, M = Männer, n = Anzahl der Patienten)

4.2 Klinisches Erscheinungsbild

Pemphigus vulgaris

Von den PV-Patienten (Abb. 8) zeigten 18 (58,1%) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung Blasen, 25 (80,6%) Erosionen und zehn (32,3%) Krusten. Zusätzlich traten Ulzera, Erytheme, Schuppen, Narben, Aphthen, Hyperpigmentierung und Papeln in Erscheinung. 20 Patienten (64,5%) wiesen Hautbeteiligung, 28 (90,3%) Mundschleimhautbeteiligung und neun (29%) Beteiligung der Genitalschleimhaut auf. Bei drei Patienten (9,7%) lag eine konjunktivale Injektion vor. In zwei Fällen (6,5%) fanden wir Nagelbeteiligung.

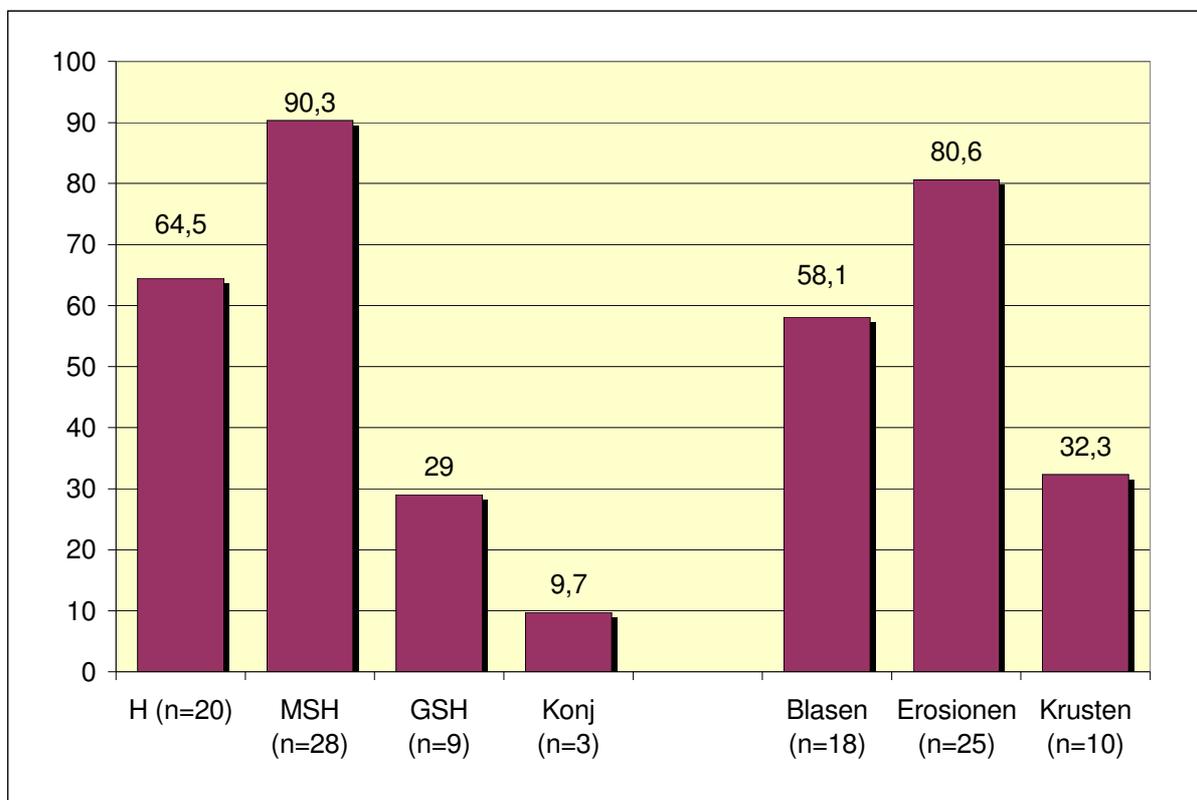


Abb. 8: Klinische Veränderungen bei PV-Patienten in % (H = Haut, MSH = Mundschleimhaut, GSH = Genitalschleimhaut, Konj = Konjunktiven, n = Anzahl der Patienten).

In fünf (16,1%) Fällen bestand bei der Erstvorstellung der Patienten Pruritus.

Pemphigus foliaceus

Klinisch zeigten beim PF (Abb. 9) zehn der 17 Patienten (58,8%) Blasen, 13 (76,5%) Erosionen, elf (64,7%) Krusten sowie acht Patienten (47,1%) Schuppen. Daneben fanden sich Erytheme, Makulae, Papeln, Pusteln, Schorf, Exkoriationen und Plaques. Alle Patienten wiesen Hautbeteiligung auf.

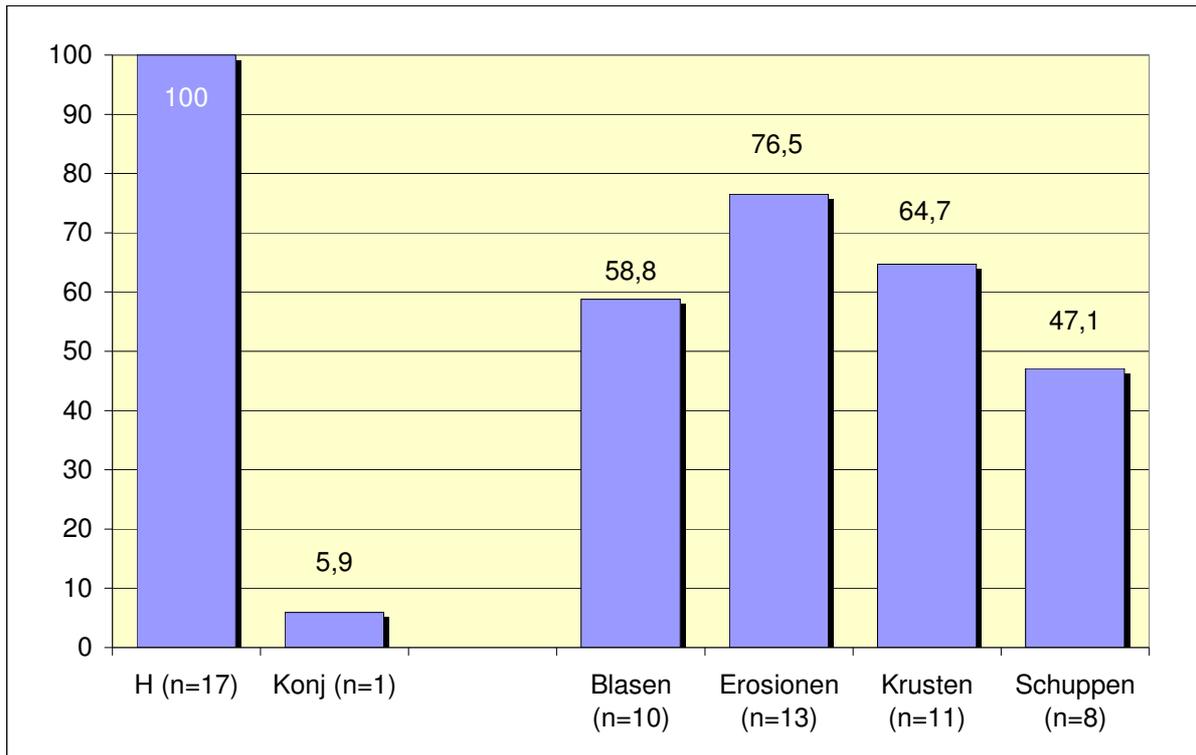


Abb. 9: Klinische Veränderungen bei PF-Patienten in % (H = Haut, Konj = Konjunktiven, n = Anzahl der Patienten)

Zwölf Patienten (70,6%) gaben bei ihrer Erstvorstellung Pruritus an.

Vernarbendes Pemphigoid

Bei Erstvorstellung fanden sich bei zehn der 15 Patienten mit CP (66,7%) Blasen, bei zehn (66,7%) Erosionen und bei zwei Patienten (13,3%) Krusten. Weitere klinische Manifestationsformen waren Papeln, Ulzera, Erytheme, Schuppen, Makulae, Narben und Exkoriationen. 13 Patienten (86,7%) wiesen Hautbeteiligung auf, 15 Schleimhautbeteiligung. In zwölf Fällen (80%) war die Mundschleimhaut, in sieben Fällen (46,7%) die Genitalschleimhaut und in acht Fällen (53,3%) waren die Konjunktiven betroffen (Abb. 10). Bei einem Patienten (6,7%) fand sich Befall des Capillitium.

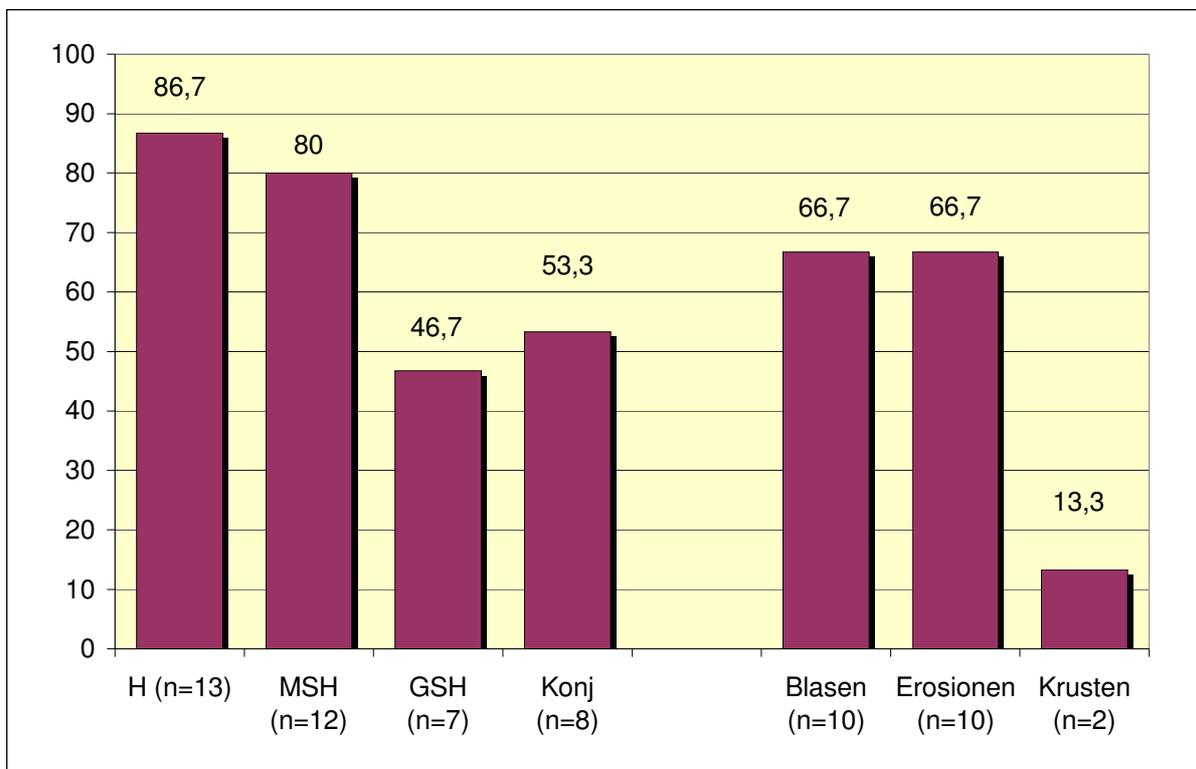


Abb. 10: Klinische Veränderungen bei CP-Patienten in % (H = Haut, MSH = Mundschleimhaut, GSH = Genitalschleimhaut, Konj = Konjunktiven, n = Anzahl der Patienten)

Zwei Patienten (13,3%) gaben Pruritus an. Bei acht Patienten (53,3%) brannten die Hautveränderungen.

Dermatitis herpetiformis Duhring

Bei den DHD-Patienten (Abb. 11) manifestierten sich die Hautveränderungen bei acht der 12 Patienten (66,7%) in Form von Bläschen, bei vier (33,3%) in Form von Schuppen. Zusätzlich fanden sich Erosionen, Krusten, Exkoriationen, Erytheme, Papeln, Pusteln und Makulae. Alle Patienten zeigten Hautbeteiligung. Bei zwei Patienten (16,7%) war die Genitalschleimhaut betroffen.

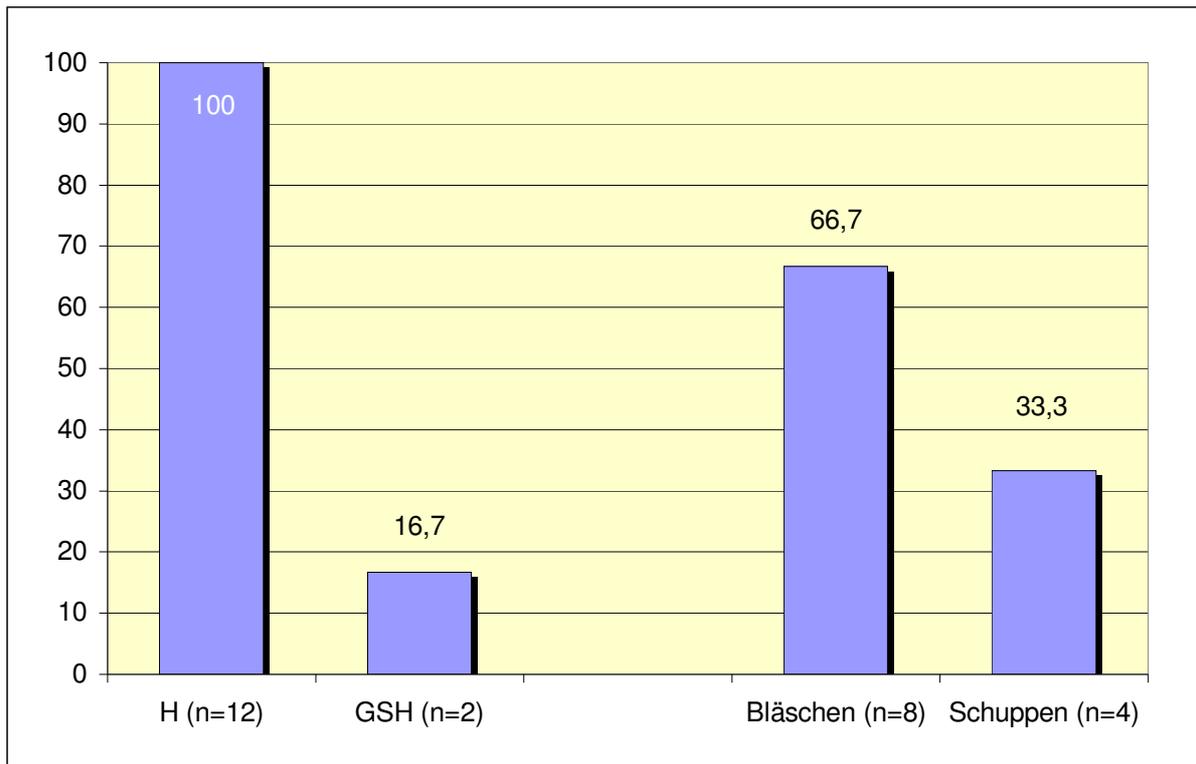


Abb. 11: Klinische Veränderungen bei DHD-Patienten in % (H = Haut, GSH = Genitalschleimhaut, n = Anzahl der Patienten)

Alle zwölf Patienten gaben zu Beginn ihrer Erfassung Pruritus an.

Lineare IgA Dermatose

Die Patientin mit juveniler LAD zeigte klinisch Blasen. Bei der adulten Form wiesen drei Patienten (75%) zu Beginn ihres stationären Aufenthalts Blasen auf, zwei Patienten (50%) zeigten Erosionen. Erytheme, Schuppen, Papeln, Plaques, Ulzera und Exkoriationen traten in Erscheinung. Alle Patienten (100%) zeigten Hautbeteiligung, bei einem Patienten (25%) mit adulter Form und bei der Patientin mit juveniler LAD war die Mundschleimhaut betroffen. Bei einem Patienten (25%) war die Genitalschleimhaut beteiligt (Abb. 12).

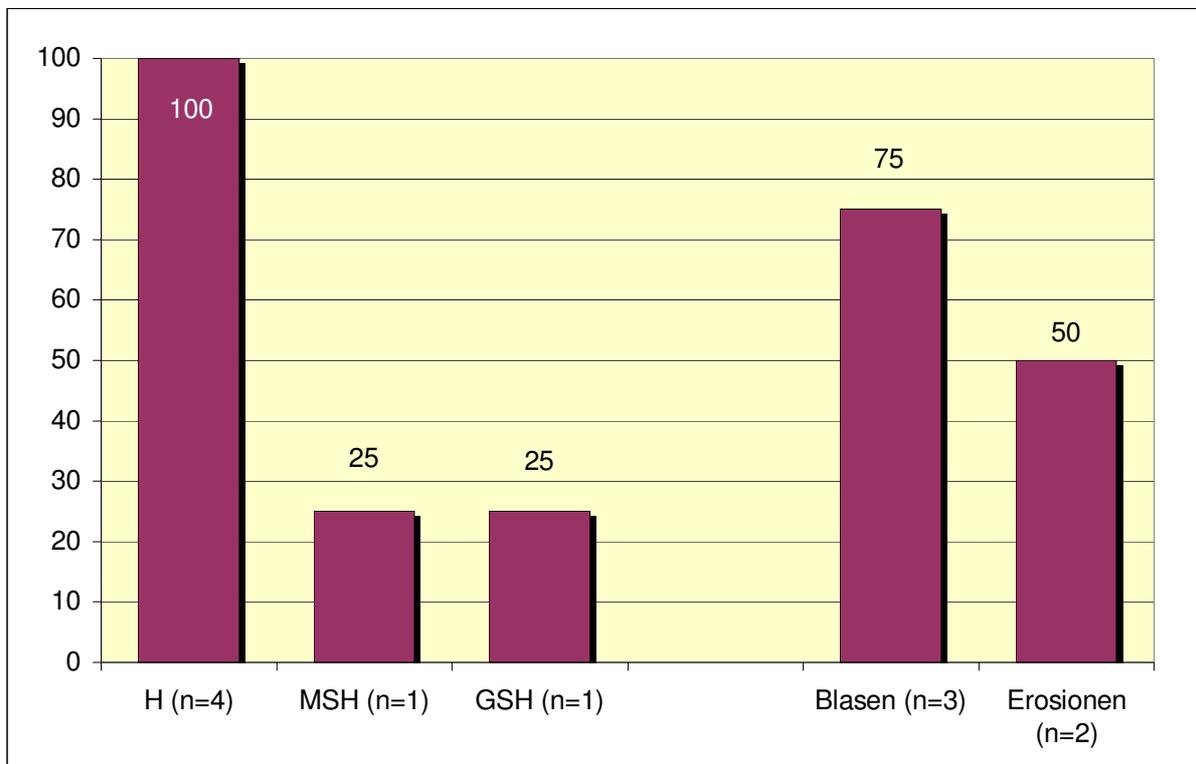


Abb. 12: Klinische Veränderungen bei LAD-Patienten in % (H = Haut, MSH = Mundschleimhaut, GSH = Genitalschleimhaut, n = Anzahl der Patienten)

Drei Patienten (75%) mit adulter LAD gaben Pruritus an.

Pemphigoid gestationis

Bei ihrer Erfassung zeigten alle fünf PG-Patientinnen Blasen. Daneben traten die Hautveränderungen in Form von Krusten, Ulzera, Papeln, Urtikae, Plaques und Makulae in Erscheinung. Alle Patientinnen wiesen Hautbeteiligung auf. Bei einer Patientin (20%) war die Mundschleimhaut betroffen (Abb. 13).

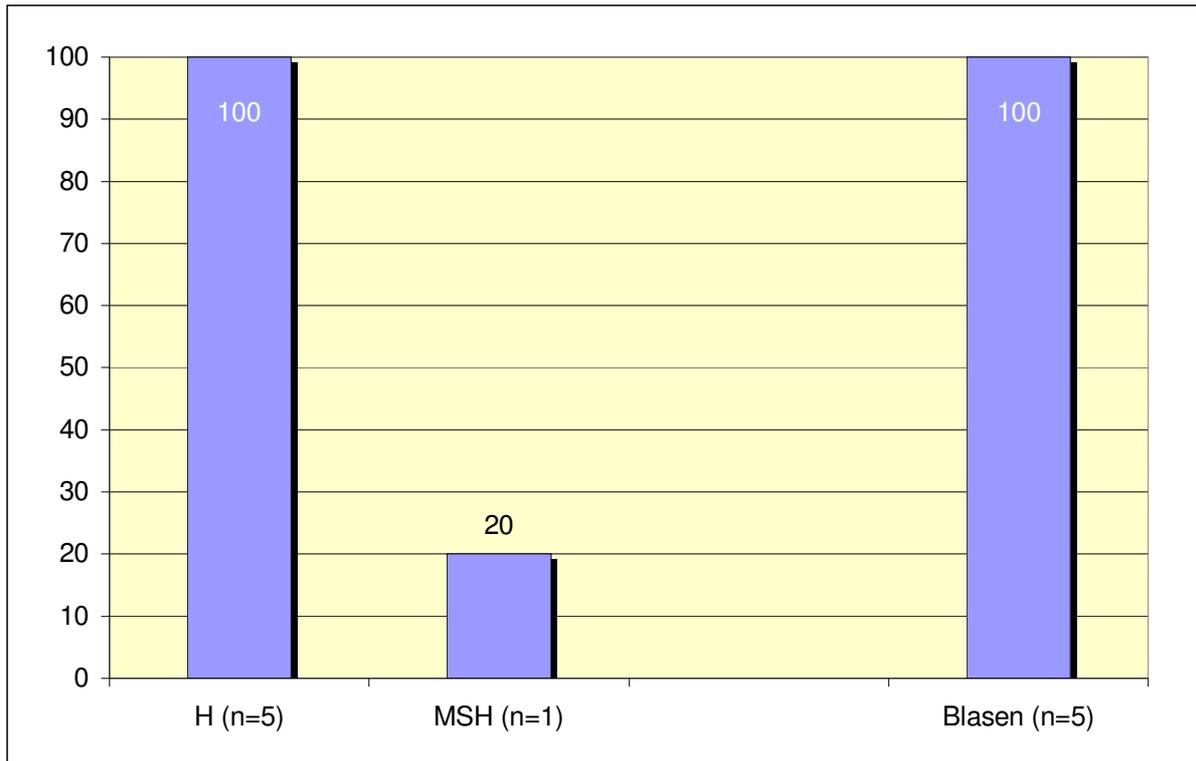


Abb. 13: Klinische Veränderungen bei PG-Patienten in % (H = Haut, MSH = Mundschleimhaut, n = Anzahl der Patienten)

Pruritus trat bei drei Patientinnen (60%) auf.

Epidermolysis bullosa acquisita

Klinisch zeigte der EBA-Patient Blasen, Erosionen, Krusten und Erytheme. Haut und Mundschleimhaut waren betroffen. Beteiligung der Nägel fand sich in Form von Onycholyse und -dystrophie.

Es lagen keine Angaben vor, ob Pruritus vorhanden war.

200 kD-Pemphigoid

Bei dem Patienten mit 200 kD-Pemphigoid traten die Hautveränderungen in Form von Blasen und Exkorationen in Erscheinung. Schleimhautbeteiligung trat nicht auf. Pruritus lag bei stationärer Aufnahme nicht vor.

4.3 Malignome und Begleiterkrankungen

Pemphigus vulgaris

Bei zwei (6,5%) der 31 PV-Patienten war ein Malignom bekannt. Beide Patienten waren Männer. In einem Fall (3,2%) lag ein Kehlkopfkarcinom vor, in dem anderen Fall (3,2%) ein Rektumkarzinom.

Drei Patienten (9,7%) unseres PV-Untersuchungskollektivs wiesen vor Einleitung der Therapie einen Diabetes mellitus auf. Bei drei weiteren Patienten kam es unter der Therapie des Pemphigus mit Kortikosteroiden zu einem Diabetes. Zwei Patienten (6,5%) litten an Asthma bronchiale, zwei (6,5%) an Pollinosis und jeweils einer (3,2%) an Polymyalgia rheumatica, Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel und Atopie.

Pemphigus foliaceus

Bei einem unserer männlichen PF-Patienten (5,9%) lag ein Adenokarzinom der Lunge vor. Drei Frauen (17,6%) litten an rheumathoider Arthritis. In zwei Fällen (11,8%) lag ein Diabetes mellitus vor, in einem Fall (5,9%) eine Psoriasis vulgaris.

Vernarbendes Pemphigoid

Zwei Patientinnen (13,3%) hatten ein Malignom. In einem Fall handelte es sich um ein Zervixkarzinom, im anderen um ein Colonkarzinom.

Weitere Begleiterkrankungen waren in jeweils einem Fall (6,7%) rheumathoide Arthritis, Heberden Arthrose, Psoriasis vulgaris, Sjögren Syndrom, Asthma bronchiale, chronische Rhinitis und Diabetes mellitus.

Dermatitis herpetiformis Duhring

Bei keinem unserer DHD-Patienten lag ein maligner Tumor vor.

Sonstige Begleiterkrankungen waren in zwei Fällen (16,7%) allergische Rhinitis und bei jeweils einem Patienten (8,3%) Tinea pedum, chronische Gastritis, Asthma bronchiale und Pollinosis.

Lineare IgA Dermatose

Bei den LAD-Patienten lagen keine Begleiterkrankungen vor.

Pemphigoid gestationis

Bei einer PG-Patientin (20%) war eine Colitis ulcerosa bekannt.

Epidermolysis bullosa acquisita

Der Patient mit EBA litt unter M. Crohn.

200 kD-Pemphigoid

Der Patient mit 200 kD-Pemphigoid hatte einen Diabetes mellitus, Leberzirrhose und eine terminale, dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

4.4 Laborparameter

4.4.1 Gesamt-IgE-Serumspiegel (Normbereich bis 100 U/ml)

Pemphigus vulgaris

Der Gesamt-IgE-Serumspiegel wurde bei neun Patienten (29%) bestimmt. In vier Fällen (44,4%) fanden sich erhöhte Werte über 100 U/ml. Der Mittelwert des Gesamt-IgE-Serumspiegels dieser Patienten betrug 1078,65 U/ml (Anhang, Tab. 3a).

Pemphigus foliaceus

Bei neun Patienten (52,9%) wurde der Gesamt-IgE-Serumspiegel bestimmt. Bei zwei Patienten (22,2%) war dieser erhöht. Der Durchschnitt des erhöhten Gesamt-IgE-Spiegels betrug 120 U/ml (Anhang, Tab. 3b).

Vernarbendes Pemphigoid

Der Gesamt-IgE-Serumspiegel wurde bei sechs Patienten (40%) ermittelt. Erhöhte Werte wurden bei zwei Patienten (33,3%) nachgewiesen. Der Mittelwert des erhöhten Gesamt-IgE-Spiegels betrug 546,5 U/ml (Anhang, Tab. 3c).

Dermatitis herpetiformis Duhring

Der Gesamt-IgE-Spiegel zeigte bei den drei Patienten (25%), bei denen er ermittelt wurde, erhöhte Werte. Bei einem Patienten lag er über 978 U/ml. Der Mittelwert des Gesamt-IgE-Spiegels der anderen beiden Patienten betrug 190,5 U/ml (Anhang, Tab. 3d).

Lineare IgA Dermatose

Der in zwei Fällen (50%) mit adulter LAD bestimmte Gesamt-IgE-Serumspiegel lag im Normbereich (Anhang, Tab. 3e).

Pemphigoid gestationis

Der in einem Fall bestimmte Gesamt-IgE-Serumspiegel lag im Normbereich (Anhang, Tab. 3f).

Epidermolysis bullosa acquisita

Der Gesamt-IgE-Serumspiegel wurde nicht bestimmt (Anhang, Tab. 3g).

200 kD-Pemphigoid

Der Gesamt-IgE-Serumspiegel des Patienten zeigte mit 269 U/ml einen erhöhten Wert (Anhang, Tab. 3h).

4.4.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Normbereich: Frauen: 11/20 mm; Männer: 8/18 mm)

Pemphigus vulgaris

In 27 Fällen wurde bei den PV-Patienten die BKS bestimmt. Bei 23 Patienten (85,2%) fanden wir eine beschleunigte BKS (Anhang, Tab. 3a).

Pemphigus foliaceus

Bei 15 Patienten ermittelten wir die BKS. Bei zwölf (80%) fanden wir erhöhte Werte (Anhang, Tab. 3b).

Vernarbendes Pemphigoid

Bei 14 Patienten wurde die BKS ermittelt. Bei 13 Patienten (92,9%) fanden wir eine erhöhte BKS (Anhang, Tab. 3c).

Dermatitis herpetiformis Duhring

In zehn Fällen wurde die BKS bestimmt. Bei vier Patienten (40%) war die BKS erhöht (Anhang, Tab. 3d).

Lineare IgA-Dermatose

Bei zwei Patienten (40%) mit LAD fanden wir erhöhte BKS-Werte (Anhang, Tab. 3e). Die BKS wurde bei allen Patienten mit LAD bestimmt.

Pemphigoid gestationis

Bei allen drei Patientinnen mit PG, bei denen die BKS ermittelt wurde, war sie erhöht (Anhang, Tab. 3f).

Epidermolysis bullosa acquisita

Die BKS des EBA-Patienten war beschleunigt (Anhang, Tab. 3g).

200 kD-Pemphigoid

Bei dem Patienten mit 200 kD-Pemphigoid war die BKS erhöht (Anhang, Tab. 3h).

4.4.3 C-reaktives Protein (Normbereich: bis 8,2 mg/l) und carcinoembryonales Antigen (Normbereich: bis 5 µg/l)

Pemphigus vulgaris

Bei acht Patienten wurden CRP-Werte bestimmt. Bei keinem Patienten konnten wir erhöhte Werte finden. Auch die in vier Fällen ermittelten CEA-Werte lagen im Normbereich (Anhang, Tab. 3a).

Pemphigus foliaceus

Von sechs Patienten ermittelten wir CRP-Werte, die aber alle im Normbereich lagen. Bei vier Patienten wurden CEA-Werte bestimmt. Alle lagen im Normbereich (Anhang, Tab. 3b).

Vernarbendes Pemphigoid

Bei den CP-Patienten wurden keine CRP-Werte bestimmt. Das in zwei Fällen ermittelte CEA lag im Normbereich (Anhang, Tab. 3c).

Dermatitis herpetiformis Duhring

Bei zwei Patienten wurden CRP- und CEA-Werte ermittelt. Sie lagen im Normbereich (Anhang, Tab. 3d).

Lineare IgA Dermatose

Die in drei Fällen berechneten CRP- und CEA-Werte lagen im Normbereich (Anhang, Tab. 3e).

Pemphigoid gestationis

Bei drei Patientinnen ermittelten wir CRP-Werte. Alle lagen im Normbereich (Anhang, Tab. 3f).

Epidermolysis bullosa acquisita

Weder CRP- noch CEA-Wert wurden bestimmt (Anhang, Tab 3g).

200 kD-Pemphigoid

Sowohl CRP- als auch CEA-Wert waren negativ (Anhang, Tab. 3h).

4.5 Histopathologie

Pemphigus vulgaris

In 29 Fällen mit PV (93,5%) wurde eine histologische Untersuchung einer läsionalen Hautbiopsie durchgeführt. In 17 Fällen (58,6%) war eine suprabasale Spaltbildung nachweisbar. Bei sieben Patienten (24,1%) zeigte sich eine Akantholyse in höher gelegenen Abschnitten der Epidermis. Ein Präparat (3,4%) war keinem spezifischen Krankheitsbild zuzuordnen, eines (3,4%) zeigte eine Keratose, eines (3,4%) eine mäßige Entzündung sowie ein weiteres Präparat (3,4%) eine Erosion mit Entzündungszellen und Fibrin.

Pemphigus foliaceus

Beim PF wurde in allen Fällen eine histologische Untersuchung einer läsionalen Hautbiopsie veranlaßt. Bei 13 Patienten (76,5%) fand sich subcorneale Blasenbildung. In den übrigen Fällen sah man ein Ulkus (5,9%), eine Akantholyse der Epidermis (5,9%), eine unspezifische Dermatitis (5,9%) sowie einmal (5,9%) Keratinozytendegeneration in der oberen Epidermis.

Vernarbendes Pemphigoid

Bei 14 Patienten (93,3%) mit CP führten wir eine histologische Untersuchung durch. In neun Fällen (64,3%) fand sich eine subepidermale Blasenbildung. Bei zwei Patienten (14,3%) war

eine Akanthose der Epidermis sichtbar, bei einem Patienten (7,2%) sah man lediglich eine Entzündung im oberen Korium. Ein Patient (7,2%) zeigte Veränderungen im Sinne eines M. Bowen, ein Präparat (7,2%) war nicht verwertbar.

Dermatitis herpetiformis Duhring

Bei elf DHD-Patienten (91,7%) wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt. Acht Patienten (72,7%) wiesen subepidermale Blasenbildung auf. In einem Fall (9,1%) zeigte sich angedeutet Blasenbildung, in einem anderen Fall (9,1%) Akanthose der Epidermis. Bei einem Patienten (9,1%) lag lediglich ein perivaskuläres Entzündungsinfiltrat im oberen Korium vor.

Lineare IgA Dermatose

Die histologische Untersuchung zeigte bei der Patientin mit juveniler LAD subepidermale Blasenbildung sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten im oberen Korium. Bei der adulten LAD wiesen drei Patienten (75%) ebenfalls subepidermale Blasenbildung auf, bei einem Patienten (25%) sah man Veränderungen im Sinne einer Entzündung mit Fibrin sowie subepithelial polymorphkernige und wenige eosinophile Granulozyten.

Pemphigoid gestationis

Bei allen PG-Patientinnen wurde eine histologische Untersuchung einer läsionalen Hautbiopsie veranlaßt. Subepidermale Blasenbildung war bei zwei Patientinnen (40%) nachweisbar. In zwei Fällen (40%) fand sich ein perivaskuläres Infiltrat im oberen Korium, bei einer Patientin (20%) fand sich ein akantothisch verbreitertes Epithel mit Spongiose.

Epidermolysis bullosa acquisita

Bei dem EBA-Patienten wurde eine histologische Untersuchung einer läsionalen Hautbiopsie durchgeführt. Es wurde eine Akanthose der Epidermis mit stellenweise beginnender subepidermaler Spaltbildung nachgewiesen.

200 kD-Pemphigoid

Bei der histologischen Untersuchung war bei dem Patienten mit 200 kD-Pemphigoid subepidermale Blasenbildung feststellbar.

4.6 Direkte Immunfluoreszenz

Pemphigus vulgaris

Bei 27 Patienten mit PV (87,1%) wurde eine direkte IF durchgeführt. Bei 24 Patienten (88,9%) fanden sich interzelluläre IgG-Ablagerungen, bei 21 Patienten (77,8%) interzelluläre C3-Ablagerungen und bei 21 Patienten (77,8%) zugleich interzelluläre IgG- und C3-Ablagerungen. Drei Patienten (11,1%) wiesen zusätzlich interzelluläre IgA-Ablagerungen, ein Patient (3,7%) IgM-Ablagerungen und ein Patient (3,7%) Fibrinogenablagerungen auf. Bei zwei Patienten (7,4%) war die direkte IF negativ (Abb. 14).

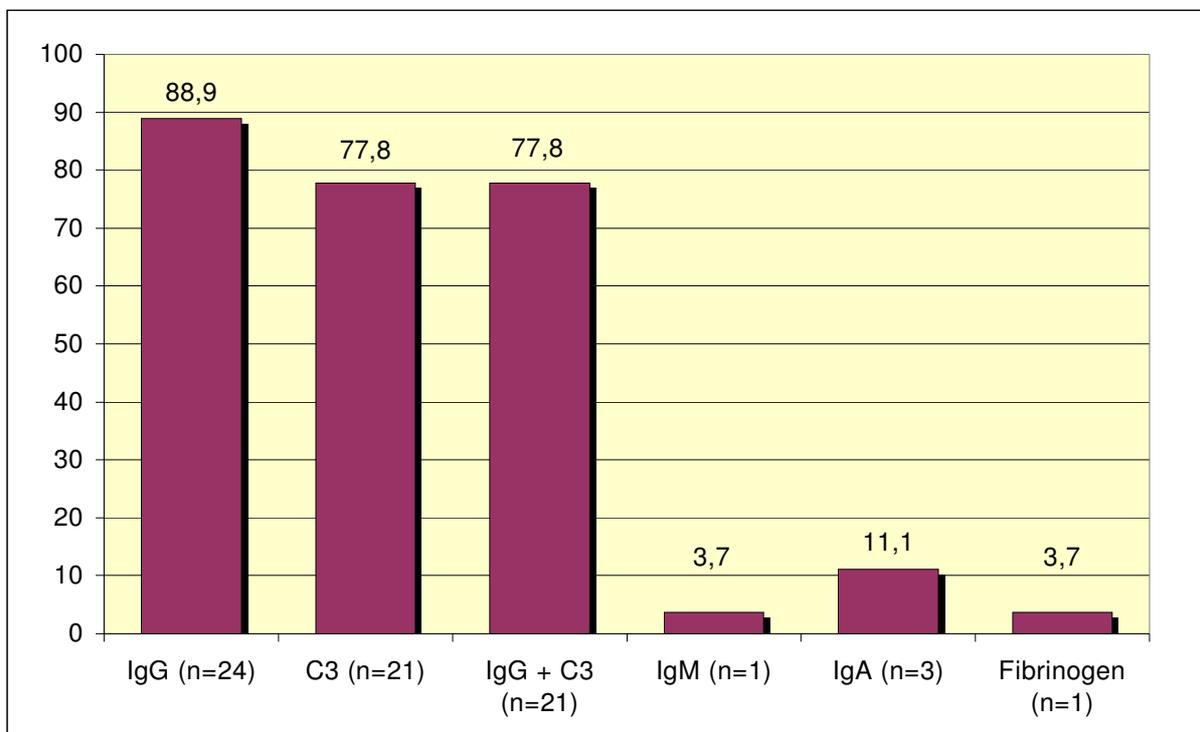


Abb. 14: Ergebnisse der direkten IF der PV-Patienten in % (IgA = Immunglobulin A, IgG = Immunglobulin G, IgM = Immunglobulin M, C3 = Komplementkomponente 3, n = Anzahl der Patienten)

Pemphigus foliaceus

Bei 16 PF-Patienten (94,1%) wurde eine direkte IF durchgeführt. In 15 Fällen (93,8%) waren interzelluläre IgG-Ablagerungen, in zwölf Fällen (75%) interzelluläre C3-Ablagerungen nachweisbar. Bei zwölf Patienten (75%) fanden sich sowohl interzelluläre IgG-Ablagerungen als auch interzelluläre C3-Ablagerungen. Bei zwei Patienten (12,5%) fanden sich interzelluläre IgM-Ablagerungen und bei drei Patienten (18,8%) interzelluläre IgA-Ablagerungen. Ein Patient (6,3%) wies eine negative direkte IF auf (Abb. 15).

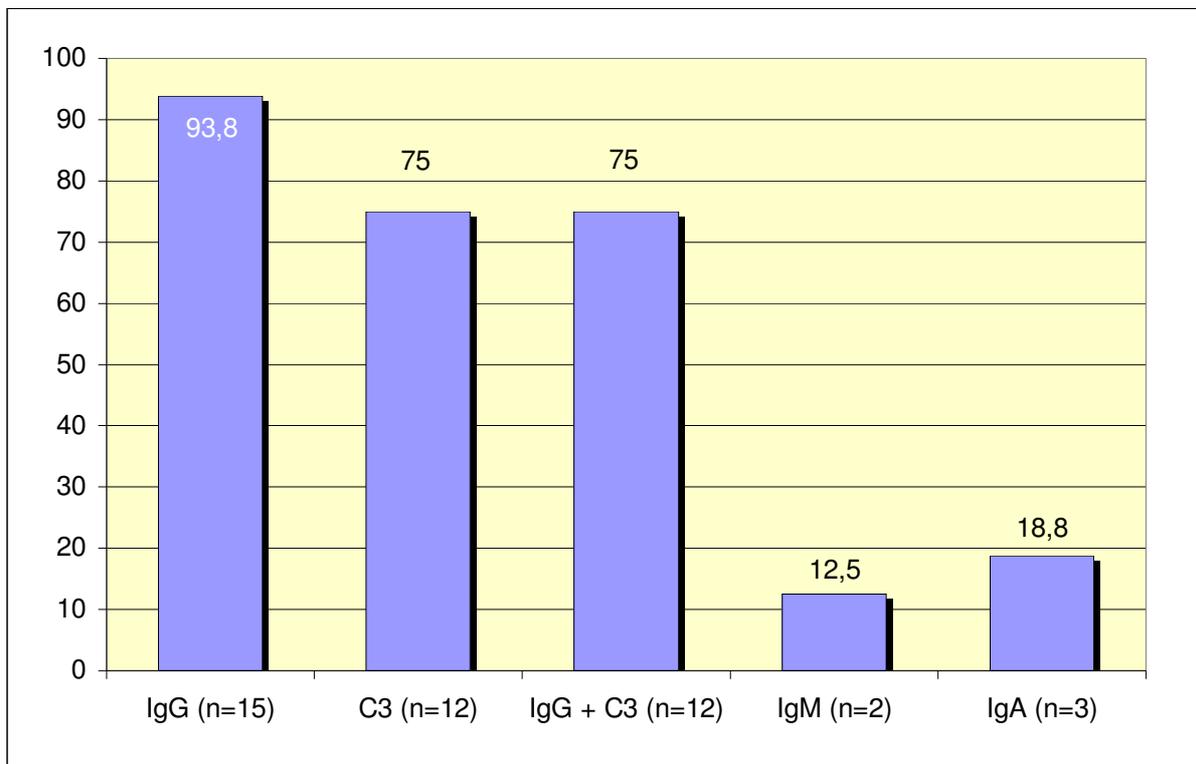


Abb. 15: Ergebnisse der direkten IF der PF-Patienten in % (IgA = Immunglobulin A, IgG = Immunglobulin G, IgM = Immunglobulin M, C3 = Komplementkomponente 3, n = Anzahl der Patienten)

Vernarbendes Pemphigoid

Die direkte IF fiel bei allen 15 CP-Patienten positiv aus (Abb. 16). Lineare IgG-Ablagerungen an der Basalmembran fanden sich bei 14 Patienten (93,3%), lineare C3-Ablagerungen bei 13 Patienten (86,7%), lineare IgA-Ablagerungen bei neun Patienten (60%) und lineare IgM-Ablagerungen bei fünf Patienten (33,3%). Bei zwölf Patienten (80%) waren zugleich lineare IgG- und C3-Ablagerungen nachweisbar.

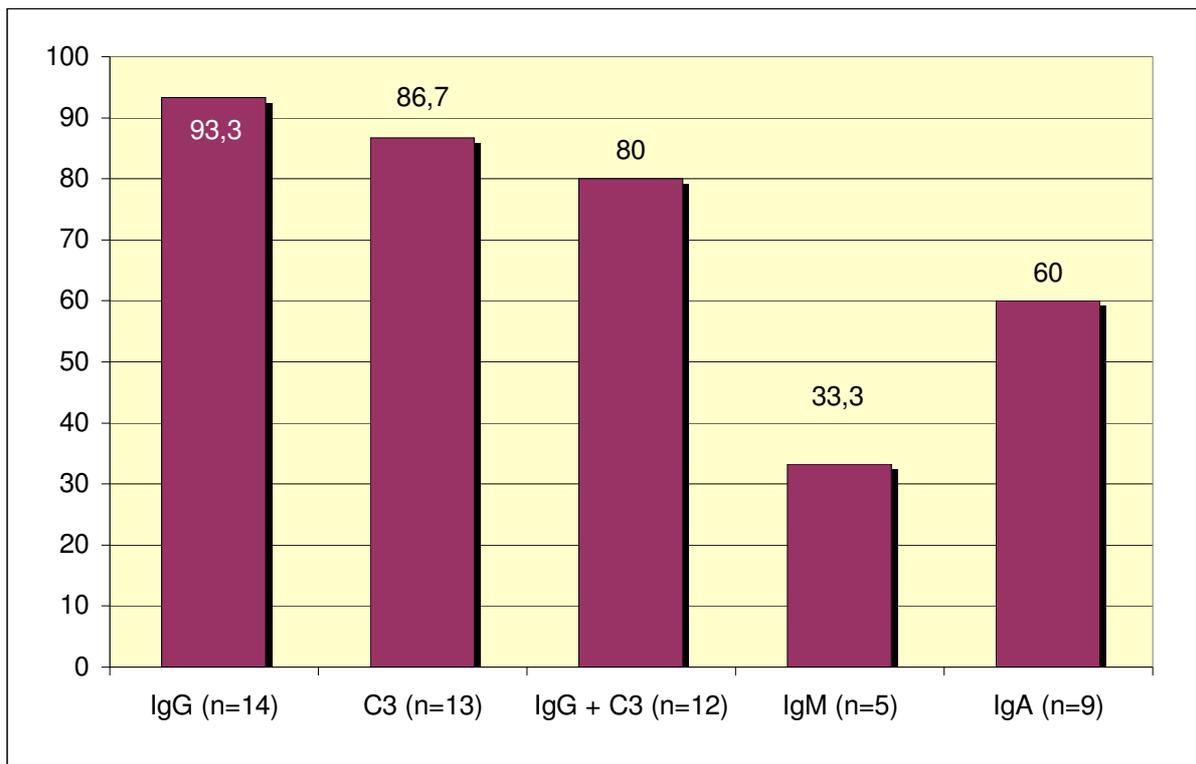


Abb. 16: Ergebnisse der direkten IF der CP-Patienten in % (IgA = Immunglobulin A, IgG = Immunglobulin G, IgM = Immunglobulin M, C3 = Komplementkomponente 3, n = Anzahl der Patienten)

Dermatitis herpetiformis Duhring

Bei elf Patienten (91,7%) mit DHD wurde eine direkte IF durchgeführt. In zehn Fällen (90,9%) fanden sich granuläre IgA-Ablagerungen, bei drei Patienten (27,3%) zusätzlich C3-Ablagerungen, bei einem Patienten (9,1%) lineare IgG-Ablagerungen und bei drei Patienten (27,3%) linear Fibrinogen. Bei einem Patienten (9,1%) fiel die direkte IF negativ aus (Abb. 17).

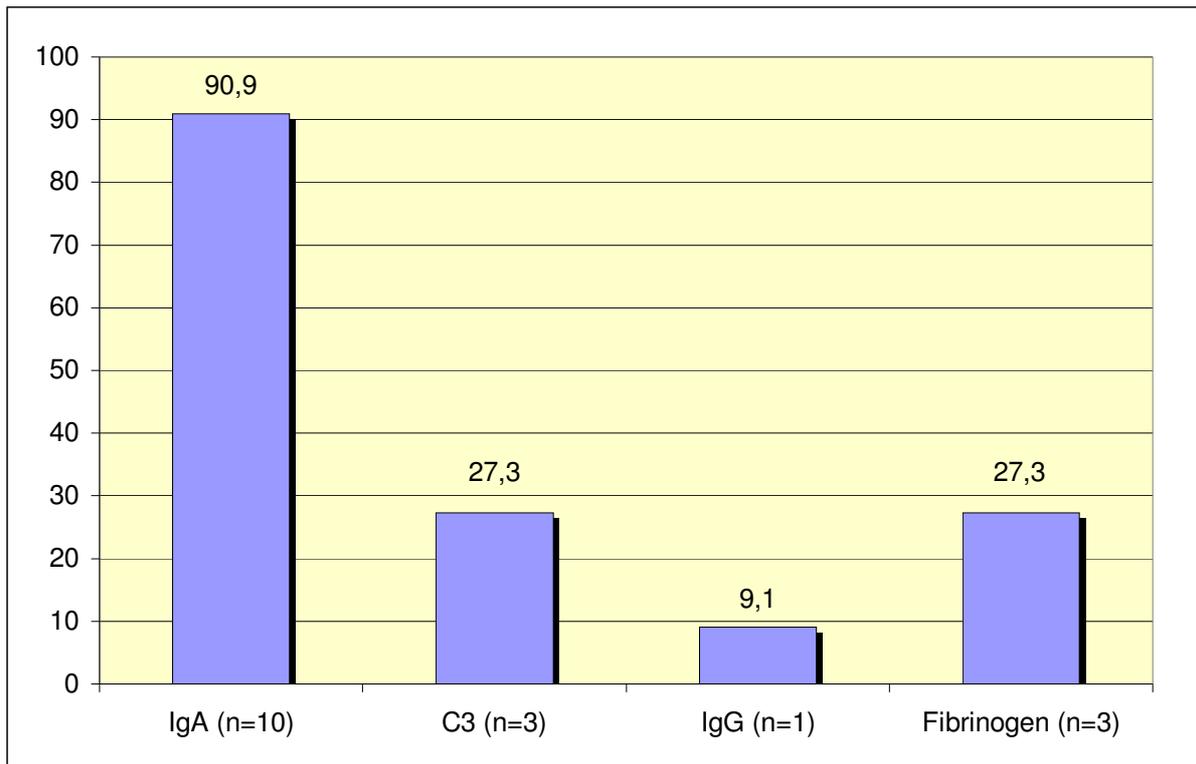


Abb. 17: Ergebnisse der direkten IF der DHD-Patienten in % (IgA = Immunglobulin A, IgG = Immunglobulin G, C3 = Komplementkomponente 3, n = Anzahl der Patienten)

Lineare IgA Dermatose

Bei vier Patienten (100%) mit adulter LAD wurde eine direkte IF durchgeführt (Abb. 18). In allen vier Fällen (100%) konnten lineare IgA-Ablagerungen nachgewiesen werden.

Bei zwei Patienten (50%) waren zusätzlich lineare IgG-Ablagerungen, bei drei Patienten (75%) C3-Ablagerungen nachweisbar. In einem Fall (25%) ließ sich Fibrinogen nachweisen.

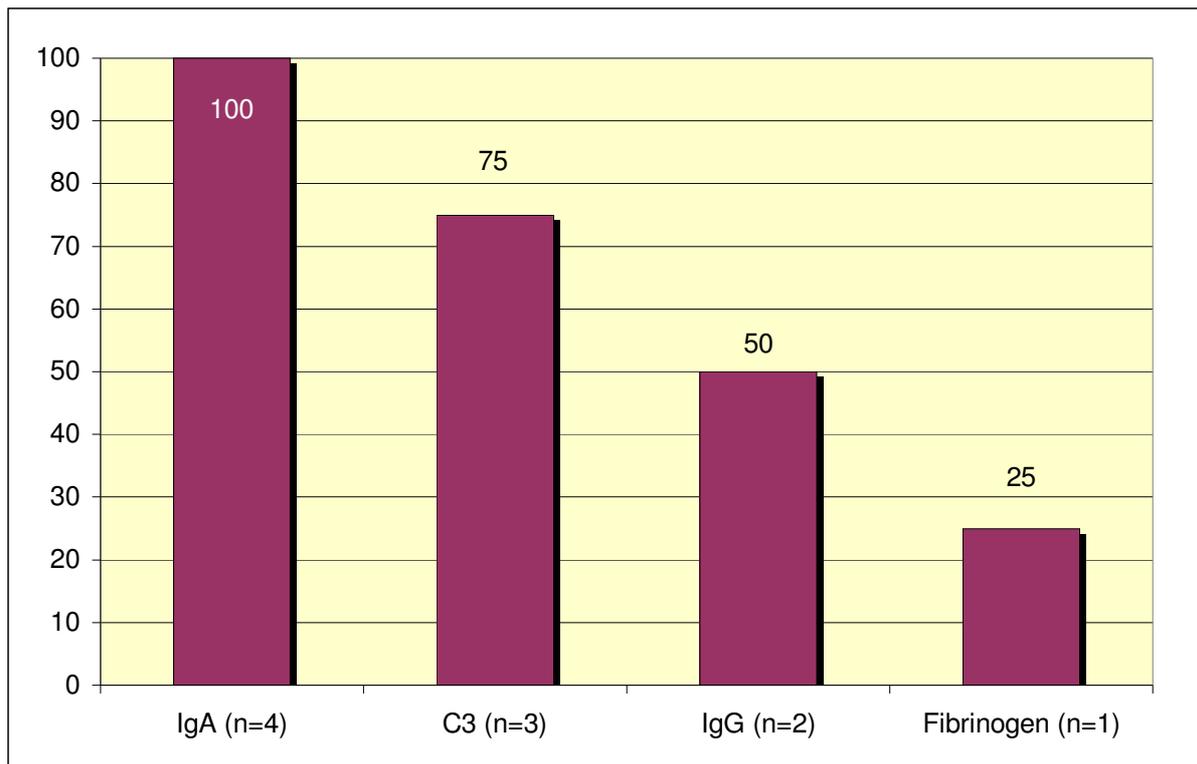


Abb. 18: Ergebnisse der direkten IF der LAD-Patienten in % (IgA = Immunglobulin A, IgG = Immunglobulin G, C3 = Komplementkomponente 3, n = Anzahl der Patienten)

Pemphigoid gestationis

In allen fünf PG-Fällen wurde eine direkte IF durchgeführt. Alle Patientinnen zeigten lineare C3-Ablagerungen, zwei Patientinnen (40%) zusätzlich lineare IgG-Ablagerungen und eine Patientin (20%) IgM-Ablagerungen entlang der Basalmembran (Abb. 19).

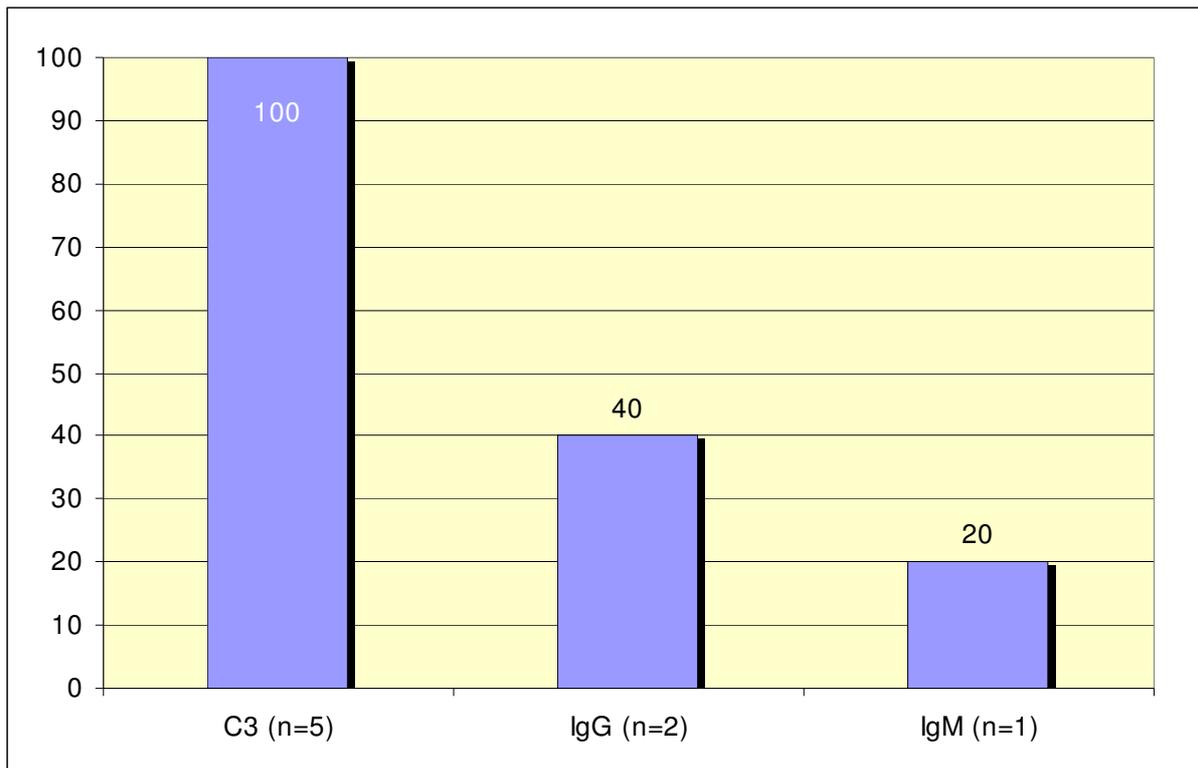


Abb. 19: Ergebnisse der direkten IF der PG-Patienten in % (IgG = Immunglobulin G, IgM = Immunglobulin M, C3 = Komplementkomponente 3, n = Anzahl der Patienten)

Epidermolysis bullosa acquisita

In der direkten IF waren bei dem EBA-Patienten lineare IgG-, IgM- und IgA-Ablagerungen nachweisbar.

200 kD-Pemphigoid

In der direkten IF ließen sich lineare IgG- und C3-Ablagerungen bei dem Patienten mit 200 kD-Pemphigoid nachweisen.

4.7 Indirekte Immunfluoreszenz

Pemphigus vulgaris

Bei allen 31 PV-Patienten führten wir eine indirekte IF durch (Abb. 20). 29 Patienten (93,5%) wiesen im Serum zirkulierende Antikörper auf. In zwei Fällen (6,5%) war die indirekte IF negativ. Bei 15 Patienten (48,4%) wurde die indirekte IF zusätzlich auf Spalthaut durchgeführt. Lediglich in drei Fällen (20%) waren interzellulär bindende Antikörper nachweisbar.

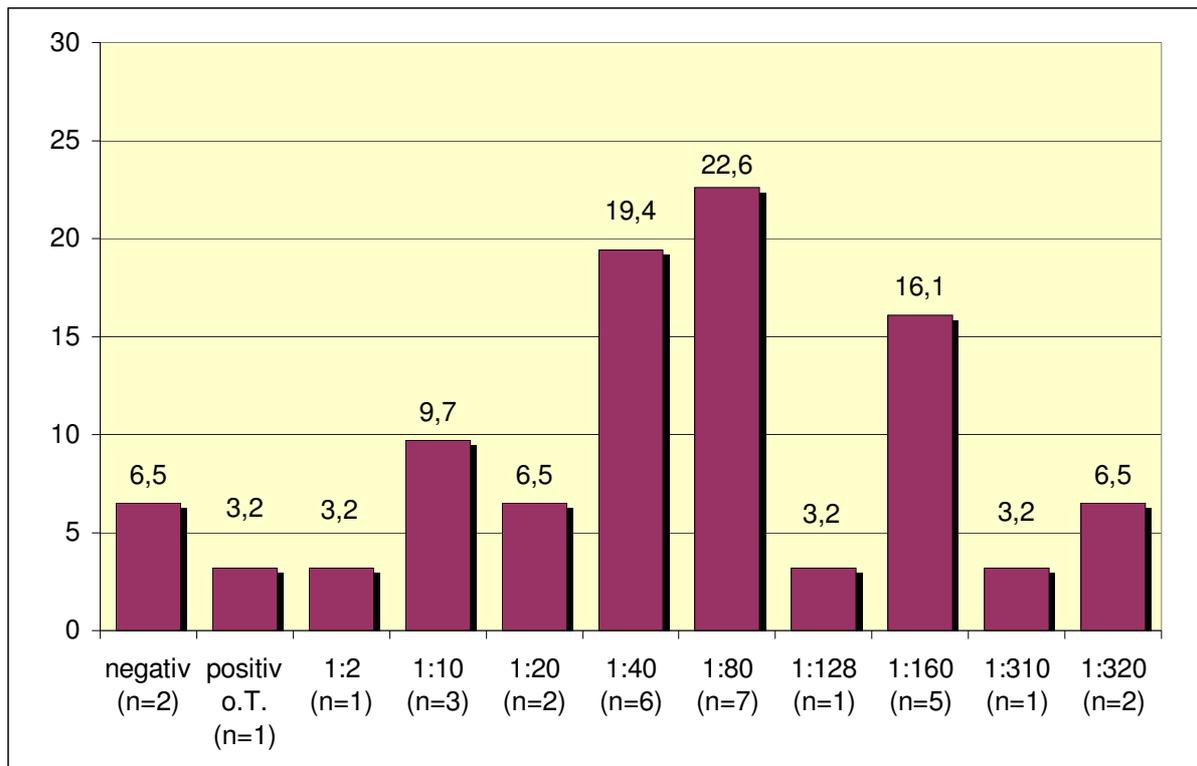


Abb. 20: Ergebnisse der indirekten IF der PV-Patienten in % (o.T. = ohne Titerangabe, n = Anzahl der Patienten)

Pemphigus foliaceus

Eine indirekte IF wurde bei allen 17 PF-Patienten durchgeführt (Abb. 21). In 15 Fällen (88,2%) waren zirkulierende Antikörper nachweisbar. Ein Patient (5,9%) zeigte eine negative indirekte IF, bei einem Patienten (5,9%) lag eine Überlagerung durch antinukleäre Antikörper vor. Bei drei Patienten (17,6%) wurde die indirekte IF zusätzlich auf Spalthaut durchgeführt. In allen drei Fällen war sie negativ.

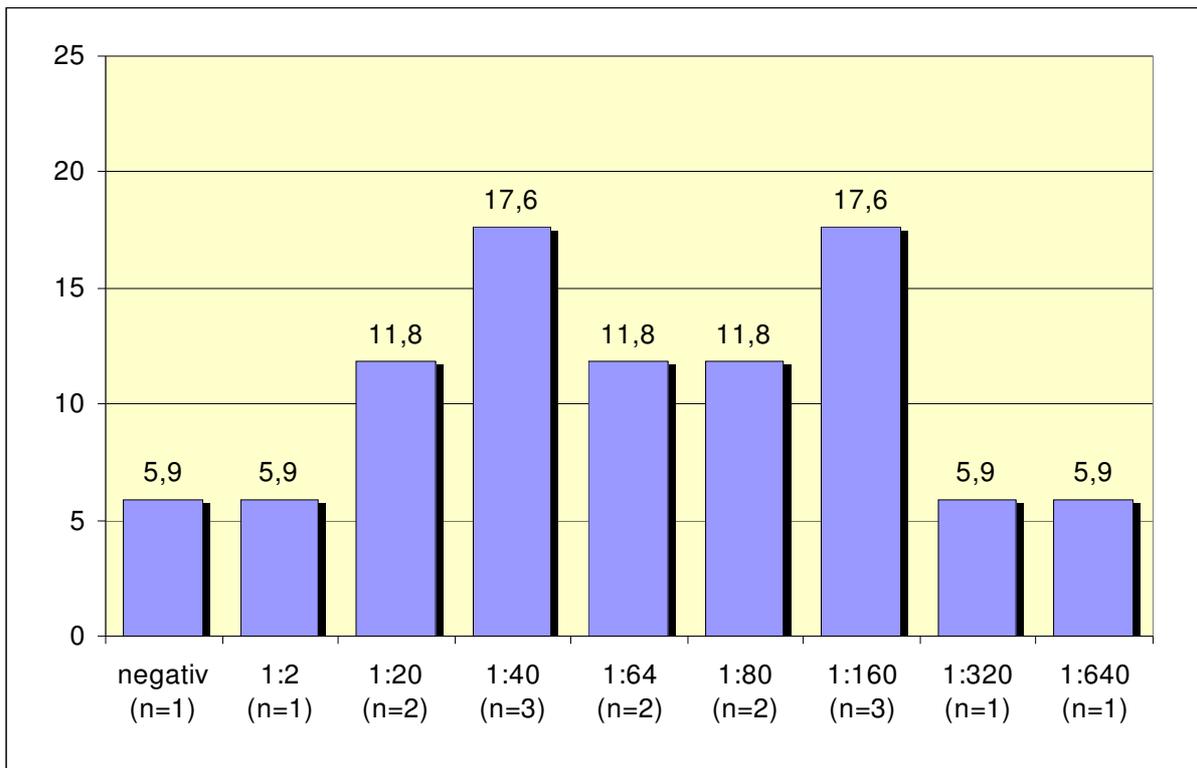


Abb. 21: Ergebnisse der indirekten IF der PF-Patienten in % (n = Anzahl der Patienten)

Vernarbendes Pemphigoid

Auf Spalthaut wurde die indirekte IF in 13 Fällen durchgeführt. In drei Fällen (23,1%) banden die Antikörper im Dach der artifiziiellen Blase, bei einem Patienten (7,7%) im Boden der Blase und bei zwei Patienten (15,4%) sowohl im Blasendach als auch im Blasenboden. Bei sieben Patienten (53,8%) waren keine Antikörper nachweisbar. Bei 13 CP-Patienten (86,7%) wurde eine indirekte IF auf Affenösophagus durchgeführt (Abb. 22). In vier Fällen (30,8%) ließen sich zirkulierende Antikörper nachweisen, in acht Fällen (61,5%) war sie negativ.

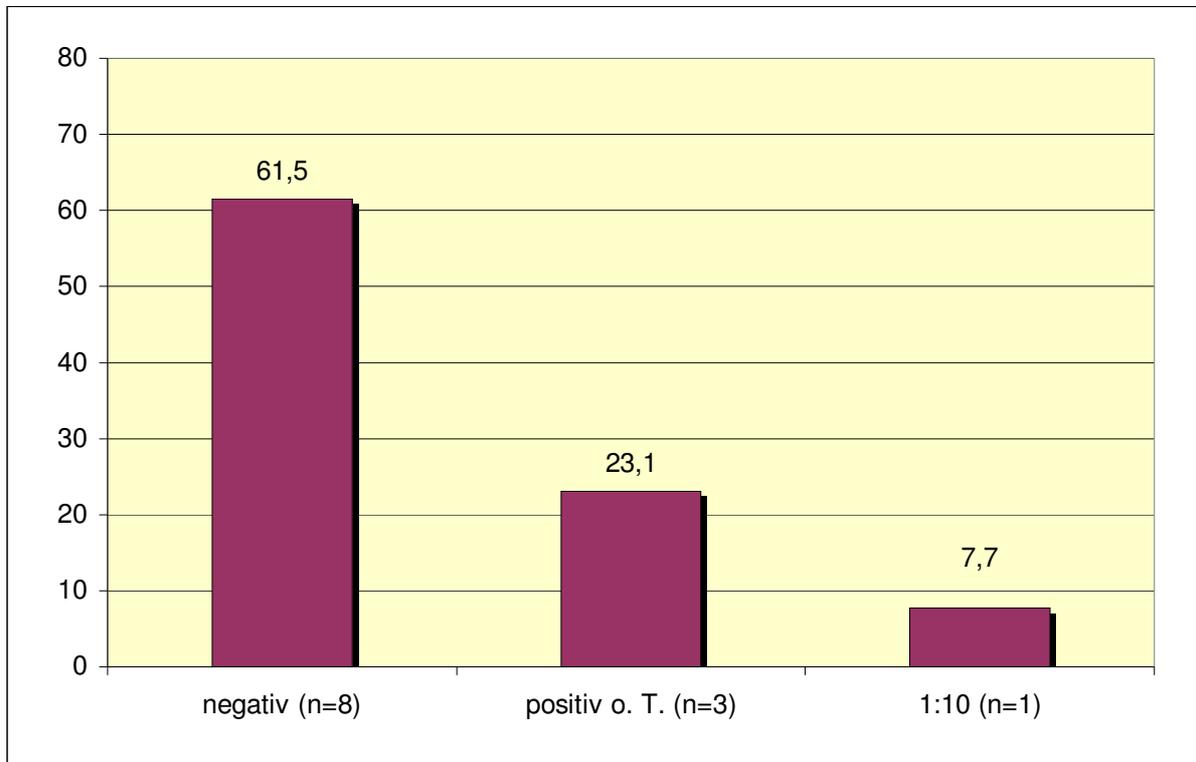


Abb. 22: Ergebnisse der indirekten IF der CP-Patienten auf NaCl-separierter humaner Spalthaut in % (o.T. = ohne Titerangabe, n = Anzahl der Patienten)

Dermatitis herpetiformis Duhring

Die indirekte IF auf Affenösophagus wurde bei elf Patienten (91,7%) mit DHD durchgeführt (Abb. 23). IgA-Endomysium Antikörper waren in acht Fällen (72,7%) nachweisbar. Bei drei Patienten (27,3%) waren keine Antikörper nachweisbar. Auf Spalthaut wurde die indirekte IF bei fünf Patienten (41,7%) durchgeführt. In allen Fällen war sie negativ.

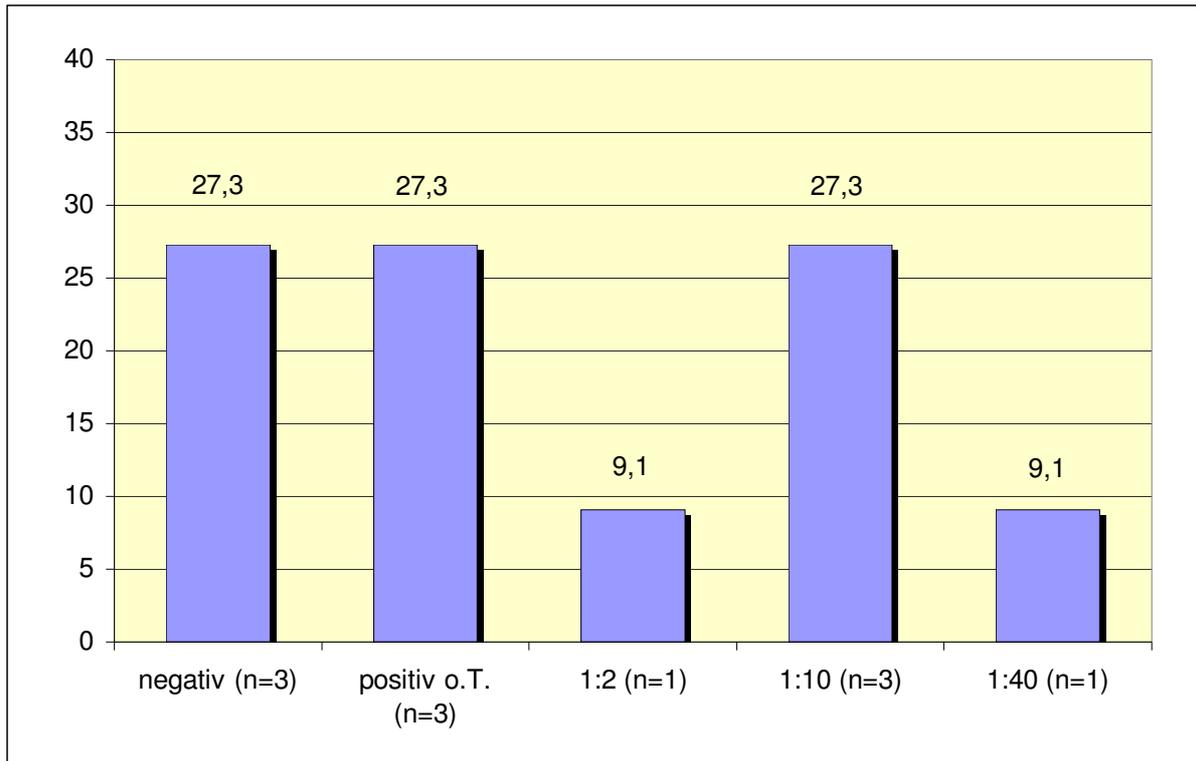


Abb. 23: Ergebnisse der indirekten IF der DHD-Patienten in % (o.T. = ohne Titerangabe, n = Anzahl der Patienten)

Lineare IgA Dermatose

In vier Fällen (100%) mit adulter LAD wurde die indirekte IF auf Spalthaut durchgeführt. Bei einem Patienten (25%) banden IgG-Antikörper im Blasenboden, bei einem Patienten (25%) banden IgA-Antikörper im Blasendach und bei einem Patienten (25%) banden IgA-Antikörper im Blasendach sowie IgG-Antikörper im Blasendach und -boden. In einem Fall (25%) banden IgG- und IgA-Antikörper im Blasendach (Abb. 24).

Eine indirekte IF auf Affenösophagus wurde in drei Fällen (75%) mit adulter LAD durchgeführt. Bei zwei Patienten (66,7%) ließen sich Antikörper nachweisen. Bei einem Patienten (33,3%) war die indirekte IF negativ. Bei der juvenilen LAD konnten mittels indirekter IF Antikörper nachgewiesen werden.

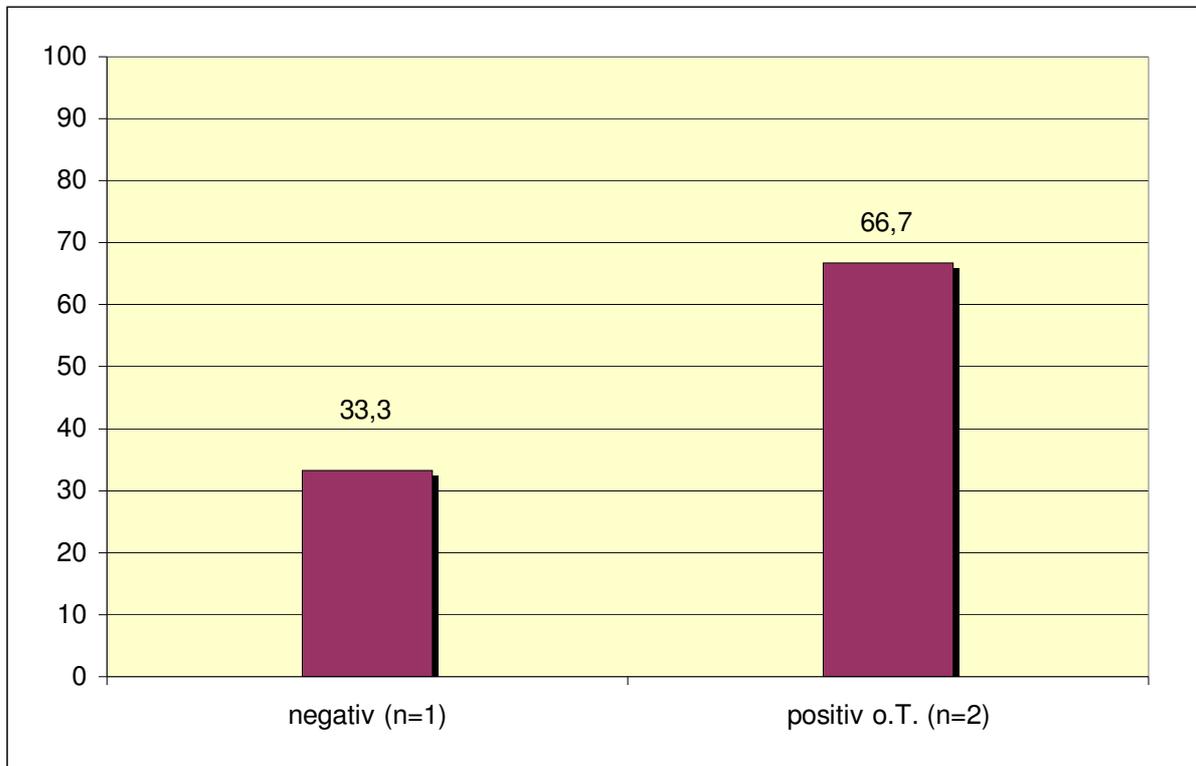


Abb. 24: Ergebnisse der indirekten IF auf humaner Spalthaut bei LAD-Patienten (adulte Form) in % (o.T. = ohne Titerangabe, n = Anzahl der Patienten)

Pemphigoid gestationis

In vier Fällen (80%) wurde bei den Patientinnen mit PG eine indirekte IF auf Affenösophagus durchgeführt (Abb. 25). Bei zwei Patientinnen (50%) ließ sich der sog. PG-Faktor nachweisen. Bei zwei Patientinnen (50%) war die indirekte IF negativ. Bei einer Patientin (25%) wurde die indirekte IF auf Spalthaut durchgeführt. Es waren keine Antikörper nachweisbar.

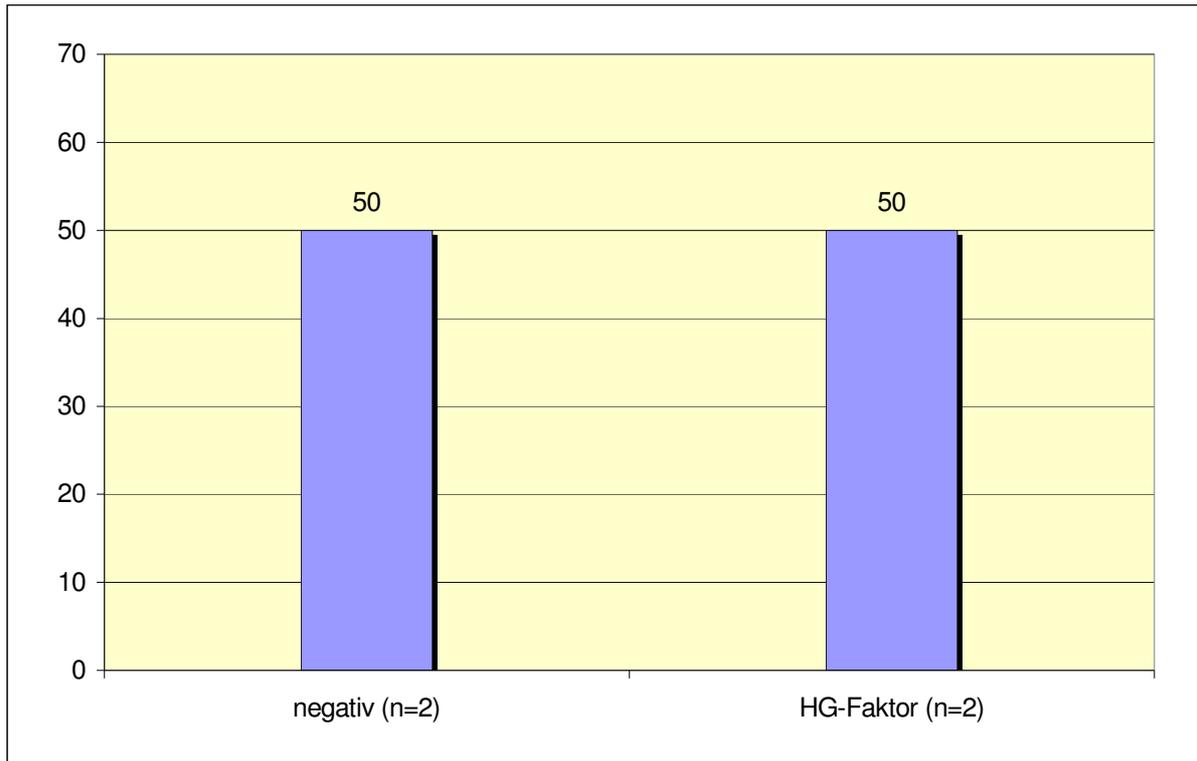


Abb. 25: Ergebnisse der indirekten IF auf humaner Spalthaut bei PG-Patienten in % (n = Anzahl der Patienten)

Epidermolysis bullosa acquisita

Eine indirekte IF auf Affenösophagus wurde bei dem EBA-Patienten nicht durchgeführt. Bei der indirekten IF auf Spalthaut banden die Antikörper im Boden der artifiziellen Blase.

200 kD-Pemphigoid

Bei dem Patienten mit 200 kD-Pemphigoid waren auf Affenösophagus in der indirekten IF Serumantikörper nachweisbar. Auf Spalthaut banden die Antikörper im Blasenboden

4.8 ELISA und Immunoblot

4.8.1 Charakterisierung von Pemphigusseren mittels ELISA

Die Seren von 30 Pemphiguspatienten (62,5%) wurden mittels ELISA auf Antikörper gegen Desmoglein 1 bzw. 3 untersucht. Gegen Desmoglein 1 gerichtete Antikörper fanden sich bei allen der 13 untersuchten PF-Patienten. Von den 17 untersuchten PV-Patienten wiesen elf (64,7%) gegen Desmoglein 3 gerichtete Antikörper auf, sechs (35,3%) reagierten sowohl mit Desmoglein 3 als auch mit Desmoglein 1 (Abb. 26).

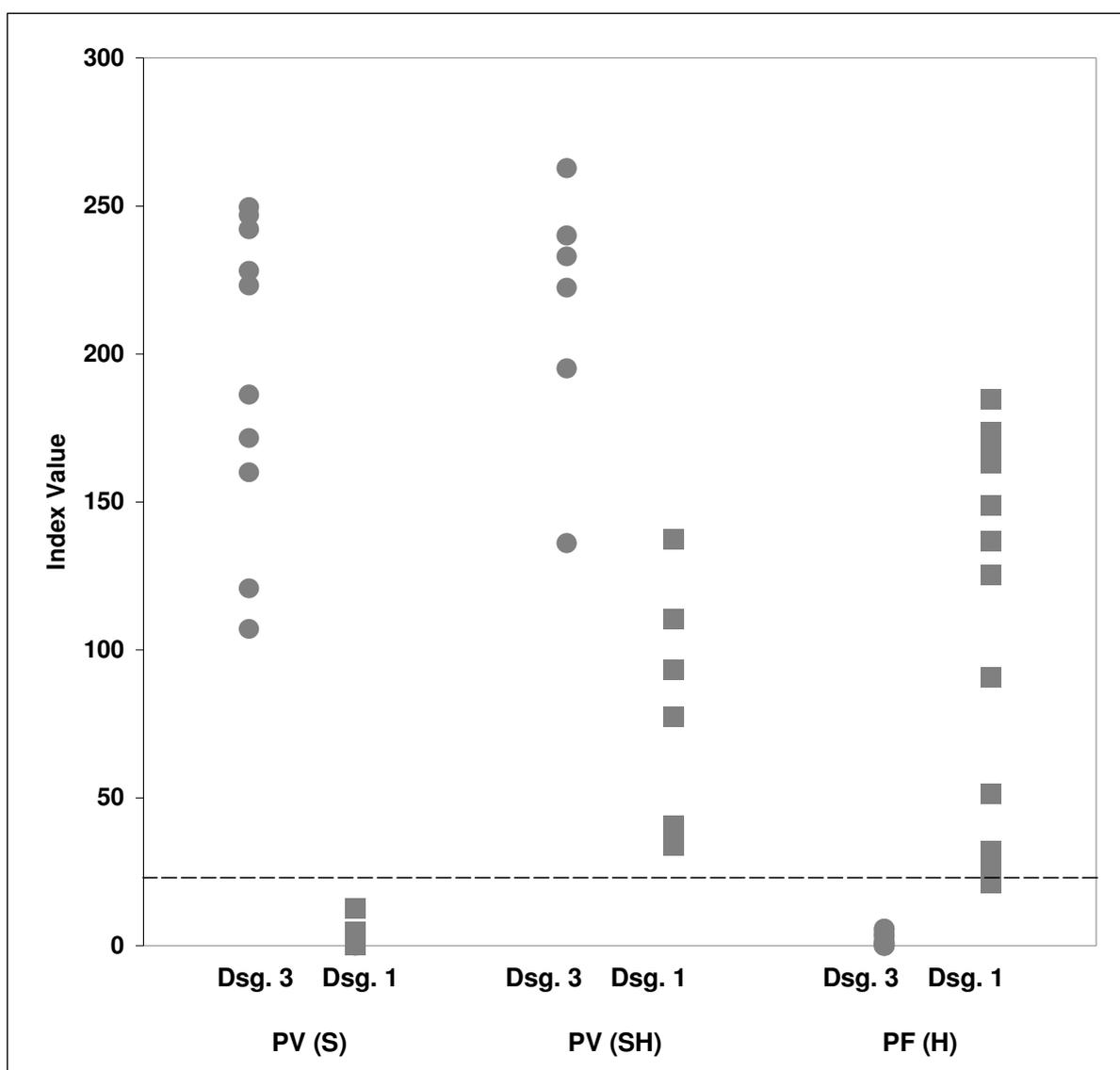


Abb. 26: Antikörperspiegel gegen Desmoglein 1 und 3 bei Pemphiguspatienten (Dsg. = Desmoglein, S = Schleimhaut, H = Haut)

4.8.2 Charakterisierung der Seren der CP-Patienten mittels Immunoblot

Die Seren von zwölf Patienten mit vernarbendem Pemphigoid wurden mittels Immunoblot genauer charakterisiert. Vier Patienten (33,3%) wiesen Antikörper gegen Laminin 5 auf. Zwei Patientenserum (16,6%) reagierten mit BP180 NC16A und BP230. Drei Seren (25%) reagierten mit BP180 4575. Ein weiterer Patient (8,3%) reagierte mit BP180 4575 und BP230. Ein Patient (8,3%) reagierte mit einem 120 kD-Antigen sowie BP180. Ein Serum (8,3%) zeigte keine Immunoblotreaktivität.

4.9 Aktueller Hautzustand

Pemphigus vulgaris

Von 31 PV-Patienten konnten 21 (67,7%) mit dem Follow-up Fragebogen erreicht werden. Zwei (9,5%) Patienten waren bereits verstorben. Vier (19%) Patienten hatten noch Hautbeschwerden und wurden pemphigus-spezifisch therapiert. Acht (38,1%) Patienten wiesen unter bestehender Therapie keine Hautläsionen auf. Hautveränderungen, jedoch keine Therapie mehr hatten zwei (9,5%) Patienten. Vier (19%) Patienten waren ohne Therapie beschwerdefrei.

Pemphigus foliaceus

14 (82,3%) Patienten konnten mittels Fragebogen kontaktiert werden. Verstorben war ein (7,1%) Patient. Sechs (42,9%) Fälle befanden sich mit Hautveränderungen unter Therapie. Ein (7,1%) Patient zeigte unter bestehender Therapie keine Hautveränderungen mehr. Sechs (42,9%) Patienten waren beschwerdefrei und nicht mehr unter Therapie.

Vernarbendes Pemphigoid

In 14 (93,3%) Fällen mit vernarbendem Pemphigoid konnte der Verbleib der Patienten nachvollzogen werden. Sechs (42,8%) Patienten waren verstorben. Drei (21,4%) noch in Therapie befindliche Patienten litten unter Haut- bzw. Schleimhautveränderungen. Drei (21,4%) Patienten wurden nicht mehr therapiert, hatten aber Hautläsionen. Zwei (14,3%) Patienten waren ohne Behandlung beschwerdefrei.

Dermatitis herpetiformis Duhring

Sieben (58,3%) Patienten konnten mit Follow-up Fragebogen erfaßt werden. Drei (42,9%) Patienten befanden sich in Therapie und litten an Hautläsionen. Vier (57,1%) Fälle waren unter Medikation beschwerdefrei.

Lineare IgA Dermatose

Vier Patienten mit adulter LAD wurden kontaktiert. Ein (25%) Patient war verstorben. Drei (75%) Patienten wurden wegen LAD behandelt und hatten noch Hautveränderungen. Die Patientin mit juveniler LAD war beschwerdefrei und wurde nicht mehr therapiert.

Pemphigoid gestationis

Alle Patientinnen waren beschwerdefrei und konnten kontaktiert werden.

Epidermolysis bullosa acquisita

Der Patient mit EBA wurde mittels Fragebogen erreicht und war unter Therapie beschwerdefrei.

200 kD-Pemphigoid

Der Patient mit 200 kD-Pemphigoid wurde kontaktiert. Er war ohne Therapie beschwerdefrei.

4.10 Mögliche Risikofaktoren

Pemphigus vulgaris

Sieben (33,3%) Patienten lebten mit Haustieren zusammen. Vier (19%) Patienten waren Raucher, vier (16,7%) weitere ehemalige Raucher. Die von den Patienten vor Beginn ihrer stationären Aufnahme eingenommenen Medikamente sind im Anhang in Tab. 4a dargestellt.

Pemphigus foliaceus

Fünf (35,7%) Patienten hatten früher Haustiere, einer (7,1%) hatte immer noch Haustiere. Vier (28,6%) Patienten waren Raucher, vier (28,6%) ehemalige Raucher. Die von unseren PF-Patienten eingenommenen Medikamente sind im Anhang in Tab. 4b dargestellt.

Vernarbendes Pemphigoid

Ein (7,1%) Patient hatte Haustiere, ein (7,1%) weiterer hatte früher Haustiere. Zwei (14,3%) Patienten waren Raucher, einer (7,1%) ehemaliger Raucher. Im Anhang in Tab. 4c sind die Medikamente aufgeführt die unsere CP-Patienten vor stationärer Aufnahme eingenommen haben.

Dermatitis herpetiformis Duhring

In einem Fall (14,3%) trat die DHD familiär auf: der Sohn einer Patientin litt ebenfalls an der Erkrankung. Zwei (28,6%) Patientinnen hatten vor Ausbruch ihrer Erkrankung eine HSV-Infektion. Zwei (28,6%) Patienten besaßen Haustiere, zwei (28,6%) besaßen früher Haustiere. Zwei (28,6%) Patienten waren Raucher, einer (14,3%) ehemaliger Raucher. Vor stationärer Aufnahme eingenommene Medikamente sind im Anhang in Tab. 4d dargestellt.

Lineare IgA-Dermatose

Zwei (50%) Patienten hatten früher Haustiere, einer (25%) besaß zum Zeitpunkt des Follow-up Haustiere. Ein Patient (25%) war Raucher. Die von unseren Patienten eingenommenen Medikamente sind in Tab. 4e im Anhang dargestellt.

Pemphigoid gestationis

Zwei (40%) Patientinnen waren vor der Schwangerschaft, in der sie das PG entwickelten, bereits einmal schwanger. In der jeweils ersten Schwangerschaft traten bei den Patientinnen keine Hautveränderungen auf. Eine (20%) Patientin war ehemalige Raucherin.

Epidermolysis bullosa acquisita

Der EBA-Patient besaß Haustiere und war Raucher. Die von ihm eingenommenen Medikamente sind im Anhang in Tab. 4f dargestellt.

200 kD-Pemphigoid

Der Patient war Raucher. Im Anhang in Tab. 4g sind die Medikamente aufgeführt, die der Patient mit 200 kD-Pemphigoid vor stationärer Aufnahme eingenommen hat.

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie

Das Gesamtdurchschnittsalter unserer *PV*-Patienten betrug ebenso wie das geschlechts-spezifische Durchschnittsalter 55,4 Jahre. Mit 59,7 Jahren lag das Durchschnittsalter unserer *PF*-Patienten geringfügig höher. Frauen waren mit einem Altersdurchschnitt von 60,5 Jahren geringfügig älter als die Männer mit 58,2 Jahren. Micali et al. gaben für *PV*-Patienten ein Durchschnittsalter von 56 Jahren an [1998a], Krain von 64,5 Jahren [1974]. Andere Studien berichten über niedrigere Durchschnittsalter ihrer *PV*-Patienten [Hietanen et al, 1982; Wilson et al., 1993]. Vergleicht man die bisher publizierten Studien, dann fällt in erster Linie das deutlich geringere Durchschnittsalter von Patienten aus vorderasiatischen Ländern auf, bei denen Pemphiguserkrankungen mit durchschnittlich 34 [Hafeez, 1998], 36 [Alsaleh et al., 1999] und 39,5 [Kumar et al., 1995] Jahren begannen.

Unsere demographischen Ergebnisse hinsichtlich des *PF* bestätigen die Beobachtung anderer Autoren, dass die Erkrankung in Mitteleuropa und Nordamerika überwiegend in der vierten bis sechsten Lebensdekade auftritt [Korman, 1996]. 70,5% unserer Patienten befanden sich in dieser Altersklasse. Sowohl Wilson et al. [1994] als auch Krain [1974] ermittelten in ihren Untersuchungskollektiven einen niedrigeren Altersdurchschnitt für *PF*-Patienten. Bezüglich des *PV* konnten wir diese Beobachtungen nicht bestätigen, da nur 29% unserer *PV*-Patienten in diese Alterskategorie fielen.

Der Pemphigus ist eine seltene intraepidermal blasenbildende Autoimmundermatose. Die in der Literatur angegebene Inzidenz schwankt zwischen einem und fünf Fällen bezogen auf eine Million Einwohner pro Jahr [Korman, 1996]. Hietanen et al. ermittelten für Pemphiguserkrankungen in Finnland eine Inzidenz von 0,76 [1982], Lynch et al. eine Inzidenz von 5 Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr für den Süden Arizonas [1976]. Wir berechneten die Inzidenz spezifisch für *PV* (0,9 [0,02;5,4]) und *PF* (0,6 [0,002;4,9]). Bastuji-Garin et al. fanden für Frankreich eine höhere Inzidenz für *PV* mit 1,3 (95% CI 1.0 bis 1.6) sowie eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Inzidenz für *PF* mit 0,5 (95% CI 0.3 bis 0.7) Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr [1995]. Sowohl für *PV* als auch *PF* stellten wir eine erhöhte Gesamtinzidenz beim weiblichen Geschlecht fest. Bastuji-Garin et al. ermittelten hinsichtlich *PV* eine höhere Inzidenz bei Frauen, bezüglich *PF* eine höhere Inzidenz bei Männern [1995]. Derzeit liegen keine weiteren vergleichbaren Studien vor, die die geschlechtsspezifischen Inzidenzen für den *PV* und *PF* berechneten.

Unsere *CP*-Patienten waren durchschnittlich 67,5 Jahre alt. Frauen erkrankten mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren früher als Männer mit 69,7 Jahren. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Ahmed et al. fanden ein Durchschnittsalter von 62 Jahren [1991], Hardy et al. eines von 58 Jahren [1971]. Die *CP*-Patienten von Bernard et al. waren im Mittel 73,1 Jahre alt [1995]. 66,7% unserer Patienten befanden sich zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Entsprechend den Angaben der Literatur erkrankten überwiegend Menschen in dieser Altersklasse am vernarbenden Pemphigoid [Axt et al., 1995].

Eine relativ hohe Inzidenz ergaben unsere Berechnungen für das *CP*. Mit 0,8 (0,009;5,2) neu diagnostizierten Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr trat diese Autoimmundermatose in Unterfranken häufiger auf als *PF*. Bernard et al. nehmen für das *CP* in Frankreich eine Inzidenz von ca. 70 neuen Fällen pro Jahr an [1995], d.h. eine Inzidenz von 0,000001 neu diagnostizierten Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr. Auch andere Studien berichten über das gehäufte Auftreten des *CP* bei Frauen. Ahmed et al. fanden ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:2,27 [1991].

Bei den *DHD*-Patienten begann die Erkrankung verglichen mit den übrigen in dieser Arbeit untersuchten Autoimmundermatosen früher. Das Durchschnittsalter betrug 38,3 Jahre. Der Altersdurchschnitt der Frauen bei Erkrankungsbeginn lag bei 47,5 Jahren, der der Männer bei 36,4 Jahren. Auffallend an unseren Resultaten ist der erhebliche Unterschied im Erkrankungsalter der beiden Geschlechter. In der Literatur finden sich keine Berichte über ähnliche Beobachtungen. Da sich in unserem Patientenkollektiv jedoch nur zwei Frauen befanden, sollte diese Altersdifferenz nicht überbewertet werden. 50% der Patienten fielen in die Altersklasse zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Fry berichtet, dass sich die Mehrheit der Patienten bei Erkrankungsbeginn zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr befindet [1990]. Er fand ein Durchschnittsalter seiner Patienten von 34 Jahren [Fry, 1990]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Smith et al.: Das Durchschnittsalter lag bei Frauen bei 36,2 Jahre, bei Männern bei 40,1 Jahre [1992]. Egan et al. fanden ein Durchschnittsalter von 41,8 Jahren bei ihren Patienten [1997]. Reunala und Lokki ermittelten ein Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn von 33 Jahren bei Männern sowie von 30,6 Jahren bei Frauen [1978]. Mit 53,1 und 45,6 Jahren waren die Patienten im Kollektiv von Christensen et al. älter [1986].

Die Inzidenz für *DHD* war mit 0,3 (0,000003;4,3) neu diagnostizierten Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr verhältnismäßig niedrig. Höhere Inzidenzen wurden für die schottische Stadt Edinburgh und Finnland angegeben [Reunala et al., 1978; Fry, 1990]. Smith et al. ermittelten für Utah eine Inzidenz von 9,8 Fällen [1992], Christensen et al. eine Inzidenz von 10,5-11,3 pro eine Million Einwohner pro Jahr für Schweden [1986]. Eine weitere schwedische Studie fand ebenfalls eine Inzidenz von 11,2 Fällen pro eine Million Einwohner pro

Jahr [Moi, 1984]. In unserem Untersuchungskollektiv erkrankten im Beobachtungszeitraum ausschließlich Männer. Die deutlich höhere Inzidenz der DHD in Schottland und Skandinavien verglichen mit unseren Ergebnissen hängt möglicherweise mit dem Vorliegen eines anderen immungenetischen Hintergrunds zusammen.

Das Durchschnittsalter unserer *LAD*-Patienten betrug 69,3 Jahre. Frauen waren bei Erkrankungsbeginn wesentlich älter als Männer. Mobacken et al. fanden ein Durchschnittsalter von 46 Jahren [1983], Bhogal et al. eines von 52 Jahren bei Erkrankungsbeginn [1987]. Eine andere Studie errechnete ein Durchschnittsalter von 61,8 Jahren [Bernard et al., 1995]. 75% unserer Patienten befanden sich jenseits des 70. Lebensjahres, was mit Angaben in der Literatur im Einklang steht, in denen über ein gehäuftes Auftreten jenseits des 60. Lebensjahres berichtet wird.

Das Mädchen mit der juvenilen Form der *LAD* war 2 $\frac{1}{2}$ Jahre alt. Andere Studien errechneten für die juvenile *LAD* Durchschnittsalter von 5,1 [Kulthanan et al., 1999] und acht [Ang et al., 1999] Jahren.

Für die *LAD* berechneten wir eine Inzidenz von 0,3 (0,000003;4,3) neu diagnostizierten Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr. Die Inzidenz für Männer (0,4 [(0,00007;4,5)] war mehr als doppelt so hoch wie für Frauen (0,2 [0,00000006;4,1]). Wojnarowska berichtet über eine Inzidenz von 4/1000000/Jahr für Südengland [1990], d.h. die Inzidenz der *LAD* in dieser Region scheint mehr als zehnmal so hoch zu sein wie in Unterfranken.

Die *PG*-Patientinnen waren durchschnittlich 30 Jahre alt. Grundsätzlich können alle Frauen im gebärfähigen Alter erkranken [Shornick, 1993]. Bernard et al. fanden ein Durchschnittsalter von 26,7 Jahren bei seinen *PG*-Patientinnen [1995].

Für das *PG* berechneten wir eine Gesamtinzidenz von 2,2 (0,3;7,5). Bernard et al. fand eine deutlich niedrigere Inzidenz des *PG* mit 0,4 [1995]. Zusätzlich ermittelten wir die Inzidenz des *PG* bezogen auf 1000 Lebendgeburten pro Jahr. Diese war mit 0,02 ($4,5 * 10^{-81}$;3,7) sehr niedrig.

Unser *EBA*-Patient war 24 Jahre alt. In einer Studie mit 24 Patienten ermittelten Chan et al. einen Altersdurchschnitt von 53 Jahren [1996]. Palestine et al. fanden ein Durchschnittsalter von 36 Jahren in ihrem Untersuchungskollektiv [1981]. Eine französische Studie ermittelte ein Durchschnittsalter von 34 Jahren für ihre *EBA*-Patienten [Bernard et al., 1995].

Für *EBA* wie auch 200 kD-Pemphigoid ergab sich in unserer Studie eine Inzidenz von 0,09 ($9,54 * 10^{-19}$;3,9) neu diagnostizierten Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr. Diese beiden Autoimmundermatosen betrafen ausschließlich Männer. Bernard et al. ermittelten für die

EBA in Frankreich eine Inzidenz zwischen 0,17 und 0,26 Fälle pro eine Million Einwohner pro Jahr [1995].

Der Patient mit *200 kD-Pemphigoid* war 52 Jahre alt. Nur wenige Fälle dieser Erkrankung wurden bisher beschrieben. Der Patient von Mascaro et al. war 81 Jahre alt [2000].

Das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männer betrug beim *PV* 1,6:1, beim *PF* 1,8:1. Während Kyriakis et al. für *PV* dasselbe Verhältnis angeben [1998], fanden Micali et al. für Ostsizilien ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 2,2:1 [1998a]. Dies bestätigt Beobachtungen anderer Autoren, die ein erhöhtes Auftreten von *PV* bei Frauen in Mittelmeerklimaten bzw. in mittelamerikanischen Klimaten berichteten [Micali et al., 1998a; Kyriakis et al., 1989; Pisanti et al., 1974]. Auch in Kuwait waren Frauen doppelt so häufig von Pemphiguserkrankungen betroffen [Alsaleh et al., 1999]. Beutner et al. fanden ein geringfügig höheres Vorkommen von *PV* bei Frauen [1976], Krain [1974] und Ryan [1971] ein geringfügig höheres Vorkommen bei Männern.

Hinsichtlich des *PF* waren in der Studie von Krain häufiger Frauen betroffen [1974], während Combes et al. [1950] ein gehäuftes Auftreten von *PF* bei Männern fanden. Wilson et al. beobachteten für Pemphiguserkrankungen insgesamt wie auch für die beiden großen Varianten *PV* und *PF* ein gleichhäufiges Vorkommen bei Männern und Frauen [1994].

Anhand der bisher durchgeführten epidemiologischen Studien lässt sich bezüglich des Pemphigus ein häufigeres Auftreten bei Frauen feststellen. Unsere Ergebnisse bestätigen diese feminine Dominanz.

Deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts fand sich in unserer Studie bei den *CP*-Patienten. Frauen waren viermal häufiger betroffen als Männer. Auch andere Autoren berichten über ein gehäuftes Vorkommen von *CP* bei Frauen, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern etwa bei 2:1 liegt [Ahmed et al., 1991; Hardy et al., 1971].

Im Gegensatz zu den anderen Autoimmundermatosen zeigte sich bei der *DHD* eine eindeutige Prävalenz des männlichen Geschlechts. Männer waren hierbei fünfmal häufiger von dieser Erkrankung betroffen als Frauen. Zwar fanden auch andere Studien ein erhöhtes Auftreten der *DHD* bei Männern, jedoch in weitaus weniger deutlicher Ausprägung [Fry, 1990; Reunala et al., 1978; Moi, 1984]. Smith et al. ermittelten ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 1:1,44 [1992]. Christensen et al. beobachteten für Kristianstad ein doppelt so hohes Vorkommen der *DHD* bei Männern, für Malmö ein erhöhtes Auftreten bei Frauen [1986].

Hinsichtlich der *LAD* konnten wir anhand unseres Patientengutes keine Geschlechtsprävalenz feststellen. Wojnarowska berichtet, dass einige Studien ein geringfügig höheres Auftreten bei Frauen fanden, dass andere Studien dies wiederum aber nicht bestätigen konnten [1990]. Bezüglich der juvenilen *LAD* wird über eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts berichtet [Aboobaker et al., 1991; Ang et al., 1999]. In dem einzigen Fall einer juvenilen *LAD* in unserem Untersuchungskollektiv war ein Mädchen betroffen.

PG trat entsprechend seiner Definition als Erkrankung von Frauen in gebärfähigem Alter nur bei Frauen auf [Holmes et al., 1990].

Im Beobachtungszeitraum von 1989 bis 1998 sahen wir lediglich einen Patienten mit *EBA*. Es handelte sich um einen Mann. Chan et al. ermittelten ein Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von 1,4:1 [1996]. Palestine et al. fanden eine deutliche Prävalenz beim weiblichen Geschlecht [1981]. Andere Autoren fanden keine Bevorzugung eines Geschlechts [Gammon et al., 1993].

In unserem Patientengut befand sich lediglich ein Patient mit einem *200 kD-Pemphigoid*. Daher sind keine Aussagen zu einer eventuell vorhandenen Geschlechtsprävalenz möglich. Mascaro et al. berichten ebenfalls über einen Patienten mit *200 kD-Pemphigoid* [2000]. Auch in diesem Fall war ein Mann von der Erkrankung betroffen.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen bei *DHD*, *LAD*, *EBA* und *200 kD-Pemphigoid* konnten bezüglich der geschlechtsspezifischen Inzidenz keine repräsentativen Ergebnisse gewonnen werden. In der Literatur sind keine Studien erwähnt, die Beobachtungen zur geschlechtsspezifischen Inzidenz o.g. Dermatosen machten, weshalb wir keinen Vergleich zu unseren Ergebnissen haben.

5.2 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch manifestiert sich der *PV* in bis zu zwei Drittel der Fälle zuerst an der Mundschleimhaut [Meurer et al., 1977]. 90,3% unserer *PV*-Patienten zeigten Mundschleimhautbeteiligung, 64,5% wiesen Hautbeteiligung auf. Unsere Beobachtungen hinsichtlich der Häufigkeit von Haut- und Mundschleimhautbeteiligung stimmen mit denen anderer Studien überein [Wilson et al., 1994; Ryan, 1971; Rosenberg et al., 1976; Naldi et al., 1993]. Einige Autoren berichten über Ösophagusbeteiligung [Gomi et al., 1999; Revuz, 2000] sowie Paronychie bei ihren

Patienten [Engineer et al., 2000]. Bei 6,5% unserer PV-Patienten fanden wir Paronychie. Zu Beginn ihrer Erfassung zeigten 80,6% unserer Patienten Erosionen, 58,1% Blasen.

Bei unseren *PF*-Patienten manifestierten sich die Hautveränderungen bei 76,5% in Form von Erosionen, bei 64,7% in Form von Krusten, bei 47,1% in Form von Schuppen und bei 58,8% in Form von Blasen. In allen Fällen lag Hautbeteiligung vor. Schleimhautbeteiligung tritt beim *PF* nicht auf.

66,7% unserer *CP*-Patienten zeigten Blasen, 66,7% Erosionen und 13,3% Krusten. Zusätzlich traten Ulzera, Erytheme, Papeln und Exkorationen in Erscheinung. Mit 86,7% zeigte ein Großteil unserer Patienten Hautbeteiligung, was im Vergleich zu bisher erschienenen Arbeiten sehr hoch ist. 15 Patienten wiesen Schleimhautbeteiligung auf. Die Mundschleimhaut war am häufigsten betroffen. Etwa 85% der *CP*-Patienten zeigen Mundschleimhautbeteiligung [Ahmed et al., 1991]. In 46,7% der Fälle war bei unseren Patienten die Genitalschleimhaut betroffen, in 53,3% die Konjunktiven. In der Literatur wird bei etwa 20% der *CP*-Patienten über Befall der Genitalschleimhaut berichtet, bei 65% über Beteiligung der Konjunktiven [Ahmed et al., 1991]. Hardy et al. fanden bei 62 von 81 Patienten Befall der Konjunktiven [1971]. In der Regel liegt beim *CP* bevorzugt Schleimhautbefall vor [Egan CA et al., 2000, Fleming et al., 2000], Hautbeteiligung ist lediglich in 10-30% der Fälle vorhanden [Ahmed et al., 1991, Axt et al., 1995]. Bei einem Patienten (6,7%) fanden wir Beteiligung des Capillitium, was selten der Fall ist [Ball et al., 1998].

Bei der *DHD* manifestierten sich die Hautveränderungen bei 66,7% der Patienten in Form von Bläschen, bei 33,3% in Form von Schuppen. Weitere klinische Erscheinungsformen waren Erosionen, Krusten, Exkorationen, Erytheme, Papeln und Makulae. Unsere Ergebnisse bestätigen die große morphologische Variationsbreite, mit der die Hautläsionen bei *DHD* auftreten können [Jablonska et al., 1976; Honeyman et al., 1979, Fry et al., 1974]. Alle Patienten zeigten Hautbeteiligung, bei 16,7% der Patienten war die Genitalschleimhaut betroffen. Schleimhautbeteiligung wurde auch von anderen Autoren als seltene Manifestationsform der *DHD* berichtet [Fry, 1990, Christensen et al., 1986]. Lahteenoja et al. fanden allerdings in vielen Fällen Beteiligung der Mundschleimhaut [1998]. Auch über Beteiligung des Larynx wird berichtet [McFadden et al., 1990; Greenberg, 1989]. Charakteristisch ist weniger die Morphologie der Läsionen, sondern vielmehr ihre symmetrische Anordnung. Ob bei unseren Patienten die Hautveränderungen symmetrisch angeordnet waren, konnte retrospektiv aufgrund fehlender Dokumentation nicht festgestellt werden.

75% unserer *LAD*-Patienten wiesen Blasen auf, 50% Erosionen. Zudem waren Erytheme, Schuppen, Papeln und Exkoriationen vorhanden. Anuläre oder polyzyklisch begrenzte Hautveränderungen, die charakteristisch für *LAD* sind, waren bei stationärer Aufnahme der Patienten nicht nachweisbar [Wojnarowska, 1990]. Alle Patienten zeigten Hautbeteiligung, bei 25% der Patienten war die Mundschleimhaut betroffen, bei 25% die Genitalschleimhaut. Moberg et al. fanden bei zwei von zehn Patienten Mundschleimhautbeteiligung [1983]. Chan et al. berichten über einen Patienten, bei dem sich die *LAD* zunächst ausschließlich mit Veränderungen an der Mundschleimhaut manifestierte, Hautveränderungen traten erst nach Jahren auf [1990]. Kelly et al. fanden bei allen ihrer zehn untersuchten Patienten Mundschleimhautbeteiligung, bei sechs Beteiligung der Konjunktiven [1988]. In unserem Fall der juvenilen *LAD* fanden sich rosettenartig angeordnete Blasen v.a. im Gesicht und an den Extremitäten des Mädchens. Auch Aboobaker et al. berichten über das Auftreten von Blasen im Gesichtsbereich [1991] ebenso wie Kulthanan et al., die perioralen Befall in ihrer Studie als häufig beschreiben [1999].

Alle *PG*-Patientinnen zeigten klinisch Blasen. Krusten, Ulzera, Papeln, Urtikae und Makulae stellten weitere Manifestationsformen dar. Andere Studien berichten ebenfalls über die Polymorphie, mit der die Hautveränderungen beim *PG* auftreten können [Hertz et al., 1976]. Alle Patientinnen wiesen Hautbeteiligung auf, eine Patientin Mundschleimhautbeteiligung. Beim *PG* können Mund- und Genitalschleimhaut betroffen sein, was jedoch selten der Fall ist [Holmes et al., 1990]. Aufgrund des ausgeprägten Mundschleimhautbefalls stellt diese Patientin einen atypischen Fall von *PG* dar. Shornick et al. fanden lediglich bei fünf von 28 Patientinnen Schleimhautbeteiligung, wobei Mundschleimhaut, Konjunktiven, Vagina und Anus betroffen waren [1983a].

Der *EBA*-Patient zeigte klinisch Blasen, Erosionen, Krusten und Erytheme mit multiplen Milien. Charakteristische Läsionen der *EBA* umfassen Blasen, Erosionen, Narben, Milien, generalisierte Erytheme und urtikarielle Plaques [Chan et al., 1996]. Blasen, Milien, Narben und Nageldystrophie fanden Roenigk et al. bei allen drei von ihnen beschriebenen *EBA*-Patienten [1971]. Onycholyse und -dystrophie fanden sich an den Nägeln unseres Patienten. Die zuvor in der Literatur erwähnten Fälle zeigten als charakteristische Manifestationen Blasen, meist auch Narben und Milien [Roeningk et al., 1971]. Bezüglich Schleimhautbefall wies unser Patient nur Beteiligung der Mundschleimhaut auf. Berichte über Befall der Mundschleimhaut [Nilsen et al., 1978], des Ösophagus [Stewart et al., 1991; Miyagawa et al., 1992; Taniuchi et al., 1997], der Bronchialschleimhaut [Clement et al., 1993], der Vulva [Marren et al., 1993] und der Augen [Lang et al., 1987; Zierhut et al., 1989; Camara et al.,

1999; Bauer et al., 1999] sind vorhanden. Diagnostisch kennzeichnend ist das Auftreten von Läsionen an beanspruchten Körperstellen [Chan et al., 1996; Roenigk et al., 1971]. Lee et al. berichten über einen Fall von lokalisiert aufgetretener EBA, bei dem sich Blasen ausschließlich im Gesichtsbereich manifestierten [1992]. Klinisch kann das Erscheinungsbild der EBA der dystrophischen Epidermolysis bullosa oder dem CP [Jonkmann et al., 2000; Kurzhals et al., 1991] ähneln [Richter et al., 1979]. EBA kann ebenso klinisch das BP imitieren [Zhu et al., 1990].

Blasen und Exkoriationen prägten das klinische Bild des Patienten mit *200 kD-Pemphigoid*. Das 200 kD-Pemphigoid wird als Erkrankung beschrieben, deren Klinik der der LAD oder des BP ähnelt [Mascaro et al., 2000; Kawahara et al., 1998].

5.3 Malignome und Begleiterkrankungen

Zwei unserer PV-Patienten hatten ein Malignom. In einem Fall handelte es sich um einen bei Erkrankungsbeginn 67 Jahre alten, männlichen Patienten mit einem 1990 diagnostizierten Kehlkopfkarcinom. 1997 entwickelte der Patient einen PV der Mundschleimhaut. In dem zweiten Fall handelte es sich um einen 71 Jahre alten, männlichen Patienten, bei dem 1995 ein PV mit Haut-, Mundschleimhaut- und Konjunktivenbeteiligung auftrat. Der Patient hatte 1996 ein Rezidiv eines bereits 1994 aufgetretenen Rektumkarzinoms. Andere Autoren berichten ebenfalls über das gemeinsame Auftreten von PV mit Neoplasien [Lever, 1979; Rosenberg et al., 1976]. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Daten aus dem Krebsregister des Saarlands, dann tritt in unserem Patientenkollektiv das Kehlkopfkarcinom deutlich häufiger (358,4 Fälle/100000 Einwohner/Jahr), Darmkrebs dagegen wesentlich seltener (358,4 Fälle/100000 Einwohner/Jahr) auf als in der Normalbevölkerung (Kehlkopfkarcinom: 197,1 Fälle/100000 Einwohner/Jahr; Darmkarzinome: 4396,9 Fälle/100000 Einwohner/Jahr). Aufgrund unseres kleinen Patientenkollektivs sind diese Daten jedoch nur begrenzt aussagekräftig. Über mögliche Koinzidenz von Pemphigus und diversen Autoimmunerkrankungen wird ebenso berichtet [Sams et al., 1982; Lever, 1979]. Bei unseren Patienten konnten wir keine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen feststellen. Takizawa et al. berichten über das gleichzeitige Auftreten eines PV und einer pseudomembranösen Colitis [1996]. Andere Autoren beschreiben das Vorkommen von M. Basedow [Bartalena et al., 1997], systemischem Lupus erythematodes [Kuchabal et al., 1998; Chan, 1999], Silikose [Haustein, 2000] und autoimmunhämolytischer Anämie mit PV-Erkrankungen.

Einer der *PF*-Patienten hatte ein Karzinom. Der bei Erkrankungsbeginn 76-jährige Mann entwickelte 1989 einen PF. 1990 wurde ein hochdifferenziertes Adenokarzinom der Lunge diagnostiziert. Wie schon beim PV liegt auch beim PF verglichen mit dem saarländischen Krebsregister keine erhöhte Malignomrate bei unseren Patienten vor.

Auffallend schien das mit 18% relativ häufige Vorkommen von rheumatoider Arthritis. Auffallend war weiterhin, dass ausschließlich Frauen betroffen waren. Pemphigusfälle in Assoziation mit rheumatoider Arthritis wurden bereits beschrieben [Becker et al., 1993]. Über ein gemeinsames Auftreten von PF mit Myasthenia gravis [Kim et al., 1995], IgA-Nephropathie und Psoriasis vulgaris [Perez et al., 1995], Psoriasis [Tomasini et al., 1998; Panzarella et al., 1996; Morita et al., 1999] und Thymomen [Fuxiang et al., 1999; Takeshita et al., 2000] wird berichtet. Pemphiguserkrankungen wurden auch in Assoziation mit monoklonaler IgA-Gammopathie [Miyagawa et al., 1992] sowie dem Karzinoid [Shirahama et al., 1994] beschrieben.

Auch unter den *CP*-Patienten lag kein erhöhtes Vorkommen von malignen Tumoren vor. In der Literatur erwähnt werden Assoziationen mit dem Pankreaskarzinom [Ostlere et al., 1992], Bronchialkarzinom [Gibson et al., 1997] und das Auftreten des CP evtl. als paraneoplastische Erkrankung beim Bronchialkarzinom [Setterfield et al., 1999]. Eine zum Erkrankungszeitpunkt 59-jährige Patientin unseres Kollektivs hatte ein Zervixkarzinom. Die Diagnosestellung des Karzinoms erfolgte 1995, das vernarbende Pemphigoid wurde 1997 diagnostiziert. Verglichen mit der Normalbevölkerung (244,4 Fälle/100000 Einwohner/Jahr [Krebsregister Saarland]) trat das Zervixkarzinom unter unseren CP-Patienten wesentlich häufiger auf (740,7 Fälle/100000 Einwohner/Jahr). Eine 76-jährige Patientin, deren CP 1996 erstmals auftrat, hatte ein Colonkarzinom. Die Rate an Colonkarzinomen in unserem Untersuchungskollektiv lag deutlich unter der Karzinomrate der Normalbevölkerung. Interessante Begleiterkrankungen mit Autoimmunätiologie waren rheumatoide Arthritis und Sjögren-Syndrom.

Bei der *DHD* liegt gleichzeitig eine glutensensitive Enteropathie vor, die nur in sehr seltenen Fällen Symptome bereitet [Fry, 1990]. Wir fanden bei 25% unserer Patienten eine klinisch manifeste Zöliakie. Ansonsten traten keine auffälligen Erkrankungen auf. Über zahlreiche Assoziationen mit der DHD wird berichtet: Vitiligo [Amato et al., 2000; Reunala et al., 1997], Lichen planopilaris [Isaac et al., 1995], Psoriasis [Aloi et al., 1985], Zöliakie [Kaufmann et al., 1998; Malmusi et al., 1994], Colitis ulcerosa [Lambert et al., 1991; Malmusi et al., 1994], Sarkoidose [Reunala et al., 1997], Lupus erythematodes [Reunala et al., 1997], Sjögren-Syndrom [Reunala et al., 1997; Kaufmann et al., 1998], M. Addison [Reunala et al., 1987], Schilddrüsenerkrankungen [Reunala et al., 1997; Foster, 1985; Cunningham et al., 1985;

Weetmann et al., 1988; Zettinig et al., 2000], Myasthenia gravis [McFadden et al., 1989a], Poly-/Derma-tomyositis [Kalovidouris et al., 1989], AIDS-related complex [Mitsuhashi et al., 1988], rezidivierende Polychondritis [Laurent et al., 1988], Arthritis [Kaufmann et al., 1998], Diabetes mellitus [Reunala et al., 1997; Reijonen et al., 1991], primär sklerosierende Cholangitis [Lewis et al., 1993], primär biliäre Zirrhose [Gabrielsen et al., 1985], Glomerulonephritis [Heironimus et al., 1986], rezidivierende Perikarditis [Afrasiabi et al., 1990], asymptomatische Anämie [Denman et al., 1992] und Vit.-B-12-Verminderungen [Kastrupp et al., 1986]. Folgende Malignome werden im Zusammenhang mit der DHD in der Literatur erwähnt: anaplastisches, großzelliges Lymphom [Amo et al., 2000], lymphoplasmozytoides Lymphom [Sen et al., 1988], Non-Hodgkin-Lymphom [Collin et al., 1996; Bose et al., 1994; Sigurgeirsson et al., 1994], M. Hodgkin [Bose et al., 1994] und malignes Somatostatinom [Levi et al., 1988]. Diese Assoziationen fanden sich bei unseren Patienten nicht.

Bei unseren *LAD*-Patienten lagen keine Begleiterkrankungen vor. Bezüglich der *LAD* wird über das gemeinsame Auftreten mit folgenden Tumoren berichtet: M. Hodgkin [Jacyk et al., 1990; Barnadas et al., 1988], Non-Hodgkin-Lymphom [Jouan et al., 1992], CLL [McEvoy et al., 1990], ALL [Kano et al., 1999], Plasmozytom [McEvoy et al., 1990], Schilddrüsenkarzinom [Lacour et al., 1992], Ösophaguskarzinom [Green et al., 1987], Blasenkarzinom [Rodeñas et al., 1997; Sekula et al., 1986] und Colonkarzinom [Porter et al., 1999]. Auch über andere mit der *LAD* assoziierte Erkrankungen liegen Studien vor: Colitis ulcerosa [Chi et al., 1999; De Simone et al., 1998; Porter et al., 1999; Paige et al., 1997], M. Crohn [Barberis et al., 1988], rheumatoide Arthritis [Hayakawa et al., 1992], schwere Arthralgien [Hepburn et al., 1991; Williams, 1989; Leigh et al., 1988], Lungentuberkulose [Pujol et al., 1988], chronisch aktive Hepatitis [Oranje et al., 1985], systemischen Lupus erythematodes [Thaipissuttikol et al., 1983], membranöse Glomerulonephropathie [Egan CL et al., 2000], chronische Niereninsuffizienz [Khan et al., 1999], Psoriasis und Hepatitis C Infektion [Takagi et al., 2000], Sarkoidose [Porter et al., 1999], Enzephalomyelitis disseminata [Abreu et al., 1994], IgA-mesangiale Nephropathie und autoimmunhämolytische Anämie [Pena-Penabad et al., 1995], autoimmunne Schilddrüsenerkrankung [Porter et al., 1999], Dermatomyositis [Barrows-Wade et al., 1992] und Thrombozytenabnormalitäten [Condon et al., 1994].

Eine unserer *PG*-Patientinnen litt an Colitis ulcerosa. Holmes et al. erwähnen ebenfalls das gleichzeitige Auftreten des *PG* mit der Colitis ulcerosa [1980]. Über ein gemeinsames Auftreten von *PG* mit M. Crohn wird als seltenes Ereignis berichtet [Shornick, 1993]. Wir konnten keine Koinzidenz des *PG* mit Schilddrüsenerkrankungen – was in der Literatur als

häufige Beobachtung angegeben wird – feststellen [Shornick, 1993; Holmes et al., 1990]. Lowe et al. berichten über eine Assoziation des PG mit dem HELLP-Syndrom [1996].

Unser *EBA*-Patient litt an einem M. Crohn. 1992 erfolgte die Diagnosestellung des M. Crohn, 1993 wurde die Diagnose der *EBA* gestellt. Auch Palestine et al. berichten über einen *EBA*-Patienten mit M. Crohn [1981]. Bei ihren zwölf Patienten fanden sie in sechs Fällen gastrointestinale Begleiterkrankungen [Palestine et al., 1981]. Mehrere Autoren berichten über eine Assoziation des M. Crohn mit der *EBA* [Pegum et al., 1973; Livden et al., 1978; Cheesbrough, 1978; Labeille et al., 1988; Roenigk et al., 1971]. Darüber hinaus existieren Spekulationen über eine Korrelation der *EBA*-Krankheitsaktivität mit der Aktivität des M. Crohn [Roeningk et al., 1971; Palestine et al., 1981]. Ob bei unserem *EBA*-Patienten eine derartige Korrelation bestand, kann retrospektiv nicht festgestellt werden. Ein gewisser zeitlicher Zusammenhang bezüglich des Auftretens der beiden Erkrankungen ist vorhanden. Weitere mit der *EBA* assoziierte Erkrankungen umfassen Colitis ulcerosa [Hughes et al., 1988], Zystitis [Lee, 1988], systemischen Lupus erythematodes [Boh et al., 1990; McHenry et al., 1993], Amyloidose [Trump et al., 1980; Kanoh et al., 1978], Lungentuberkulose [Rogers et al., 1983], Psoriasis [Endo et al., 1997], Aplasia cutis congenita [Ozek et al., 1999], Polychondritis [Papa et al., 2000], chronische Hepatitis C und Kryoglobulinämie [Thiery et al., 1998], autoimmune Thrombozytopenie [Taniuchi et al., 1997] und Hypothyreose [Le Brun et al., 2000; Taniuchi et al., 1997]. Maligne Erkrankungen lagen bei unserem *EBA*-Patienten nicht vor. In der Literatur erwähnt wird das gemeinsame Vorkommen der *EBA* mit Plasmozytom [Kanoh et al., 1978; Soria et al., 1990; Patrizi et al., 1988], CLL [Shaw et al., 1985], Lymphom [Baler, 1987], benignem Schwannom [Modiano et al., 1996], Zervixkarzinom [Etienne et al., 1998], B-Zell-Neoplasie [Aractingi et al., 1999] und Lungenkarzinom [Klein et al., 1991].

Der Patient mit *200 kD-Pemphigoid* hatte einen Diabetes mellitus, eine Leberzirrhose und eine terminale Niereninsuffizienz. Über Begleiterkrankungen bei den anderen publizierten Fällen von *200 kD-Pemphigoid* sind keine Daten verfügbar.

5.4 Laborparameter

5.4.1 Gesamt-IgE-Serumspiegel

Bei 44,4% der PV-Patienten und 22,2% der PF-Patienten fanden wir einen erhöhten IgE-Serumspiegel. Im Vergleich zum bullösen Pemphigoid, einer subepidermal blasenbildenden Autoimmundermatose, bei der bei dem Großteil der Patienten erhöhte IgE-Serumspiegel festgestellt wurden [Kippes et al., 1999], erscheint die Anzahl der Pemphiguspatienten mit erhöhtem IgE-Spiegel gering. Bruns et al. berichten über erhöhte IgE-Spiegel bei Patienten mit endemischen PF [1978]. Die Bedeutung des mitunter erhöhten Gesamt-IgE-Serumspiegels für die Pathogenese des Pemphigus ist bislang noch unklar.

Bei unseren CP-Patienten zeigten 33,3% einen IgE-Serumspiegel über 100 U/ml. Vergleichbare Studien liegen momentan nicht vor.

Bei den DHD-Patienten wurde nur in 25% der Fälle der IgE-Spiegel bestimmt, jedoch war dieser bei allen Patienten erhöht. Ob der IgE-Serumspiegel bei der DHD generell erhöht ist oder ob unsere Daten nur einen zufälligen Befund darstellen, ist aufgrund der geringen Zahlen und fehlender Vergleichsmöglichkeiten nicht festzustellen.

Im Fall des 200 kD-Pemphigoidpatienten wurde ein erhöhter IgE-Serumspiegel festgestellt. Derzeit liegen keine Angaben anderer Autoren bezüglich des IgE-Serumspiegels bei Patienten mit 200 kD-Pemphigoid vor.

Bei Patienten mit LAD und PG, bei denen die IgE-Konzentration im Serum ermittelt wurde, lagen die Werte im Normbereich.

5.4.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Bei dem Großteil unserer Patienten war die BKS als unspezifischer Entzündungsparameter erhöht.

So fanden wir bei 85,2% der PV-, 80% der PF-, 92,9% der CP- sowie 40% der DHD- und LAD-Patienten erhöhte BKS-Werte. Bei den drei Patientinnen mit PG, bei denen die BKS ermittelt wurde, war sie erhöht. Auch der EBA- und 200 kD-Pemphigoidpatient zeigten eine beschleunigte BKS.

5.4.3 Blutglucosekonzentration

Von den Patienten mit Pemphigus, CP und DHD zeigte jeweils etwa ein Drittel erhöhte Blutzuckernüchternwerte. Die Werte wichen allerdings häufig nur geringfügig vom Normbereich

ab. Zudem finden sich auch in der Normalbevölkerung bei vielen Menschen erhöhte Blutzuckernüchternwerte. Bei 50% der LAD-Patienten war die Blutzuckerkonzentration erhöht. Die Glucosekonzentration der Patienten mit PG, EBA und 200 kD-Pemphigoid lagen im Normbereich.

5.5 Histopathologie

Anhand des histologischen Befundes ist häufig eine Differenzierung zwischen PV und PF möglich [Jordon et al., 1985]. In 58,6% der Fälle war bei unseren PV-Patienten histologisch die typische suprabasale Blasenbildung nachweisbar, bei 24,1% fand die Blasenbildung in höher gelegenen Abschnitten der Epidermis statt. Meurer et al. fanden bei acht ihrer zehn Patienten mit PV der Mundschleimhaut histologisch suprabasale Spaltbildung [1977]. 76,5% der PF-Patienten wiesen subcorneale Blasenbildung auf. Für die histopathologische Unterscheidung von PV und PF ist die Entnahme einer frischen Blase von Bedeutung. Wird die Blase nicht im ganz frischen Stadium biopsiert, kann sie beim PV, durch Regeneration der Epidermis, auch in mittleren oder höheren Epidermisschichten liegen. Bei den PV-Patienten, bei denen die Spaltbildung in höher gelegenen Epidermisschichten statt fand, war offensichtlich keine ganz frische Blase entnommen worden. Hinsichtlich des PF ist von Bedeutung, dass für die histologische Sicherung eine intakte Blase biopsiert wird, die die umgebende gesunde Haut mit einschließt, so dass sich die Blasendecke bei der Weiterverarbeitung der Biopsie nicht ablöst. Dies gelang uns bei der Mehrzahl der Patienten.

Bei zwei unserer PG-Patienten war subepidermale Blasenbildung nachweisbar. Shornick et al. fand lediglich bei zehn von 28 Patienten Blasenbildung [1983a]. Bei drei ihrer Patienten zeigte sich subepidermale, bei fünf intraepidermale und bei zwei sowohl intra- als auch subepidermale Blasenbildung [Shornick et al., 1983a]. In zwei Fällen fanden wir ein perivaskuläres Infiltrat im oberen Korium, bei einer Patientin akantothisch verbreitetes Epithel mit Spongiose. Intraepidermale Spongiose wurde auch in anderen Studien als histologische Veränderung gefunden [Holmes et al., 1990; Schaumburg-Lever et al., 1973].

5.6 Direkte Immunfluoreszenz

Das entscheidende Kriterium für die Diagnosestellung des *Pemphigus* ist die direkte IF. Beutner et al. wiesen an der Zelloberfläche der Keratinozyten von PV-Patienten IgG-Abla-

gerungen nach [1976]. Mehr als 90% der Pemphiguspatienten besitzen unabhängig vom Pemphigussubtyp IgG-Ablagerungen an der Zelloberfläche, bis zu 50% C3- und bis zu 30% IgM- oder IgA-Ablagerungen [Korman, 1996; Müller et al., 1990]. Judd und Lever fanden bei 92% ihrer Pemphiguspatienten Immunglobulinablagerungen [1979]. Hinsichtlich der direkten IF fanden wir bei 88,9% unserer PV-Patienten interzelluläre IgG-Ablagerungen, bei 77,8% interzelluläre C3- und bei 77,8% sowohl IgG- als auch C3-Ablagerungen. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen anderer Studien überein [Kumar et al., 1995]. Von den PF-Patienten wiesen 93,8% interzelluläre IgG-Ablagerungen, 75% C3- und 75% zugleich IgG- und C3-Ablagerungen auf. Bei den Pemphiguspatienten, bei denen die direkte IF zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei uns negativ war, ergaben sich positive Ergebnisse zuvor oder im späteren Verlauf. Es handelt sich hierbei vermutlich um falsch negative Ergebnisse, die möglicherweise durch Biopsieentnahme aus läsionaler statt periläsionaler Haut zustande kamen. Eine sichere Unterscheidung zwischen PV und PF ist mittels direkter Immunfluoreszenz nicht möglich, obwohl PV-Antikörper bevorzugt in unteren und PF-Antikörper eher in höheren Epidermisschichten binden [Schmidt et al., 2000].

Alle 15 *CP*-Patienten wiesen eine positive direkte IF auf. In der Regel zeigen 80-97% der Patienten eine positive direkte IF [Fine et al., 1984; Rogers et al., 1977]. Bei 93,3% unserer Patienten waren lineare IgG-, bei 86,7% lineare C3-, bei 60% lineare IgA- und bei 33,3% lineare IgM-Ablagerungen nachweisbar. Fine et al. wiesen bei fünf von zehn Patienten IgG-, bei fünf Patienten C3-Ablagerungen nach [1984]. Bei vier dieser Patienten waren zugleich IgG- und C3-Ablagerungen vorhanden. Bei drei Patienten fand er IgA-, bei einem IgM-Ablagerungen [Fine et al., 1984].

Bei 90,9% der elf mittels direkter IF untersuchten *DHD*-Patienten fanden wir granuläre IgA-Ablagerungen, bei 27,3% C3-, bei 9,1% lineare IgG-Ablagerungen und bei 27,3% der Patienten linear Fibrinogen. Nach Chorzelski et al. können die IgA-Ablagerungen in unterschiedlichen Mustern auftreten: mikrogranulär in den dermalen Papillen, fibrillär oder kontinuierlich entlang der Basalmembran [1971]. Moi fand bei 120 von 121 Patienten IgA-Ablagerungen in der direkten Immunfluoreszenz [1984], Katz und Strober fanden bei 51 von 53 Patienten dieses Immunglobulin [1978]. Fry und Seah fanden bei 83% ihrer Patienten IgA-Ablagerungen in unbeteiligter Haut [1974]. Bei 31 der 35 Patienten sahen sie ein fibrilläres Muster, bei den anderen vier Patienten ein kontinuierliches [Fry et al., 1974]. Der Nachweis von IgA in klinisch unbetreffener Haut ist pathognomonisch für DHD [Fry et al., 1974]. Van der Meer wies bei zehn der zwölf von ihm untersuchten DHD-Patienten IgA-Ablagerungen in unbeteiligter Haut nach [1969].

Bei den vier *LAD*-Patienten, bei denen eine direkte IF durchgeführt wurde, konnten lineare IgA-Ablagerungen nachgewiesen werden. In 75% der Fälle zeigten sich C3-, in 50% IgG-Ablagerungen. Kelly et al. fanden bei allen zehn ihrer *LAD*-Patienten IgA-, bei zwei Patienten IgG-Ablagerungen in der direkten Immunfluoreszenz [1988]. Während Mobacken et al. bei ihren *LAD*-Patienten lineare IgA- und C3-Ablagerungen, jedoch keine IgG- und IgM-Ablagerungen fanden [1983], konnten Leonard et al. in ihrem Untersuchungskollektiv neben IgA-Ablagerungen zusätzlich IgG-, IgM-, C3- und Fibrinogenablagerungen finden [1982]. Andere Studien berichten ebenfalls über das Auftreten von weiteren Immunglobulinen sowie Komplementkomponenten neben IgA-Ablagerungen [Wojnarowska, 1990]. Die direkte IF unserer Patientin mit juveniler *LAD* war negativ. Lineare IgA-Ablagerungen [Ang et al., 1999; Kulthanan et al., 1999; Aboobaker et al., 1991] sowie Komplement- und IgM-Ablagerungen [Aboobaker et al., 1991] werden auch von anderen Autoren bei der juvenilen *LAD* beschrieben.

Alle fünf Patientinnen mit *PG* zeigten lineare C3-, 40% lineare IgG- und 20% IgM-Ablagerungen. Holmes et al. fanden bei allen ihrer *PG*-Patientinnen lineare C3-Ablagerungen, in 26% der Fälle IgG-Ablagerungen [1983]. Shornick et al. wiesen bei allen 28 Patientinnen C3- sowie bei neun IgG-Ablagerungen nach [1983a]. Zusätzlich fanden sie die Komplementkomponenten C4 und C1q sowie Properdin und Fibrin [Shornick et al., 1983a]. Harrington und Bleehen konnten bei neun von elf Patienten IgG- und/oder C3-Ablagerungen an der Basalmembran zeigen [1979].

In der direkten IF des *EBA*-Patienten waren lineare IgG-, IgM- und IgA-Ablagerungen nachweisbar. Smolle wies ebenfalls bei seinem *EBA*-Patienten lineare IgG-Ablagerungen in der direkten IF nach [1985]. Für die Diagnosestellung entscheidend ist der Nachweis von linearen IgG-Ablagerungen entlang der dermal-epidermalen Zellgrenze in periläsionaler Haut [Chan et al., 1996].

5.7 Indirekte Immunfluoreszenz

Bei 93,5% der *PV*- und bei 88,2% der *PF*-Patienten ließen sich im Serum zirkulierende Antikörper nachweisen. Mahé et al. konnten bei 92% ihrer Patienten Antikörper nachweisen [1996], Kumar et al. bei 82% ihrer Pemphiguspatienten [1995]. Ishii et al. zeigten bei 86% ihrer *PV*- und bei 89% ihrer *PF*-Patienten zirkulierende Serumantikörper [1997].

Bei 30,8% unserer *CP*-Patienten waren zirkulierende Antikörper nachweisbar. Dies stimmt mit der Studie von Laskaris et al. überein, die bei 36% ihrer Patienten in niedrigen Titern zirkulierende Antikörper fanden [1981]. Fine et al. konnten lediglich bei einem von zehn Patienten zirkulierende anti-Basalmembran-Antikörper nachweisen [1984]. Auch andere Autoren konnten keine bzw. nur bei wenigen Patienten Antikörper mittels indirekter Immunfluoreszenz zeigen [Rogers et al., 1977; Bean et al., 1972]. Möglich wäre, dass nur während einer akuten Exazerbation zirkulierende Antikörper nachweisbar sind [Tagami et al., 1974]. In der indirekten IF auf Spalthaut banden die Antikörper bei 23% unserer Patienten im Blasendach, bei 8% im Blasenboden und bei 15% sowohl im Blasendach als auch im Blasenboden.

Bei 72,7% der *DHD*-Patienten waren IgA-Endomysium-Antikörper vorhanden. Beutner et al. konnten bei 70% ihrer *DHD*-Patienten derartige Antikörper nachweisen [2000]. McCord et al. fanden in 50% der Fälle IgA-Endomysium-Antikörper [1994].

Von drei *LAD*-Patienten, bei denen eine indirekte IF durchgeführt wurde, waren bei 66,7% der Patienten Antikörper nachweisbar. Kelly et al. konnten bei 50% ihrer Patienten anti-Basalmembran-Antikörper bei Verwendung humaner Konjunktiva als Substrat zeigen [1988]. Bei Verwendung von menschlicher Haut oder Mundschleimhaut waren in weniger Fällen Antikörper nachweisbar [Kelly et al., 1988]. Weitere Studien konnten nur in weniger als 30% der Fälle zirkulierende Antikörper bei ihren *LAD*-Patienten nachweisen [Wojnarowska, 1990]. Hinsichtlich der juvenilen *LAD* zeigte Aboobaker et al. bei 60% seiner Patienten IgA-Antikörper in der indirekten IF [1991]. Kulthanan et al. dagegen konnte nur bei einem von zwölf Patienten Antikörper nachweisen [1999]. Unsere Patientin hatte zirkulierende IgA-Antikörper in der indirekten IF.

Bei allen vier *LAD*-Patienten wurde die indirekte IF auf Spalthaut durchgeführt. Bei einem Patienten banden IgG-Antikörper im Blasenboden, bei einem Patienten banden IgA-Antikörper im Blasendach und bei einem Patienten banden IgA-Antikörper im Blasendach sowie IgG-Antikörper im Blasendach und -boden. In einem Fall banden IgG- und IgA-Antikörper im Blasendach. Auf Spalthaut binden die Antikörper klassischerweise im Blasendach [Wojnarowska, 1990; Pothupitiya et al., 1988; Bhogal et al., 1987].

In der indirekten IF konnten wir bei 50% der *PG*-Patientinnen komplementbindende Antikörper, den sog. PG-Faktor, nachweisen. Positive Ergebnisse in der indirekten IF erhielten Shornick et al. bei sechs von zehn getesteten Patientinnen [1983a]. Harrington und Bleehen konnten bei keinem Patienten ihres Untersuchungskollektivs Antikörper nachweisen [1979]. Während der PG-Faktor in der indirekten IF mit Komplement zumeist nachweisbar ist, wird er

selten mit der üblichen IgG-Methode gefunden [Harrington et al., 1979; Jordon et al., 1985; Katz et al., 1978]. Mit der Routinemethode der indirekten Immunfluoreszenz sind nur in etwa 25% der Fälle Antikörper nachweisbar [Messer et al., 1993].

5.8 ELISA und Immunoblot

5.8.1 ELISA

Bei 30 Pemphiguspatienten konnten wir mittels ELISA mit rekombinatem Desmoglein 1 und 3 die Spezifität der Autoantikörper charakterisieren. Alle PV-Patienten, bei denen klinisch Mundschleimhautbefall dominierte und nur vereinzelt Hautläsionen vorhanden waren, besaßen Antikörper gegen Desmoglein 3, jedoch nicht gegen Desmoglein 1. Bei PV-Patienten, die neben Mundschleimhautbefall auch ausgeprägte Hautbeteiligung aufwiesen, fanden wir in allen Fällen sowohl Antikörper gegen Desmoglein 3 als auch gegen Desmoglein 1. Bei den PF-Patienten, die ausschließlich Hautbeteiligung aufwiesen, zeigten sich Antikörper gegen Desmoglein 1, nicht aber gegen Desmoglein 3. Unsere Ergebnisse bestätigen kürzlich gemachte Beobachtungen, dass das jeweilige Autoantikörperprofil mit dem Phänotyp des Pemphigus korreliert [Amagai et al., 1999; Ding et al., 1997]. Patienten, deren Pemphigus auf die Schleimhaut beschränkt ist, reagieren nur mit Desmoglein 3, nicht jedoch mit Desmoglein 1. Patienten mit Blasen am übrigen Integument weisen Antikörper gegen Desmoglein 1 auf. Ding et al. berichten über einen Patienten, dessen Pemphigus zunächst auf die Schleimhaut beschränkt war und der zu diesem Zeitpunkt lediglich Anti-Desmoglein 3-Antikörper aufwies [1997]. Mit Fortschreiten der Erkrankung und generalisierter Hautbeteiligung traten auch Antikörper gegen Desmoglein 1 auf [Ding et al., 1997]. Der Zusammenhang zwischen der Antikörperspezifität und dem klinischen Phänotyp des Pemphigus ergibt sich aus der differentiellen Expression der Autoantigene. In verhornender Epidermis wird Desmoglein 1 in allen Schichten exprimiert, Desmoglein 3 aber nur in den unteren Schichten. In nichtverhornender Epidermis wird Desmoglein 3 in der gesamten Epidermis gefunden und Desmoglein 1 überwiegend in den oberen Epidermisschichten. Die Bindung der Autoantikörper führt dort zur Blasenbildung, wo das jeweils andere Desmoglein als zusätzliches Adhäsionsmolekül schwach exprimiert wird oder fehlt [Mahoney et al., 1999; Schmidt et al., 2000].

5.8.2 Immunoblot

Ein Teil der Patienten mit vernarbendem Pemphigoid wurde mittels Immunoblot genauer charakterisiert. In vier Fällen richteten sich die Antikörper unserer Patienten gegen Epiligrin,

bei den übrigen Patienten mit positivem Immunoblot fanden wir gegen BP180 und BP230 gerichtete Antikörper. Immunoblotanalysen anderer Autoren ergaben ebenfalls, dass sich die Antikörper beim CP gegen diese Antigene richten [Kirtschig, 1998; Egan et al., 1999; Niimi et al., 1992]. Einige Studien grenzen das anti-Epiligrin-CP (AECp) als eigene Unterform des CP ab [Leverkus et al., 1999]. Klinisch fand sich bei unseren Patienten mit AECp kein Unterschied zu Patienten mit CP, bei denen sich die Antikörper gegen andere Antigene richteten. Auffallend war allerdings, dass beide CP-Patientinnen, bei denen ein Malignom nachgewiesen wurde, ein AECp hatten. Auch andere Autoren berichten über einen möglichen Zusammenhang zwischen AECp und Neoplasien [Fujimoto et al., 1998; Egan et al., 2001b].

5.9 Aktueller Hautzustand

Von den *PV*-Patienten hatten 57,1% keine Beschwerden mehr, 19% mussten nicht mehr therapiert werden. Herbst et al. berichten, dass nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren 75% ihrer *PV*-Patienten, die konventionell systemisch therapiert wurden, geheilt waren [2000]. Der Großteil der übrigen Patienten hatte noch leichte Hautveränderungen, die mit niedrigen Steroiddosen behandelt wurden [Herbst et al., 2000].

50% der *PF*-Patienten waren bei Erfassung mit dem Follow-up Fragebogen beschwerdefrei. 42,9% der Patienten hatten keine Therapie mehr.

Lediglich 14,3% der *CP*-Patienten waren ohne spezifische Medikation beschwerdefrei. 42,8% der Patienten waren bereits verstorben. Ciarrocca et al. konnten mit einer Kombinationstherapie aus topischen Steroiden und Dapson bei 75% ihrer Patienten mit Mundschleimhautbefall Beschwerdefreiheit erreichen [1999]. Ein großer Teil unserer Patienten litt aber auch an einer Augenbeteiligung.

Von den *DHD*-Patienten konnten nur 58,3% mittels Follow-up Fragebogen erreicht werden. 57,1% dieser Patienten waren unter bestehender Therapie beschwerdefrei. Reunala et al. berichten, dass 28% ihrer Patienten unter glutenfreier Diät ohne Medikation beschwerdefrei waren, 93% der Patienten mit glutenfreier Diät konnten ihre Dapsondosis reduzieren [1977]. Sowohl auf Dapson und Sulfamethoxy-pyridazin [McFadden et al., 1989b] als auch auf Sulfapyridin [Fry, 1990] spricht die *DHD* sehr gut an.

Von den *LAD*-Patienten war nur die Patientin mit juveniler *LAD* ohne medikamentöse Therapie beschwerdefrei. Megahed et al. berichten ebenfalls über einen Fall von juveniler *LAD*, der auf Dapsontherapie ansprach [1991]. Die *LAD* zeigt meist ein rasches Ansprechen auf Dapson und Sulfonamide [Wojnarowska, 1990; McFadden et al., 1989b]. Wojnarowska berichtet über eine Remissionsrate von ca. 60% in ihrem Patientenkollektiv [1990].

Wie auch schon aus anderen Studien deutlich wurde, ist das *PG* eine Erkrankung, die im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft auftritt und die sich postpartal meist spontan bessert und ausheilt [Shornick, 1993]. Dementsprechend waren alle unsere *PG*-Patientinnen bei Kontaktierung ohne Therapie beschwerdefrei.

Der *EBA*-Patient war ohne Therapie beschwerdefrei. Unser Patient wurde mit Dapson therapiert, wegen seines M. Crohn erhielt er zusätzlich Prednison. Andere Autoren berichten über ein gutes Ansprechen der *EBA* auf Mycophenolat mofetil [Trebing et al., 2001] oder Daclizumab [Egan et al., 2001a]. Generell stellt die *EBA* jedoch eine eher therapieresistente Erkrankung dar [Chan et al., 1996].

Der Patient mit *200 kD-Pemphigoid* war ohne Therapie beschwerdefrei.

5.10 Mögliche Risikofaktoren

Für die blasenbildenden Autoimmundermatosen werden verschiedene mögliche Risikofaktoren diskutiert. Hinsichtlich des *Pemphigus* gelten Diclofenac [Matz et al., 1997], Isotretinoin [Georgala et al., 1995], Ceftazidim [Pellicano et al., 1993], ACE-Hemmer [Kuechle et al., 1994; Ong et al., 2000], D-Penicillamin [Brenner et al., 1998], Thiopronin [Verdier-Sevrain et al., 1994] und evtl. der Kontakt mit Dihydrodiphenyltrichlorethan [Tsankov et al., 1998] als mögliche Auslöser. Zwar wurden auch einige unserer *Pemphigus*-Patienten antibiotisch, anti-rheumatisch und mit ACE-Hemmern behandelt, ein kausaler Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Beginn der Autoimmundermatose schien jedoch nicht zu bestehen. Auch über das Auftreten von *Pemphigus*-fällen nach Impfungen wird berichtet [Bellanney et al., 1996; Mignona et al., 2000]. Delaporte et al. beobachteten das Auftreten eines *PV* drei Wochen nach Beginn einer Strahlentherapie zur Behandlung eines Lymphoms [1991]. Viren der Herpesgruppe werden ebenso als eine mögliche Ursache diskutiert: *Pemphigus* nach EBV-Infektion [Markitziu et al., 1993], gleichzeitiges Auftreten mit HSV-Infektion [Takahashi et al., 1998] und der Nachweis von HHV 8 bei *Pemphigus*-patienten [Jang et al., 2000;

Memar et al., 1997] wurden berichtet. Andere Autoren konnten HHV 8 allerdings bei ihren Patienten nicht nachweisen [Bezold et al., 2000; Cohen et al., 1998; Cathomas et al., 1998; Dupin et al., 1999]. 16,1% unserer PV-Patienten hatten in einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren vor Manifestation ihres Pemphigus eine Infektion mit dem Herpes simplex Virus. Allerdings ist die Durchseuchungsrate mit dem HSV in der Bevölkerung allgemein sehr hoch. Einige Studien vermuten Nahrungsmittelbestandteile als mögliche Trigger: In Knoblauch [Jappe et al., 1999], Zwiebeln oder Lauch [Brenner et al., 1994] enthaltene Alliumgruppen könnten pathogenetisch eine Rolle bei Pemphiguserkrankungen spielen. Auch durch Sonnenexposition wurde eine Exazerbation der Erkrankung festgestellt [Kano et al., 2000; Reis et al., 2000; Muramatsu et al., 1996]. Shiramaha et al. [1998] und Micali et al. [1998b] beobachteten das Auftreten von Pemphigusfällen postoperativ. Ebenso scheint wie bei anderen bullösen Autoimmundermatosen auch eine genetische Komponente mitverantwortlich für das Entstehen von Pemphiguserkrankungen zu sein [Kirtschig et al., 1999]. Pemphigusfälle innerhalb von Familien sind bekannt [Starzycki et al., 1998]. Auch scheinen Familienangehörige von Pemphiguspatienten ein erhöhtes Risiko für andere Autoimmunkrankheiten zu haben [Firooz et al., 1994].

Wenige Studien berichten über eventuelle Risikofaktoren bei *CP*-Erkrankungen. Bialy-Golan et al. fanden D-Penicillamin als möglichen Auslöser eines CP [1996]. Da das CP überwiegend bei älteren Patienten auftritt, sind kardiovaskuläre Begleiterkrankungen häufig und dementsprechend wurden viele unserer CP-Patienten vor ihrer Erkrankung medikamentös therapiert. Allerdings konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des CP und der Einnahme eines bestimmten Medikaments feststellen. D-Penicillamin wurde von keinem unserer Patienten eingenommen. Eine Patientin hatte in demselben Jahr, in dem sich das CP erstmals manifestierte, eine Infektion mit HSV, was bei Pemphiguserkrankungen als möglicher Risikofaktor diskutiert wird.

Bei der *DHD* wird eine genetische Komponente für die Entstehung der Erkrankung angenommen: Reunala [1996] und Meyer et al. [1987] dokumentierten das familiäre Auftreten der DHD, zudem existieren Zwillingsstudien, die eine genetische Prädisposition fanden [Green et al., 1987; Hervonen et al., 2000]. In unserem Patientenkollektiv befand sich ebenfalls ein Fall (8,3%), in dem die DHD familiär auftrat. Kontrovers diskutiert wird eine mögliche Rolle von Adenoviren bei der Pathogenese der DHD [Handley et al., 1993; Lahdeaho et al., 1993]. Griffiths et al. berichten über eine Exazerbation der DHD durch Indomethacin [1985]. Lediglich vier unserer DHD-Patienten gaben an, vor Beginn ihrer Erkrankung Medikamente einge-

nommen zu haben. Ein kausaler Zusammenhang zwischen ihrer Autoimmundermatose und dem Medikamentengebrauch scheint aber nicht zu bestehen.

Bezüglich der *LAD* werden verschiedene Medikamente als ursächlich für die Erkrankung angenommen. Es wird über ein Auftreten von *LAD*-Fällen im Zusammenhang mit der Einnahme von Naproxen [Bouldin et al., 2000], Vancomycin [Klein et al., 2000; Mofid et al., 2000; Danielsen et al., 1999; Nousari et al., 1999; Piketty et al., 1994; Bernstein et al., 1998], Phenytoin [Mofid et al., 2000; Acostamadiedo et al., 1998], Ceftriaxon und Metronidazol [Yawalkar et al., 1999], Furosemid [Cerottini et al., 1999], Depot-Sulfonamid [Tonev et al., 1998], Amiodaron [Primka et al., 1994], Penicillin [Wakelin et al., 1994; Combemale et al., 1993], Lithiumcarbonat [McWhirter et al., 1987], Captopril [Friedman et al., 1998] und Piroxicam [Camilleri et al., 1998] berichtet. Pellicano et al. berichten über ein Auftreten der *LAD* nach Kontakt mit Natriumhypochlorit [1997]. Nur zwei unserer *LAD*-Patienten nahmen Medikamente ein. Unter anderem erhielt ein Patient ein Tetrazyklin-Antibiotikum (Doxycyclin). Ansonsten wurde in keinem Fall eine antibiotische Therapie durchgeführt. Ähnlich wie bei Pemphiguserkrankungen wird über ein postoperatives Auftreten nach einer Herztransplantation berichtet [Petit et al., 1990]. Auch eine genetische Prädisposition wird angenommen: Aboobaker et al. wiesen bei fünf (25%) von 20 Kindern mit *LAD* HLA B8 nach [1991].

Beim *PG* scheint eine genetische Prädisposition ursächlich zu sein: Eine Assoziation mit den HLA-Typen DR 3 und 4 [Garcia-Gonzales et al., 1999; Shornick et al., 1983b] sowie B8 [Holmes et al., 1983] wird berichtet. Bei zwei Patientinnen trat das *PG* erstmals während der zweiten Schwangerschaft auf.

Wenig ist ebenso über Risikofaktoren bekannt, die *EBA* auslösen könnten. Eine genetische Komponente wird erwähnt [Murakami et al., 1991], ein Auftreten nach Knochenmarkstransplantation [Burger et al., 1992] sowie eine Exazerbation nach systemischer Östrogen-/Progesterongabe und Schwangerschaft [Kubo et al., 1997]. Jappe et al. berichten über eine Induktion durch UV-A- und UV-B-Strahlenexposition [2000]. Unser *EBA*-Patient wurde mit Prednison und Mesalazin im Rahmen eines Morbus Crohn behandelt. Es scheint kein kausaler Zusammenhang zwischen dieser Therapie und dem Auftreten der *EBA* zu bestehen.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, retrospektiv die klinischen und immunpathologischen Befunde von Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen – mit Ausnahme des bullösen Pemphigoid – zu erheben, die zwischen 1989 und 1998 an der Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden. Die Daten wurden mit Hilfe eines spezifischen Fragebogens anhand der Dokumente über den stationären Aufenthalt sowie in direktem Gespräch mit den Patienten gewonnen; die statistische Datenverarbeitung erfolgte mit dem Statistical Analysis System SAS®.

Die höchste Inzidenz wies der Pemphigus vulgaris (PV) mit einer Inzidenz von 0,9 Neuerkrankungen pro einer Million Einwohner pro Jahr auf, gefolgt vom vernarbendem Pemphigoid (CP; 0,8) und dem Pemphigus foliaceus (PF; 0,6). Die übrigen Autoimmundermatosen zeigten deutlich niedrigere Inzidenzen (0,02-0,3). Sowohl der PV als auch der PF traten bei Frauen häufiger auf. Während vom CP Frauen viermal so oft betroffen waren wie Männer, zeigte sich bei der Dermatitis herpetiformis Dühring (DHD) eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts.

Die PV-Patienten waren durchschnittlich 55, die PF-Patienten 60 Jahre alt. Bei den CP-Patienten betrug das Durchschnittsalter 67, bei den DHD-Patienten 38 Jahre; auffallend war bei der DHD der deutlich frühere Erkrankungsbeginn bei Männern. Das Durchschnittsalter der Patienten mit linearer IgA Dermatose (LAD) lag bei 69 Jahren, wobei das Durchschnittsalter der Frauen wesentlich höher war als das der Männer.

Klinisch manifestierte sich der PV bei 90% unserer Patienten an der Mundschleimhaut, 64% zeigten Hautbeteiligung. Beim PF fand sich ausschließlich eine Hautbeteiligung. Beim CP wiesen alle Patienten Schleimhaut-, ein Großteil (87%) Hautbeteiligung auf. Alle DHD-Patienten zeigten eine Beteiligung der Haut. Von den LAD-Patienten zeigten alle Haut-, 25% Mund- und 25% Genitalschleimhautbeteiligung.

Bei unseren PF-Patienten fand sich gehäuft (17,6%) eine Assoziation mit der rheumatoiden Arthritis. Ein gehäuftes Vorkommen anderer oder maligner Krankheiten konnten wir bei unseren Patienten nicht feststellen.

Mittels direkter Immunfluoreszenz (IF) fanden wir bei 89% der PV- und bei 94% der PF-Patienten bei der Erstvorstellung interzelluläre Immunglobulin-G-Ablagerungen; bei den CP-Patienten zeigten sich in 93% der Fälle lineare Immunglobulin-G-Ablagerungen. Die direkte IF der DHD-Patienten wies in 91% der Fälle granuläre Immunglobulin-A-Ablagerungen in der papillären Dermis nach. Alle LAD-Patienten zeigten in der direkten IF die typischen linearen Immunglobulin-A-Ablagerungen an der Basalmembran. Bei allen Patientinnen mit Pemphi-

goid gestationis (PG) konnten wir lineare Komplementkomponente-3-Ablagerungen nachweisen. Die direkte IF der Patienten mit Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) und 200 kD-Pemphigoid zeigte lineare Ablagerungen von IgG und C3 an der Basalmembran.

Mittels indirekter IF ließen sich bei 93% der PV-, 88% der PF- sowie bei 31% der CP-Patienten im Serum zirkulierende Antikörper feststellen. In 73% der Fälle fanden wir bei den DHD-Patienten Immunglobulin-A-Endomysium-Antikörper. Bei 67% der LAD-Patienten und bei 50% der PG-Patientinnen waren im Serum zirkulierende Antikörper nachweisbar.

Bei 30 Pemphiguspatienten charakterisierten wir die Spezifität der Autoantikörper mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hierbei fand sich eine enge Korrelation zwischen Pemphigusphänotyp und Autoantikörperprofil. Bei den CP-Patienten fanden wir Autoantikörper, die gegen bullöses Pemphigoid Antigen 180 (BP180), bullöses Pemphigoid Antigen 230 (BP230) und Epiligrin gerichtet waren.

Hinsichtlich des aktuellen Hautzustandes konnten wir feststellen, daß im Verlauf der Erkrankung nur 21% der PV- und 14% der CP-Patienten ohne Therapie beschwerdefrei wurden, beim PF dagegen waren dies immerhin 43%. Von den DHD-Patienten war der Großteil unter Therapie in klinischer Remission. Bei den LAD-Patienten war lediglich eine Patientin mit der juvenilen Form der Erkrankung ohne Medikation und ohne Hautveränderungen. Alle PG-, EBA- und 200 kD-Pemphigoidpatienten waren ohne Therapie beschwerdefrei.

Die vorgestellten Daten bestätigen Berichte der Literatur, dass vor allem beim Pemphigus der klinische Phänotyp mit der Spezifität der Autoantikörper korreliert. Serologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, Immunoblot und ELISA) ermöglichen in den meisten Fällen den Nachweis der Autoantikörper. Die Seltenheit der untersuchten Erkrankungen macht weitere, multizentrische Studien notwendig, um Assoziationen mit anderen Krankheiten zu bestimmen und effektivere Therapieformen zu entwickeln.

Literaturverzeichnis

- [1] Aboobaker J, Wojnarowska FT, Bhogal B, Black MM (1991) Chronic bullous dermatosis of childhood – clinical and immunological features seen in African patients. *Clin Exp Dermatol* 16: 160-4
- [2] Abreu A, Bowers K, Mattson DH, Gaspari AA (1994) Linear IgA bullous dermatosis in association with multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 31: 797-9
- [3] Acostamadiedo JM, Perniciaro C, Rogers RS (1998) Phenytoin-induced linear IgA bullous disease. *J Am Acad Dermatol* 38: 352-6
- [4] Afrasiabi R, Sirop PA, Albin SM, Rosenbaum HM, Piscatelli RL (1990) Recurrent pericarditis and dermatitis herpetiformis. Evidence for immune complex deposition in the pericardium. *Chest* 97: 1006-7
- [5] Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers III RS (1991) Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 24: 987-1001
- [6] Aloï FG, Puiatti P (1985) Hemorrhagic dermatitis herpetiformis and psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 120: 451-4
- [7] Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R (1999) Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 38: 351-6
- [8] Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T (1999) The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 40: 167-70
- [9] Amato L, Gallerani I, Fuligni A, Mei S, Fabbri P (2000) Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol* 27: 462-6
- [10] Amo Y, Tanei R, Tanabe K, Katsuoka K (2000) Dermatitis herpetiformis in a Japanese patient with anaplastic large cell lymphoma. *J Dermatol* 27: 533-6
- [11] Ang P, Goh BK, Giam YC (1999) Case reports of linear IgA bullous dermatosis of childhood. *Ann Acad Med Singapore* 28: 849-54
- [12] Aractingi S, Bachmeyer C, Prost C, Caux F, Flageul B, Fermanand JP (1999) Subepidermal autoimmune bullous skin diseases associated with B-cell lymphoproliferative disorders. *Medicine (Baltimore)* 78: 228-35
- [13] Axt M, Wever S, Baier G, Bogdan S, Hashimoto T, Bröcker E.-B., Zillikens D (1995) Das vernarbende Pemphigoid – ein therapeutisches Problem. *Hautarzt* 46: 620-7
- [14] Baler GR (1987) Epidermolysis bullosa acquisita associated with lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 17: 856-9

- [15] Ball S, Walkden V, Wojnarowska F (1998) Cicatricial pemphigoid rarely involves the scalp. *Australas J Dermatol* 39: 258-60
- [16] Barberis C, Doutre MS, Bioulac-Sage P, Pompougnac E, Beylot C, Quinton A (1988) Linear IgA bullous dermatosis associated with Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 12: 76-7
- [17] Barnadas MA, Moreno A, Brunet S, Gonzalez MJ, Rodriguez JL, Gelpi C, de Moragas JM (1988) Linear IgA bullous dermatosis associated with Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 19:1122-4
- [18] Barrows-Wade L, Jordon RE, Arnett FC (1992) Linear IgA bullous dermatosis associated with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 128: 413-4
- [19] Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Tanda ML, Martino E (1997) Graves' hyperthyroidism and ophthalmopathy associated with pemphigus vulgaris: onset of thyroid autoimmune disease during chronic low-dose glucocorticoid therapy. *J Endocrinol Invest* 20: 155-7
- [20] Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nourira R, Jomaa B, Zahaf A, Osman AB, Mokhtar I, Fazaa B, Revuz J, Roujeau JC, Kamoun MR (1995) Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 104: 302-5
- [21] Bauer JW, Schaeppi H, Metze D, Muss W, Pohla-Gubo G, Hametner R, Ruckhofer J, Grabner G, Hintner H (1999) Ocular involvement in IgA-epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 141: 887-92
- [22] Bean SF, Waisman M, Michel B, Thomas CI, Knox JM, Levine M (1972) Cicatricial pemphigoid. *Arch Derm* 106: 195-9
- [23] Becker BA, Gaspari AA (1993) Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 11: 429-52
- [24] Bellaney GJ, Rycroft RJ (1996) Pemphigus vulgaris following a hyperimmune response to typhoid booster. *Clin Exp Dermatol* 21: 434-6
- [25] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C and Bullous Disease French Study Group (1995) Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Arch Dermatol* 131: 48-52
- [26] Bernstein EF, Schuster M (1998) Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin. *Ann Intern Med* 129: 508-9
- [27] Beutner EH, Baughman RD, Austin BM, Plunkett RW, Binder WL (2000) A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol* 43: 329-32

- [28] Beutner EH, Chorzelski TP (1976) Studies on etiologic factors in pemphigus. *J Cutan Pathol* 3: 67-74
- [29] Bezold G, Sander CA, Flaig MJ, Peter RU, Messer G (2000) Lack of detection of human herpesvirus (HHV)-8 DNA in lesional skin of German pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients. *J Invest Dermatol* 114: 739-41
- [30] Bhogal B, Wojnarowska F, Marsden RA, Das A, Black MM, McKee PH (1987) Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol* 117: 289-96
- [31] Bialy-Golan A, Brenner S (1996) Penicillamine-induced bullous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 35: 732-42
- [32] Boh E, Roberts LJ, Lieu TS, Gammon WR, Sontheimer RD (1990) Epidermolysis bullosa acquisita preceding the development of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 22: 587-93
- [33] Bose SK, Lacour JP, Bodokh I, Ortonne JP (1994) Malignant lymphoma and dermatitis herpetiformis. *Dermatology* 188: 177-81
- [34] Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL, McEvoy MT, Davis MD (2000) Naproxen-associated linear IgA dermatosis: case report and review. *Mayo Clin Proc* 75: 967-70
- [35] Brenner S, Ruocco V (1998) D-penicillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1. *J Am Acad Dermatol* 39: 137-8
- [36] Brenner S, Wolf R (1994) Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 189: 337-9
- [37] Bruns GR, Ablin RJ, Guinan PD (1978) Serum immunoglobulin E in pemphigus. *J Invest Dermatol* 71: 217-8
- [38] Burger J, Gmur J, Bruckner-Tuderman L (1992) Epidermolysis bullosa acquisita, a rare late complication of allogeneic bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant* 9: 139-41
- [39] Camara A, Becherel PA, Bussel A, Lagrange S, Chosidow O, Joly P, Piette JC, Frances C (1999) Resistant acquired bullous epidermolysis with severe ocular involvement: the success of extracorporeal photochemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 126: 612-5
- [40] Camilleri M, Pace JL (1998) Linear IgA bullous dermatosis induced by piroxicam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10: 70-2
- [41] Cathomas G, Stalder A, Regamey N, Erb P, Itin PH (1998) No evidence of HHV-8 infection in patients with pemphigus vulgaris/foliaceus. *Arch Dermatol* 134: 1162
- [42] Caughman SW (1986) Epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 122: 159-61
- [43] Cerottini JP, Ricci C, Guggisberg D, Panizzon RG (1999) Drug-induced linear IgA bullous dermatosis probably induced by furosemide. *J Am Acad Dermatol* 41: 103-5

- [44] Chan HL (1999) Pemphigus vulgaris associated with systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 38: 948
- [45] Chan LS, Chen M, Woodley DT (1996) Epidermolysis bullosa acquisita in the elderly: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *J Geriatr Dermatol* 4: 47-52
- [46] Chan LS, Regezi JA, Cooper KD (1990) Oral manifestations of linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 22: 362-5
- [47] Cheesbrough MJ (1978) Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease. *Br J Dermatol* 99: 53-4
- [48] Chi HI, Arai M (1999) Linear IgA bullous dermatosis associated with ulcerative colitis. *J Dermatol* 26: 150-3
- [49] Chorzelski TP, Beutner EH, Jablonska S, Blaszczyk M, Triftshäuser C (1971) Immunofluorescence studies in the diagnosis of dermatitis herpetiformis and its differentiation from bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 56: 373-80
- [50] Christensen OB, Hindsen M, Svensson A (1986) Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatol* 173: 271-7
- [51] Ciarrocca KN, Greenberg MS (1999) A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 159-63
- [52] Clement M, Ratnesar P, Thirumoorthy T, McGrath J, Black MM (1993) Epidermolysis bullosa acquisita – a case with upper airways obstruction requiring tracheostomy and responding to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 18: 548-51
- [53] Cohen SS, Weinstein MD, Herndier BG, Anhalt GJ, Blauvelt A (1998) No evidence of human herpesvirus 8 infection in patients with paraneoplastic pemphigus, pemphigus vulgaris, or pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 111: 781-3
- [54] Collin P, Pukkala E, Reunala T (1996) Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 38: 528-30
- [55] Combemale P, Gavaud C, Cozzani E, Nicolas JF, Guennoc B, Dusseau JY (1993) Linear IgA dermatosis induced by penicillin G. *Ann Dermatol Venereol* 120: 847-8
- [56] Combes FC, Canizares O (1950) Pemphigus vulgaris: a clinicopathological study of one hundred cases. *Arch Dermatol* 62: 786-802
- [57] Condon C, Cotter P, Lyons JF (1994) Localized linear IgA disease and platelet abnormalities. *Br J Dermatol* 131: 139-41
- [58] Cunningham MJ, Zone JJ (1985) Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis. Prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies. *Ann Intern Med* 102: 194-6

-
- [59] Danielsen AG, Thomsen K (1999) Vancomycin-induced linear IgA bullous disease. *Br J Dermatol* 141: 756-7
- [60] Dantzig P (1973) Circulating Antibodies in Cicatricial Pemphigoid. *Arch Dermatol* 108: 264-6
- [61] De Simone C, Guerriero C, Pellicano R (1998) Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 8: 48-50
- [62] Delaporte E, Piette F, Bergoend H (1991) Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 118: 447-51
- [63] Denman SL, Freeman NJ (1992) Asymptomatic anemia in three men with dermatitis herpetiformis. *Hosp Pract (Off Ed)* 27: 187, 189-90
- [64] Ding X, Aoki V, Mascaro Jr JM, Lopez-Swidorski A, Diaz LA, Fairley JA (1997) Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 109: 592-6
- [65] Dupin N, Marcelin AG, Calvez V, Andr C (1999) Absence of a link between human herpesvirus 8 and pemphigus. *Br J Dermatol* 141: 159-60
- [66] Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC (1997) Dermatitis herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sci* 166: 241-4
- [67] Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ, Petersen MJ, Zone JJ (1999) The immunoglobulin A antibody response in clinical subsets of mucous membrane pemphigoid. *Dermatology* 198: 330-5
- [68] Egan CA, Yancey KB (2000) The clinical and immunopathological manifestations of anti-epiligrin cicatricial pemphigoid, a recently defined subepithelial autoimmune blistering disease. *Eur J Dermatol* 10: 585-9
- [69] Egan CA, Brown M, White JD, Yancey KB (2001a) Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with the humanized anti-tac mAb Daclizumab. *Clin Immunol* 101: 146-51
- [70] Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB (2001b) Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 357: 1850-1
- [71] Egan CL, Liu V, Harris RM, White SM, Lessin SR, Weinberg JM (2000) Linear IgA disease associated with membranous glomerulonephropathy. *Int J Dermatol* 39: 379-82
- [72] Endo Y, Tamura A, Ishikawa O, Miyachi Y, Hashimoto T (1997) Psoriasis vulgaris coexistent with epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 137: 783-6
- [73] Engineer L, Norton LA, Ahmed AR (2000) Nail involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 43: 529-35
- [74] Etienne A, Ruffieux P, Didierjean L, Saurat JH (1998) Epidermolysis bullosa acquisita and metastatic cancer of the uterine cervix. *Ann Dermatol Venereol* 125: 321-3

- [75] Fine JD, Neises GR, Katz SI (1984) Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 82: 39-43
- [76] Fine JD, Omura EF (1985) Herpes gestationis. *Arch Dermatol* 121: 924-6
- [77] Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR (1994) Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 31: 434-7
- [78] Fleming TE, Korman NJ (2000) Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 43: 571-91
- [79] Foster PN (1985) Thyroid disease, dermatitis herpetiformis, and splenic atrophy. *Ann Intern Med* 103: 157
- [80] Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN (1998) Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 37: 608-12
- [81] Fry L (1990) Dermatitis herpetiformis. In: Wojnarowska F, Briggaman RA (eds) *Management of blistering diseases*. Chapman and Hall, London, pp 139-160
- [82] Fry L, Seah PP (1974) Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 90: 137-46
- [83] Fujimoto W, Ishida-Yamamoto A, Hsu R, Nagao Y, Iizuka H, Yancey KB, Arata J (1998) Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: a case associated with gastric carcinoma and features resembling epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 139: 682-7
- [84] Fuxiang G, Beutner EH (1999) Pemphigus erythematosus associated with thymoma: a case report. *Cutis* 64: 179-82
- [85] Gabrielsen TO, Hoel PS (1985) Primary biliary cirrhosis associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Dermatologica* 170: 31-4
- [86] Gammon WR, Briggaman RA (1993) Epidermolysis bullosa acquisita and systemic lupus erythematosus. *Dermatol Clin* 11: 535-47
- [87] Garcia-Gonzales E, Castro-Llamas J, Karchmer S, Zuniga J, de Oca DM, Ambaz M, Bolanos R, Granados J (1999) Class II major histocompatibility complex typing across the ethnic barrier in pemphigoid gestationis. A study in Mexicans. *Int J Dermatol* 38: 46-51
- [88] Georgala S, Rigopoulos D, Gourgiotou K, Christofidou E (1995) Isotretinoin-induced pemphigus. *Acta Derm Venereol* 75: 413
- [89] Gibson GE, Daoud MS, Pittelkow MR (1997) Anti-epiligrin (laminin 5) cicatricial pemphigoid and lung carcinoma: coincidence or association? *Br J Dermatol* 137: 780-2
- [90] Gomi H, Akiyama M, Yakabi K, Nakamura T, Matsuo I (1999) Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 354: 1794
- [91] Green ST, Natarajan S (1987) Linear IgA disease and oesophageal carcinoma. *J R Soc Med* 80: 48-9

-
- [92] Greenberg RD (1989) Laryngeal involvement in dermatitis herpetiformis: case report. *J Am Acad Dermatol* 20: 690-1
- [93] Griffiths CE, Leonard JN, Fry L (1985) Dermatitis herpetiformis exacerbated by indomethacin. *Br J Dermatol* 112: 443-5
- [94] Hafeez ZH (1998) Pemphigus in Pakistan, a study of 108 cases. *J Pak Med Assoc* 48: 9-10
- [95] Handley J, O'Neill H, Connolly J, Burrows D (1993) Adenovirus 12 and dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 73: 430-2
- [96] Hardy KM, Perry HO, Pingree GC, Kirby TJ (1971) Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Derm* 104: 467-75
- [97] Harrington CI, Bleehen SS (1979) Herpes gestationis: immunopathological and ultrastructural studies. *Br J Dermatol* 100: 389-99
- [98] Haustein UF (2000) Pemphigus vulgaris in association with silicosis. *Eur J Dermatol* 10: 614-6
- [99] Hayakawa K, Shihara T, Yagita A, Nagashima M (1992) Linear IgA bullous dermatosis associated with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 26: 110-3
- [100] Heironimus JD, Perry EL (1986) Dermatitis herpetiformis and glomerulonephritis. Case report and review of the literature. *Am J Med* 80: 508-10
- [101] Hepburn DJ, Davis AL, Pigeon GB, Begg EJ (1991) Linear IgA dermatosis with severe arthralgia. *Australas J Dermatol* 32: 133-6
- [102] Herbst A, Bystryń JC (2000) Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 42: 422-7
- [103] Hertz KC, Katz SI, Maize J, Ackerman AB (1976) Herpes gestationis. *Arch Dermatol* 112: 1543-48
- [104] Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T (2000) Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 115: 990-3
- [105] Hietanen J, Salo OP (1982) Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 62: 491-6
- [106] Holmes RC, Black MM (1990) Herpes gestationis. In: Wojnarowska F, Briggaman RA (eds) *Management of blistering diseases*. Chapman and Hall, London, pp 93-103
- [107] Holmes RC, Black MM (1980) Herpes gestationis. A possible association with autoimmune thyrotoxicosis (Graves' disease). *J Am Acad Dermatol* 3: 474-7
- [108] Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DCO, Timlin D, Bhogal B (1983) Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol* 109: 131-9

-
- [109] Honeyman JF, Honeyman AR, De La Parra MA, Pinto A, Eguiguren GJ (1979) Polymorphic pemphigoid. *Arch Derm* 115: 423-7
- [110] Hughes BR, Horne J (1988) Epidermolysis bullosa acquisita and total ulcerative colitis. *J R Soc Med* 81: 473-5
- [111] Isaac M, McNeely MC (1995) Dermatitis herpetiformis associated with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 33: 1050-1
- [112] Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T (1997) Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 159: 2010-7
- [113] Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Maciejowska E, Rzeska G (1976) Dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 112: 45-8
- [114] Jacyk WK, Nagel GJ, van der Hoven AE (1990) Linear IgA dermatosis and Hodgkin's lymphoma – report of a case in an African and review of the literature. *J Dermatol* 17: 633-7
- [115] Jang HS, Oh CK, Lim JY, Jun ES, Kim YS, Kwon KS (2000) Detection of human herpesvirus 8 DNA in pemphigus and chronic blistering skin diseases. *J Korean Med Sci* 15: 442-8
- [116] Jappe U, Bonnekoh B, Hausen BM, Gollnick H (1999) Garlic-related dermatoses: case report and review of the literature. *Am J Contact Dermat* 10: 37-9
- [117] Jappe U, Zillikens D, Bonnekoh B, Gollnick H (2000) Epidermolysis bullosa acquisita with ultraviolet radiationsensitivity. *Br J Dermatol* 142: 517-20
- [118] Jonkman MF, Schuur J, Dijk F, Heeres K, de Jong MC, van der Meer JB, Yancey KB, Pas HH (2000) Inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita with IgG autoantibodies against type VII collagen and laminin alpha3. *Arch Dermatol* 136: 227-31
- [119] Jordon RE, Kawana S, Fritz KA (1985) Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 85: 72s-78s
- [120] Jörg B, Hamm H, Dmochowski M, Hashimoto T, Bröcker EB, Zillikens D (1995) Juvenile lineare IgA-Dermatose: Möglichkeiten der Diagnostik. *Hautarzt* 70: 185-88
- [121] Jouan N, Plantin P, Berthou C, Gavanou J, Le Roy JP, Schollhammer M, Le Roux P, Guillet G (1992) Association of IgA linear dermatitis and non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Rev Med Interne* 13: 153-5
- [122] Judd KP, Lever WF (1979) Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 115: 428-32
- [123] Kalovidouris AE, Miller FW, Lawley TJ (1989) Polymyositis/dermatomyositis associated with dermatitis herpetiformis. *Arthritis Rheum* 32: 1179-81

- [124] Kano Y, Kokaji T, Shiohara T (1999) Linear IgA bullous dermatosis in a patient with acute lymphocytic leukemia: possible involvement of granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 9: 122-5
- [125] Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, Shiohara T (2000) Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology* 201: 132-8
- [126] Kanoh T, Tanaka S (1978) Epidermolysis bullosa acquisita in multiple myeloma associated with skin amyloidosis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 67: 600-5
- [127] Kastrup W, Mobacken H, Stockbrugger R, Swolin B, Westin J (1986) Malabsorption of vitamin B12 in dermatitis herpetiformis and its association with pernicious anaemia. *Acta Med Scand* 220: 261-8
- [128] Katz SI, Strober W (1978) The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 70: 63-75
- [129] Kaufmann J, Schneider W, Schmidt W, Gromnica-Ihle E (1998) Concomitant dermatitis herpetiformis Dühring, arthritis and Sjögren syndrome in a patient with celiac disease. *Z Rheumatol* 57: 114-7
- [130] Kawahara Y, Matsuo Y, Hashimoto T, Nishikawa T (1998) A case of unique subepidermal blistering disease with autoantibodies against a novel dermal 200 kD antigen. *Dermatology* 196: 213-6
- [131] Kelly SE, Bhogal BS, Wojnarowska F, Whitehead P, Leigh IM, Black MM (1990) Western blot analysis of the antigen in pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 122: 445-9
- [132] Kelly SE, Cerio R, Bhogal BS, Black MM (1989) The distribution of IgG subclasses in pemphigoid gestationis: PG factor is an IgG1 autoantibody. *J Invest Dermatol* 92: 695-8
- [133] Kelly SE, Frith PA, Millard PR, Wojnarowska F, Black MM (1988) A clinicopathological study of mucosal involvement in linear IgA disease. *Br J Dermatol* 119: 161-70
- [134] Khan IU, Bhol KC, Ahmed AR (1999) Linear IgA dermatosis in a patient with chronic renal failure: response to intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 40: 485-8
- [135] Kim HT, Kim SH, Kim JH, Kim MH, Lee CW (1995) Coexistence of myasthenia gravis and pemphigus foliaceus. *J Korean Med Sci* 10: 298-302
- [136] Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Bröcker EB, Zillikens D (1999) Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid. *Hautarzt* 50: 866-72
- [137] Kirtschig G (1998) Autoantigens of cicatricial pemphigoid and their pathogenetic significance. *Hautarzt* 49: 818-25

- [138] Kirtschig G, Mittag H, Wolf M, Gorski A, Happle R (1999) Three different autoimmune bullous diseases in one family: is there a common genetic base? *Br J Dermatol* 140: 322-7
- [139] Klein JS, Goldin HM, Keegan C, Shiimoto G, Israel SR, Bronson DM (1991) Clear-cell carcinoma of the lung in a patient treated with cyclosporin for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 24: 297
- [140] Klein PA, Callen JP (2000) Drug-induced linear IgA bullous dermatosis after vancomycin discontinuance in a patient with renal insufficiency. *J Am Acad Dermatol* 42: 316-23
- [141] Korman NJ (1996) Pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus and paraneoplastic pemphigus. *J Geriatr Dermatol* 4: 53-62
- [142] Krain LS (1974) Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-73. *Arch Derm* 110: 862-5
- [143] Kubo A, Hashimoto K, Inoue C, Hashimoto T, Yoshikawa K (1997) Epidermolysis bullosa acquisita exacerbated by systemic estrogen and progesterone treatment and pregnancy. *J Am Acad dermatol* 36: 792-4
- [144] Kuchabal DS, Kuchabal SD, Pandit AM, Nashi HK (1998) Pemphigus vulgaris associated with systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 37: 636-8
- [145] Kuechle MK, Hutton KP, Muller SA (1994) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pemphigus: three case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 69: 1166-71
- [146] Kulthanan K, Akaraphanth R, Piamphongsant T, Kullavanijaya P (1999) Linear IgA bullous dermatosis of childhood: a long-term study. *J Med Assoc Thai* 82: 707-12
- [147] Kumar S, Thappa DM, Sehgal S (1995) Immunfluorescence study of pemphigus from north India. *J Dermatol* 22: 571-5
- [148] Kurzhals G, Stolz W, Meurer M, Kunze J, Braun-Falco O, Krieg T (1991) Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 127: 391-5
- [149] Kyriakis K, Tosca A, Lehou J, et al. (1989) A five-year retrospective study on pemphigus and pemphigoid. *Australas J Dermatol* 30: 33-36
- [150] Kyriakis KP, Tosca AD (1998) Epidemiologic observations on the natural course of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 37: 215-19
- [151] Labeille B, Gineston JL, Denoeux JP, Capron JP (1988) Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease. A case report with immunological and electron microscopic studies. *Arch Intern Med* 148: 1457-9

- [152] Lacour JP, Vitetta A, Ortonne JP (1992) Linear IgA dermatosis and thyroid carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 26: 257-9
- [153] Lahdeaho ML, Parkkonen P, Reunala T, Maki M, Lehtinen M (1993) Antibodies to E1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 69: 300-5
- [154] Lahteenoja H, Irjala K, Viander M, Vaianio E, Toivanen A, Syrjanen S (1998) Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 134: 756-8
- [155] Lambert D, Collet E, Foucher JL, Escallier F, Dalac S (1991) Dermatitis herpetiformis associated with ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 16: 458-9
- [156] Lang Jr PG, Tapert MJ (1987) Severe ocular involvement in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 16: 439-43
- [157] Laskaris G, Angelopoulos A (1981) Cicatricial pemphigoid: direct and indirect immunofluorescent studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 51: 48-54
- [158] Laurent R, Humbert P, Fellman D (1988) Dermatitis herpetiformis associated with relapsing polychondritis. *Dermatologica* 177: 309-12
- [159] Le Brun V, Boulinguez S, Bouyssou-Gauthier ML, Roux J, Labrousse F, Bonnetblanc JM, Bedane C (2000) Pretibial epidermolysis bullosa and hypothyroidism. *Ann Dermatol Venereol* 127: 184-7
- [160] Lee CW (1988) Epidermolysis bullosa acquisita associated with vesicular cystitis. *Br J Dermatol* 119: 101-5
- [161] Lee CW, Jun KM (1992) Epidermolysis bullosa acquisita presenting with localized facial blisters. *Clin Exp Dermatol* 17: 363-5
- [162] Leigh G, Marsden RA, Wojnarowska F (1988) Linear IgA dermatosis with severe arthralgia. *Br J Dermatol* 119: 789-92
- [163] Leonard JN, Haffenden GP, Ring NP, McMinn RMH, Sidgwick A, Mowbray JF, Unsworth DJ, Holborow EJ, Blenkinsopp WK, Swain AF, Fry L (1982) Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol* 107: 301-16
- [164] Lever WF (1979) Pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1: 2-31
- [165] Leverkus M, Schmidt E, Lazarova Z, Bröcker EB, Yancey KB, Zillikens D (1999) Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: an underdiagnosed entity within the spectrum of scarring autoimmune subepidermal bullous diseases? *Arch Dermatol* 135: 1091-8
- [166] Levi S, Bjarnason I, Swinson CM, Polak JM, Murray W, Levi AJ (1988) Malignant pancreatic somatostatinoma in a patient with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Digestion* 39: 1-6

-
- [167] Lewis HM, Goldin R, Leonard JN (1993) Dermatitis herpetiformis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Dermatol* 18: 363-5
- [168] Livden JK, Nilsen R, Thunold S, Schjonsby H (1978) Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease. *Acta Derm Venereol* 58: 241-4
- [169] Lowe PM, Fryer J, Shumack S (1996) Pemphigoid gestationis occurring in a patient with HELLP syndrome. *Australas J Dermatol* 37: 89-92
- [170] Lynch PJ, Gallego RE, Saied NK (1976) Pemphigus-a review. *Ariz Med* 33: 1030
- [171] Mahé A, Flageul B, Cissé I, Keita S, Bobin P (1996) Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 134: 114-9
- [172] Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR (1999) Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. *J Invest Dermatol* 113: 22-5
- [173] Malmusi M, Manca V, Girolomoni G (1994) Coexistence of dermatitis herpetiformis, gluten-sensitive enteropathy, and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 31: 1050-1
- [174] Markitziu A, Pisanty S (1993) Pemphigus vulgaris after infection by Epstein-Barr virus. *Int J Dermatol* 32: 917-8
- [175] Marren P, Wojnarowska F, Venning V, Wilson C, Nayar M (1993) Vulvar involvement in autoimmune bullous diseases. *J Reprod Med* 38: 101-7
- [176] Mascaro JM, Zillikens D, Giudice GJ, Caux F, Fleming MG, Katz HM, Diaz LA (2000) A subepidermal bullous eruption associated with IgG autoantibodies to a 200 kD dermal antigen: the first case report from the United States. *J Am Acad Dermatol* 42: 309-15
- [177] Matz H, Bialy-Golan A, Brenner S (1997) Diclofenac: a new trigger of pemphigus vulgaris? *Dermatology* 195: 48-9
- [178] McCord ML, Hall RP 3rd (1994) IgA antibodies against reticulin and endomysium in the serum and gastrointestinal secretions of patients with dermatitis herpetiformis. *Dermatology* 189 suppl. 1: 60-3
- [179] McEvoy MT, Connolly SM (1990) Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol* 22: 59-63
- [180] McFadden JP, Powles AV (1989a) Dermatitis herpetiformis associated with myasthenia gravis. *Int J Dermatol* 28: 619
- [181] McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L (1989b) Sulphamethoxy-pyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 121: 759-62
- [182] McFadden JP, Powles AV (1990) Laryngeal involvement in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 22: 325-6

- [183] McHenry PM, Dagg JH, Tidman MJ, Lever RS (1993) Epidermolysis bullosa acquisita occurring in association with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp dermatol* 18: 378-80
- [184] McWhirter JD, Hashimoto K, Fayne S, Ito K (1987) Linear IgA dermatosis related to lithium carbonate. *Arch Dermatol* 123: 1120-2
- [185] Megahed M, Goerz G, Lenard HG, Plewig G (1991) Linear IgA dermatosis in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd* 139: 636-8
- [186] Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Yen A, Tying SK (1997) Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 133: 1247-51
- [187] Messer G, Schirren H, Meurer M (1993) Herpes gestationis: immunologische und immungenetische Aspekte. *Hautarzt* 44: 761-6
- [188] Meurer M, Millns JL, Rogers RS III, Jordon RE (1977) Oral pemphigus vulgaris. *Arch Derm* 113: 1520-4
- [189] Meyer LJ, Zone JJ (1987) Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 17: 643-7
- [190] Micali G, Musumeci ML, Nasca MR (1998a) Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 37:197-200
- [191] Micali G, Nasca MR, Musumeci ML, Innocenzi D (1998b) Postsurgical pemphigus. *Dermatology* 197: 192-3
- [192] Mignona MD, Muzio LL, Ruocco E (2000) Pemphigus induction by influenza vaccination. *Int J Dermatol* 39: 800
- [193] Mitsuhashi Y, Hohl D (1988) Dermatitis herpetiformis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *J Am Acad Dermatol* 18: 583
- [194] Miyagawa S, Iida T, Hachisuka H, Yamashina Y, Shirai T (1992) Epidermolysis bullosa acquisita with oesophageal stenosis. *Br J Dermatol* 127: 172-6
- [195] Mobacken H, Kastrup W, Ljunghall K, Löfberg H, Nilsson LA, Svensson A, Tjernlund U (1983) Linear IgA dermatosis: a study of ten adult patients. *Acta Derm Venereol* 63: 123-8
- [196] Modiano P, Prost C, Barbaud A, Vignaud JM, Grignon Y, Schmutz JL, Weber M (1996) Epidermolysis bullosa acquisita and benign schwannoma. *J Am Acad Dermatol* 35: 472-3
- [197] Mofid MZ, Costarangos C, Bernstein B, Wong L, Munster A, Nousari HC (2000) Drug-induced linear immunoglobulin A bullous disease that clinically mimics toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 21: 246-7

- [198] Moi H (1984) Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a county in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 64: 144-50
- [199] Morita E, Amagai M, Tanaka T, Horiuchi K, Yamamoto S (1999) A case of herpetiform pemphigus coexisting with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 141: 754-5
- [200] Müller S, Stanley JR (1990) Pemphigus: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. In: Wojnarowska F, Briggaman RA (eds) *Management of blistering diseases*. Chapman and Hall, London, pp 43-61
- [201] Murakami S, Shiraishi S, Miki Y (1991) Epidermolysis bullosa acquisita in identical twins. *J Dermatol* 18: 230-4
- [202] Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T (1996) Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol* 23: 559-63
- [203] Naldi L, Bertoni M, Cainelli T and GISED (1993) Feasibility of a registry of pemphigus in Italy: two years experience. *Int J Dermatol* 32: 424-7
- [204] Nilsen R, Livden J, Thunold S (1978) Oral lesions of epidermolysis bullosa acquisita. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45: 749-54
- [205] Niimi Y, Zhu XJ, Bystryk JC (1992) Identification of cicatricial pemphigoid antigens. *Arch Dermatol* 128: 54-7
- [206] Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Caeiro JP, Anhalt GJ (1999) Clinical, demographic, and immunohistologic features of vancomycin-induced linear IgA bullous disease of the skin. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 78:1-8
- [207] Ong CS, Cook N, Lee S (2000) Drug-related pemphigus and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Australas J Dermatol* 41: 242-6
- [208] Oranje AP, Vuzevski VD, Bouquet J, Sinaasappel M, van Joost T, Stolz E (1985) Linear IgA disease and chronic active hepatitis – a coincidence or not? *Acta Derm Venereol* 65: 440-2
- [209] Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RC (1992) Cicatricial pemphigoid and carcinoma of the pancreas. *Clin Exp Dermatol* 17: 67-8
- [210] Ozek C, Gurler T, Alper M, Gorken C, Songur E (1999) Aplasia cutis congenita with epidermolysis bullosa: a case report. *Ann Plast Surg* 43: 318-20
- [211] Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L (1997) Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 136: 779-82
- [212] Palestine RF, Kossard S, Dicken CH (1981) Epidermolysis bullosa acquisita: a heterogeneous disease. *J Am Acad Dermatol* 5: 43-53
- [213] Panzarella K, Camisa C (1996) Coexistence of superficial pemphigus and psoriasis. *Cutis* 57: 414-8

- [214] Papa CA, Maroon MS, Tyler WB (2000) Epidermolysis bullosa acquisita associated with relapsing polychondritis: an association with eosinophilia? *Cutis* 66: 65-8
- [215] Patrizi A, Labanca M, Pizzino D (1988) Epidermolysis bullosa acquisita with negative direct immunofluorescence in a patient with myeloma. *Medicina (Firenze)* 8: 170-2
- [216] Pegum JS, Wright JT (1973) Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease. *Proc R Soc Med* 66: 234
- [217] Pellicano R, Iannantuono M, Lomuto M (1993) Pemphigus erythematosus induced by ceftazidime. *Int J Dermatol* 32: 675-6
- [218] Pellicano R, Lomuto M, Cozzani E, Iannantuono M, De Simone C (1997) Linear IgA bullous dermatosis after contact with sodium hypochlorite. *Dermatology* 194: 284-6
- [219] Pena-Penabad C, Hernandez-Vicente I, Hernandez-Martin A, Garcia-Silva J, Flores T, Armijo M (1995) IgA mesangial nephropathy and autoimmune haemolytic anaemia associated with linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 133: 146-8
- [220] Perez GL, Agger WA, Abellera RM, Dahlberg P (1995) Pemphigus foliaceus coexisting with IgA nephropathy in a patient with psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol* 34: 794-6
- [221] Petit D, Borradori L, Rybojad M, Morel P (1990) Linear IgA bullous dermatosis after heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 22: 851
- [222] Piketty C, Meeus F, Nochy D, Poux JM, Jacquot C, Bariety J (1994) Linear IgA dermatosis related to vancomycin. *Br J Dermatol* 130: 130-1
- [223] Pisanti DS, Sarav Y, Kaufman E, et al. (1974) Pemphigus vulgaris, incidence in Jews of different ethnic groups according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg* 38: 382-7
- [224] Porter WM, Hardman CM, Leonard JN, Fry L (1999) Sarcoidosis in a patient with linear IgA disease. *Clin Exp Dermatol* 24: 67-70
- [225] Pothupitiya GM, Wojnarowska F, Bhogal BS, Black MM (1988) Distribution of the antigen in adult linear IgA disease and chronic bullous dermatosis of childhood suggests that it is a single and unique antigen. *Br J Dermatol* 118: 175-82
- [226] Primka EJ, Liranzo MO, Bergfeld WF, Dijkstra JW (1994) Amiodarone-induced linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 31: 809-11
- [227] Pujol C, Alegre VA, Guillen C, Navarro R, Ruez R, Lidon J (1988) Linear IgA dermatosis and pulmonary tuberculosis in an adult. Apropos of a case. *Med Cutan Ibero Lat Am* 16: 39-42
- [228] Reijonen H, Ilonen J, Knip M, Reunala T (1991) Insulin-dependent diabetes mellitus associated with dermatitis herpetiformis: evidence for heterogeneity of HLA-associated genes. *Tissue Antigens* 37: 94-6

- [229] Reis VM, Toledo RP, Lopez A, Diaz LA, Martins JE (2000) UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 42: 571-6
- [230] Reunala T (1996) Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 134: 394-8
- [231] Reunala T, Collin P (1997) Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 136: 315-8
- [232] Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, Halme H, Kangas K (1977) Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. *Br J Dermatol* 97: 473-80
- [233] Reunala T, Lokki J (1978) Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Dermatovenereol* 58: 505-10
- [234] Reunala T, Salmi J, Karvonen J (1987) Dermatitis herpetiformis and celiac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol* 123: 930-2
- [235] Revuz J (2000) Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 355: 656
- [236] Richter BJ, McNutt NS (1979) The spectrum of epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 115: 1325-8
- [237] Rodenas JM, Herranz MT, Tercedor J, Concha A (1997) Linear IgA disease in a patient with bladder carcinoma. *Br J Dermatol* 136: 257-9
- [238] Roenigk HH, Ryan JG, Bergfeld WF (1971) Epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Derm* 103:1-10
- [239] Rogers RS III, Perry HO, Bean SF, Jordon RE (1977) Immunopathology of cicatricial pemphigoid: studies of complement deposition. *J Invest Dermatol* 68: 39-43
- [240] Rogers S, Larkin C, McDonald GS, Mullaney J, Collins EP (1983) Epidermolysis bullosa acquisita with pulmonary tuberculosis: a case report. *Clin Exp Dermatol* 8: 311-8
- [241] Rose C, Dieterich W, Bröcker EB, Schuppan D, Zillikens D (1999) Circulating auto-antibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 41: 957-61
- [242] Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT (1976) Pemphigus. A 20 year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Derm* 112: 962-70
- [243] Ryan JG (1971) Pemphigus. *Arch Derm* 104: 14-20
- [244] Sams WM, Gammon WR (1982) Mechanism of lesion production in pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 6: 431-52
- [245] Schaumburg-Lever G, Saffold OE, Orfanos CE, Lever WF (1973) Herpes gestationis. *Arch Dermatol* 107: 888-92

-
- [246] Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens D (2000) Pemphigus. Loss of desmosomal cell-cell contact. *Hautarzt* 51: 309-18
- [247] Seah PP, Fry L (1975) Immunoglobulins in the skin in dermatitis herpetiformis and their relevance in diagnosis. *Br J Dermatol* 92: 157-66
- [248] Sekula SA, Tschen JA, Bean SF, Wolf JE (1986) Linear IgA bullous disease in a patient with transitional cell carcinoma of the bladder. *Cutis* 38: 354-6
- [249] Sen V, Barlow AM (1988) Lymphoplasmacytoid lymphoma occurring in a patient with dermatitis herpetiformis. *Clin Lab Haematol* 10: 357-8
- [250] Setterfield J, Shirlaw PJ, Lazarova Z, Bryant BM, Bhogal BS, Harman K, Challacombe SJ, Black MM (1999) Paraneoplastic cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 141: 127-31
- [251] Shaw M, McKee PH, Gaminara E, Pearson TC, Evans B, McGibbon DH (1985) Epidermolysis bullosa acquisita associated with chronic lymphatic leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 10: 162-8
- [252] Shirahama S, Furukawa F, Takigawa M (1998) Recurrent pemphigus vulgaris limited to the surgical area after mastectomy. *J Am Acad Dermatol* 39: 352-5
- [253] Shirahama S, Nham NX, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M (1994) Pemphigus associated with metastatic carcinoid. *Dermatology* 189 suppl 1: 97-8
- [254] Shornick JK (1993) Herpes gestationis. *Dermatol Clin* 11: 527-33
- [255] Shornick JK, Bangert LJ, Freeman RG, Gilliam JN (1983a) Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 8: 214-24
- [256] Shornick JK, Black MM (1992) Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 26: 63-8
- [257] Shornick JK, Jenkins RE, Briggs DC, Welsh KI, Kelly SE, Garvey MP, Black MM (1993) Anti-HLA antibodies in pemphigoid gestationis (herpes gestationis). *Br J Dermatol* 129: 257-9
- [258] Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN (1983b) Paternal histocompatibility (HLA) antigens and maternal anti-HLA antibodies in herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 81: 407-9
- [259] Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B (1994) Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *BMJ* 308: 13-5
- [260] Smith CJB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ (1992) The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 128: 1608-10
- [261] Smolle J (1985) Zur Therapie der Pemphiguskrankheiten. *Hautarzt* 36: 96-102
- [262] Soria C, Munoz E, Espana A, Ledo A (1990) Acquired bullous epidermolysis and multiple myeloma. *Med Cutan Ibero Lat Am* 18: 206-11
- [263] Starzycki Z, Chorzelski TP, Jablonska S (1998) Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol* 37: 211-4

-
- [264] Stewart MI, Woodley DT, Briggaman RA (1991) Epidermolysis bullosa acquisita and associated symptomatic esophageal webs. *Arch Dermatol* 127: 373-7
- [265] Stoll D, Duclos JY, Dumon T, Adjibabi W (1995) Nasal localization of a cicatricial pemphigoid: apropos of a case. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 116: 341-5
- [266] Tagami H, Imamura S (1974) Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 109: 711-3
- [267] Takagi Y, Sawada S, Yamauchi M, Amagai M, Niimura M (2000) Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 142: 513-6
- [268] Takahashi I, Kobayashi TK, Suzuki H, Nakamura S, Tezuka F (1998) Coexistence of pemphigus vulgaris and herpes simplex virus infection in oral mucosa diagnosed by cytology, immunohistochemistry, and polymerase chain reaction. *Diagn Cytopathol* 19: 446-50
- [269] Takeshita K, Amano M, Shimizu T, Oyamada Y, Abiko T, Kobayashi K, Futei Y, Amagai M, Kuramochi S, Asano K, Yamaguchi K (2000) Thymoma with pemphigus foliaceus. *Intern Med* 39: 742-7
- [270] Takizawa H, Watanabe S, Takahashi M, Asakura H (1996) Pemphigus vulgaris with asymptomatic pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 91: 1654-5
- [271] Taniuchi K, Inaoki M, Nishimura Y, Mori T, Takehara K (1997) Nonscarring inflammatory epidermolysis bullosa acquisita with esophageal involvement and linear IgG deposits. *J Am Acad Dermatol* 36: 320-2
- [272] Thaipisuttikol Y, Piamphongsant T, Suwanwela N (1983) Coexistence of linear IgA dermatitis herpetiformis and systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 10: 161-6
- [273] Thiery S, Misery L, Chossegros P, Kanitakis J, Ghohestani R, Forestier JY, Trepo C, Faure M, Claudy A (1998) Epidermolysis bullosa acquisita and hepatitis C. *Ann Dermatol Venereol* 125: 264-7
- [274] Tomasini D, Cerri A, Cozzani E, Berti E (1998) Development of pemphigus foliaceus in a patient with psoriasis: a simple coincidence? *Eur J Dermatol* 8: 56-9
- [275] Tonev S, Vasileva S, Kadurina M (1998) Depot sulfonamid associated linear IgA bullous dermatosis with erythema multiforme-like clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11: 165-8
- [276] Trebing D, Ziemer A (2001) Acquired epidermolysis bullosa with a highly varied clinical picture and successful treatment with mycophenolate mofetil. *Hautarzt* 52: 717-21
- [277] Trump DL, Allen H, Olson J, Wright J, Humphrey RL (1980) Epidermolysis bullosa acquisita. Association with amyloidosis and multiple myeloma. *JAMA* 243: 1461-2
- [278] Tsankov N, Kazandjieva J, Gantcheva M (1998) Contact pemphigus induced by dihydridiphenyltrichlorethane. *Eur J Dermatol* 8: 442-3

-
- [279] Van der Meer JB (1969) Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Derm* 81: 493-503
- [280] Vaughan Jones SA, Bhogal BS, Black MM, Clement M, Hashimoto T, Nishikawa T (1997) A typical case of pemphigoid gestationis with a unique pattern of intercellular immunofluorescence. *Br J Dermatol* 136: 245-8
- [281] Verdier-Sevrain S, Joly P, Thomine E, Belanyi P, Gilbert D, Tron F, Lauret P (1994) Thiopronine-induced herpetiform pemphigus: report of a case studied by immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *Br J Dermatol* 130: 238-40
- [282] Verhelst F, Demedts M, Verschakelen J, Verbeken E, Marien K, Peeters C (1987) Adult linear IgA bullous dermatosis with bronchial involvement. *Br J Dermatol* 116: 587-90
- [283] Wakelin SH, Wojnarowska F (1994) Linear IgA disease exacerbated by topical iodine preparations. *Br J Dermatol* 131: 918
- [284] Weetman AP, Burrin JM, Mackay D, Leonard JN, Griffiths CE, Fry L (1988) The prevalence of thyroid autoantibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 118: 377-83
- [285] Wever S, Burger M, Langfritz K, Hashimoto T, Nishikawa T, Bröcker EB, Zillikens D (1995) Herpes gestationis. *Hautarzt* 46: 158-64
- [286] Williams RE (1989) Linear IgA dermatosis with severe arthralgia. *Br J Dermatol* 121: 541-2
- [287] Wilson C, Wojnarowska F, Mehra NK, Pasricha JS (1994) Pemphigus in Oxford, UK, and New Delhi, India: A comparative study of disease characteristics and HLA antigens. *Dermatol* 189: 108-110
- [288] Wilson CL, Wojnarowska F, Dean D, Pasricha JS (1993) IgG subclasses in pemphigus in Indian and UK populations. *Clin Exp Dermatol* 18: 226-30
- [289] Wojnarowska F (1990) Linear IgA disease of adults. In: Wojnarowska F, Briggaman RA (eds) *Management of blistering diseases*. Chapman and Hall, London, pp 105-118
- [290] Yawalkar N, Reimers A, Hari Y, Hunziker T, Gerber H, Muller U, Pichler W (1999) Drug-induced linear IgA bullous dermatosis associated with ceftriaxone- and metronidazole-specific T cells. *Dermatology* 199: 25-30
- [291] Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H (2000) Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with the goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest* 30: 53-7
- [292] Zhu XJ, Niimi Y, Bystryń JC (1990) Epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 126: 171-4

- [293] Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Steuhl KP, Sonnichsen K, Schaumburg-Lever G (1989) Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 107: 398-401
- [294] Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, Liu Z, Giudice GJ, Tran HH, Marinkovich MP, Bröcker EB, Hashimoto T (1996) A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 106 : 465-70
- [295] Zillikens D, Mascaro JM, Rose PA, Liu Z, Ewing SM, Caux F, Hoffmann RG, Diaz LA, Giudice GJ (1997a) A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 109: 679-83
- [296] Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ (1997b) Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol* 109: 573-9
- [297] Zone JJ, LaSalle BA, Provost TT (1982) Induction of IgA circulating immune complexes after wheat feeding in dermatitis herpetiformis patients. *J Invest Dermatol* 78: 375-80
- [298] Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meyer LJ (1990) Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 85: 812-20

Anhang

Tab. 1a - h

Verteilung der Hautveränderungen bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 2a - h

Art der Hautveränderungen bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 3a - h

Laborparameter bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 4a - g

Medikamente der Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen vor stationärer Aufnahme

Tab. 5a - h

Mögliche Risikofaktoren bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Verteilung der Hautveränderungen bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 1a: Verteilung der Haueränderungen bei PV-Patienten

Name	Capili- tium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
He Ra	*	*	*	*					*
Ha St			*						
Ge Ma									
So Hä		*	*	*					*
Gü La	*	*	*						*
Ge Be									
Re Th									
Ro Sc		*	*			*	*	*	*
Mo Wi									
Er Li		*	*						*
Ma Br		*							*
Em Ul	*	*	*	*	*	*	*		*
Ma Uh									
Al Ce			*						
Ma Vö			*	*					*
Wo Ro									
Ge Tr									
Ma Sc			*						
Ed Kr	*		*						*
El Sc	*	*	*	*		*			*
He Ro	*	*	*						*
Fr Wu	*	*	*	*			*	*	*
Wi Di	*	*	*	*					*
Ne Bu									
Lu Ot									
Ch Sö									
Ne Ru	*	*	*	*		*	*		*
Wa Sc			*						
Ro Sö									
Ch We			*						
Ha Ka									

Tab. 1b: Verteilung der Haueränderungen bei PF-Patienten

Name	Capili- tium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
Ma Ab	*		*	*					*
Ma Me		*	*						*
He Ku	*	*	*	*					*
Jo Sc	*		*	*					*
Ma Fr	*	*	*	*					*
Ra We	*	*	*	*					*
Ro Sc	*	*	*	*					*
Er Mu	*	*	*	*					*
Ju Ma			*	*					*
Ge Be	*		*	*					*
Ag Ka	*		*	*					*
Gü Sc		*	*	*					*
An An	*	*	*	*					*
Ir Mi			*	*			*		*
Ma Me		*	*						*
Re Un			*	*					*
Wa Ha	*		*	*					*

Tab. 1c: Verteilung der Hautveränderungen bei CP-Patienten

Name	Capili- tium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
KI Mü	*	*	*						*
In Pa			*	*					*
Ma Fr									
Wi Bu			*					*	*
El Kö			*						
Em Sü		*	*					*	*
Ri Fl			*	*					*
Do Ja		*	*	*					*
Ur Ma		*	*	*		*			*
Em Lu				*					*
In Ri		*	*	*		*	*	*	*
Er Lu		*	*	*			*		*
Gi We				*					*
Ge Ha			*						
Jo Ha		*							*

Tab. 1d: Verteilung der Hautveränderungen bei DHD-Patienten

Name	Capili- tium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
Ar La	*	*	*	*					*
Bo Ge			*	*			*		*
Ra Zi	*		*	*			*		*
Al He		*	*	*					*
Mi Ba			*	*					*
He Rã	*		*	*					*
Ge Kn			*	*					*
Lu As			*	*			*		*
Fr Sc		*	*	*					*
De Bu			*	*					*
Jo Sc	*		*						*
Pe He			*	*		*	*		*

Tab. 1e: Verteilung der Hautveränderungen bei LAD-Patienten

Name	Capili- tium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
He Kr			*	*		*	*		*
El Sc	*								*
An Kl			*	*			*		*
Si Sa		*		*					*
Jo Wi		*		*			*		*

Tab. 1f: Verteilung der Hautveränderungen bei PG-Patientinnen

Name	Capili- tium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
Kr Pf			*	*					
An Ma			*	*					*
Ju Zi			*			*	*		*
Ul Pu			*	*					*
Si Kö			*	*					

Tab. 1g: Verteilung der Haueränderungen bei dem EBA-Patienten

Name	Capilium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
Ra Sc			*	*		*	*	*	*

Tab. 1h: Verteilung der Haueränderungen bei dem 200 kD-Pemphigoid-Patienten

Name	Capilium	Gesicht	Stamm	Ex- tremi- täten	Distale Ex- tremi- täten betont	Hände	Füße	Nägel	Licht- expo- nierte Areale
We Ba			*	*					*

Art der Hautveränderungen bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 2a: Art der Hautveränderungen bei PV-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
He Ra			*	*		*	Papeln
Ha St				*	*		
Ge Ma							Ulzera
So Hä			*	*	*		Ulcus
Gü La			*	*	*		Weißliche Beläge
Ge Be			*	*			
Re Th				*			Erythem
Ro Sc				*			Ulzera, Schuppen
Mo Wi			*				
Er Li				*			Erythem
Ma Br							
Em Ul			*	*			Erythem
Ma Uh							Aphthen
Al Ce						*	Hyperpigmentierung
Ma Vö			*	*	*		Erythem
Wo Ro			*	*			
Ge Tr			*	*			
Ma Sc			*	*	*		
Ed Kr			*	*			Papeln
El Sc			*	*	*		
He Ro				*	*		
Fr Wu			*	*			
Wi Di			*	*	*		Exkoration, Schuppen
Ne Bu				*			
Lu Ot				*			
Ch Sö				*	*		
Ne Ru			*	*	*		
Wa Sc			*	*			
Ro Sö			*	*			
Ch We				*			Papeln, Pusteln
Ha Ka	*		*				Erythem, Plaques

ANHANG

Tab. 2b: Art der Hautveränderungen bei PF-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
Ma Ab				*			schuppene Plaques
Ma Me				*	*		Schuppen
He Ku			*		*		Plaques
Jo Sc				*	*		schuppene Erytheme
Ma Fr				*	*		Schuppen, Plaques
Ra We			*		*		Schuppen, Schorf
Ro Sc			*		*		Schuppen, Erytheme
Er Mu			*	*			Erytheme, Pusteln
Ju Ma			*		*		Schuppen, Papeln
Ge Be	*		*	*	*		Schuppen
Ag Ka				*	*		Schuppen
Gü Sc			*	*			
An An	*		*	*	*		
Ir Mi			*	*			Erytheme
Ma Me				*			Schuppen, Erytheme
Re Un		*	*	*			Schuppen, Papeln, Plaques
Wa Ha	*			*	*		Schuppen

Tab. 2c: Art der Hautveränderungen bei CP-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
Kl Mü			*	*			
In Pa				*			Erytheme, Schuppen
Ma Fr				*			Erythem
Wi Bu			*	*			Erythem
El Kö			*	*		*	
Em Sü				*			Papel, Exkoration
Ri Fl			*				Erytheme
Do Ja			*	*	*		Ekzem
Ur Ma			*				Papeln
Em Lu			*	*			
In Ri				*			Ulzera
Er Lu			*		*		Papeln
Gi We	*		*	*			
Ge Ha			*			*	Ulzera
Jo Ha							Ekzem, Schuppen

Tab. 2d: Art der Hautveränderungen bei DHD-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
Ar La			*				Exkoration
Bo Ge			*	*			Erytheme, Pusteln, Schuppen
Ra Zi	*				*		Papeln
Al He			*				Erytheme, Schuppen
Mi Ba			*		*		Erytheme, Papeln, Schuppen
He Rã			*				Papeln, Urtikae, Exkoration
Ge Kn				*			Erytheme, Papeln
Lu As							Exkoration
Fr Sc			*				
De Bu			*				Papeln, Exkoration
Jo Sc			*				
Pe He							Erytheme, Schuppen

Tab. 2e: Art der Hautveränderungen bei LAD-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
He Kr			*				Erytheme, Exkoration
El Sc				*			Schuppen
An Kl			*				Plaques
Si Sa			*				
Jo Wi			*	*			Papeln, Ulzera

Tab. 2f: Art der Hautveränderungen bei PG-Patientinnen

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
Kr Pf			*		*		Papeln
An Ma	*		*				
Ju Zi			*				Quaddeln
Ul Pu			*				Papeln, Urtikae
Si Kö		*	*				Papeln, Plaques

Tab. 2g: Art der Hautveränderungen bei EBA-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
Ra Sc			*	*	*		Erytheme, Milien

Tab. 2h: Art der Hautveränderungen bei 200 kD-Pemphigoid-Patienten

Name	Macula	Kokarde	Blase/ Bläschen	Erosion	Kruste	Narbe	Sonstiges
We Ba			*				Exkoriationen

Laborparameter bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 3a: Laborparameter bei PV-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
He Ra	28/48			141	52	93	0.8	12	9	5	
Ha St	7/19			145	52	112	0.9	7	9	7	
Ge Ma	19/48			141	43	77	0.8	12	4	7	2191
So Hä	37/75			137	40	73	0.6	16	8	8	
Gü La	14/34	neg.		138	36	141	0.9	14	7	4	
Ge Be	18/33	1:8		140	42		0.7	9	8	7	
Re Th	25/52	1:2		134	50		1	15	10	5	
Ro Sc	1/4			137	43	300	0.9	9	8	6	
Mo Wi	20/44			137			0.9	10	8	9	
Er Li	10/21			138	52	94	0.9	7	2	7	
Ma Br	22/51			140	42		1	8	6	8	
Em Ul	30/57	neg.		142	46	91	0.8	18	13	9	
Ma Uh	8/25			143	55	97	1	20	9	11	
Al Ce	7/20			141	52	85	0.6	16	5	9	
Ma Vö				139	51		0.8	16	9	7	12
Wo Ro											
Ge Tr		neg.		144	40	87	1.1	10	7	7	
Ma Sc	14/33		0.7	137	40	163	0.8	11	5	5	117
Ed Kr	52/85	neg.		140	37	120	1	12	7	5	
El Sc	56/91			144	42	99	0.7	13	23	16	157
He Ro	29/58		1.1	143	45	86	1	32	14	13	
Fr Wu	46/79		3.4	133		107	1	47	18	10	39
Wi Di	14/21			146	41		0.8	13	11	12	
Ne Bu	30/52	1:2		142	42	90	0.8	13	11	7	
Lu Ot	26/60		neg.	138	40	123	0.7		6	2	
Ch Sö	22/61	0.3		137	37	101	0.8		9	6	14
Ne Ru	8/18			139	49	92	1	30	17	8	22
Wa Sc	31/54			144	41	94	0.7	13	9	8	
Ro Sö	13/34			140	41	168	0.6	13	14	8	51
Ch We	25/56			142	44	88	0.7	8	4	5	
Ha Ka	8/20		2.1	142	50	153	1	19	14	13	1850

Tab. 3b: Laborparameter bei PF-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
Ma Ab				142	44	79	1,2	23	15	11	49,9
Ma Me	30/63			135	49	95	0,8	44	11	12	
He Ku	18/44			144	41	80	0,9	16	14	10	
Jo Sc	12/29	neg.		133	61	130	1,2	38	21	17	
Ma Fr	14/33			143	42		0,9	15	17	12	42,5
Ra We	5/20	neg.	1.5	142	46	85	1	24	13	9	5
Ro Sc	23/56	neg.	3.8	136	43		0,8	12	11	11	
Er Mu	3/12			136	37		1,2	68	25	10	
Ju Ma	17/33	1:16	o.B.	142	36		0,9	8	10	10	68
Ge Be	21/55	neg.	1.9	142	43		0,9	22	13	7	25
Ag Ka	17/37			142	36	101	0,8	9	9	5	114
Gü Sc	15/26			141	44		1,1	10	9	8	
An An				146	48	82	0,8	8	9	8	98
Ir Mi	5/35	o.B.		136	68	120	0,9	8	5	10	
Ma Me	8/28			141	47		0,7	14	9	9	
Re Un	3/8			141	45	124	0,9	51	24	23	126
Wa Ha	14/38			143	43	90	0,9	11	7	7	22

Tab. 3c: Laborparameter bei CP-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
Kl Mü	27/48			142	44	105	0.7	32	15	13	
In Pa	33/62			144	44	94	0.9	16	21	13	
Ma Fr	27/46			141	39	85	0.8	13	6	10	
Wi Bu	65/100			145	43	97	1.1	9	5	6	
El Kö	24/44		1.3	142			1.1	19	9	10	
Em Sü	78/121			138	40		1.2	21	10	8	7
Ri Fl	102/ 112		2.1	142	29		0.7	53	35	17	43
Do Ja	25/53			137	43	82	1.2	58	11	21	
Ur Ma	5/22			143	37	100	0.9	6	8	8	26
Em Lu	75/120			145	32	121	1	22	11	9	16
In Ri	51/92			142	35	62	0.9	42	7	5	
Er Lu	12/25			141	39	97	0.8	17	8	6	902
Gi We	5/15			143	47	105	0.9	22	11	8	191
Ge Ha	19/50			142	40		0.8	15	5	7	
Jo Ha											

Tab. 3d: Laborparameter bei DHD-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
Ar La	2/4			139	46	81	1	25	19	10	
Bo Ge	7/22			143	45	124	0.9	13	13	9	>978
Ra Zi	1/2			144	48		0.7	12	13	8	
Al He	6/16			141	42	o.B.	0.9	10	18	11	270
Mi Ba	3/13			143	54	94	1	8	8	11	
He RÄ Ge Kn	14/37	o.B.	0.8	134	40		0.7	6	12	6	
Lu As	11/27		1.2	142	42	90	0.6	11	11	10	
Fr Sc	12/27			135	54	179	0.9	3	7	7	
De Bu	3/4			142	54	96	1.1	14	8	9	111
Jo Sc				142			0.9	7	10	9	
Pe He	4/11			134	69	100	0.8		15	13	

Tab. 3e: Laborparameter bei LAD-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
He Kr	4/13		0.9	146	48	94	1.1	20	29	11	
El Sc	12/22			143	46	85	0.9	8	10	7	
An Kl	7/16	1:1		146	48	104	0.8	15	2	10	38,21
Si Sa	3/9			141	40		0.4	6	8	13	
Jo Wi	30/52	neg.		141	41	160	0.9	21	9	9	0

Tab. 3f: Laborparameter bei PG-Patientinnen

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
Kr Pf	20/64	1:4		138	36	84	0.7	5	6	7	
An Ma Ju Zi											
Ul Pu	36/72	neg.		139			0.5	16	22	13	36,3
Si Kö	21/46	neg.		143	38	74	0.6	3	4	6	

Tab. 3g: Laborparameter bei EBA-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
Ra Sc	15/30			142	46	72	1	17	17	5	

Tab. 3h: Laborparameter bei 200 kD-Pemphigoid-Patienten

Name	BKS ¹	CRP ²	CEA ³	Na ⁴	Albu- min ⁵	Glu- cose ⁶	Kreatinin ⁷	GGT ⁸	GPT ⁹	GOT ¹⁰	IgE ¹¹
We Ba	20/53	neg.	2.6	126	40	81	4	46	12	12	269

¹ Normbereich: Frauen 11/20 mm, Männer 8/18 mm

² Normbereich: bis 8,2 mg/l

³ Normbereich: bis 5 µg/l

⁴ Normbereich: 135-144 mmol/l

⁵ Normbereich: Frauen 36-50 g/l, Männer 37-50 g/l

⁶ Normbereich: 65-100 mg/dl

⁷ Normbereich: 0,5-1,2 mg/dl

⁸ Normbereich: Frauen 4-18 U/l, Männer 4-28 U/l

⁹ Normbereich: 4-17 U/l

¹⁰ Normbereich: 4-22 U/l

¹¹ Normbereich: bis 100 U/ml

Medikamente der Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen vor stationärer Aufnahme

Tab. 4a: Medikamente der PV-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
He Ra	
Ha St	
Ge Ma	Allergospasmin
So Hä	Lanitop, L-Thyroxin, Choldestal, Tavegil
Gü La	Azulfidine, Ecolicin, Efemolin
Ge Be	
Re Th	
Ro Sc	
Mo Wi	
Er Li	Thomapyrin, Contraneural, Trix-Dragees
Ma Br	Natil, Eldamin, Felden-Amuno
Em Ul	Amilorid, Zyloric, Venopyrohun
Ma Uh	
Al Ce	
Ma Vö	
Wo Ro	
Ge Tr	Stillacor, Captobeta
Ma Sc	Nifedipin, Monostenase, Nephral, Glibenclamid, Godamed, Ospur Ca, Ospur D3, Nitrolingual Spray
Ed Kr	Digimerck minor, Harzol, Briserin, Copamid, Euglucon, Pheryocristenmethansulfinat
EI Sc	Euthyrox, Norpace
He Ro	Aponal, Lorazepam, Doxepin ratiopharm, Nifedipin, Euthyrox
Fr Wu	Rocephin
Wi Di	
Ne Bu	Jodid
Lu Ot	Diclofenac, Kwai, Contramutan, Azudoxat, ACC, Rulid, Herviros, Tarivid, Gastrosil, Trigastril
Ch Sö	
Ne Ru	
Wa Sc	
Ro Sö	Perivar Rosskaven, Jodthyrox
Ch We	Penicillin
Ha Ka	Euglucon, Zantic

Tab. 4b: Medikamente der PF-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
Ma Ab	Endak mite, Nifehexal, Godamed, Captopril, Prednisolon, Lorzaar
Ma Me	Antra, Sotalex mite, Digimerck, Aldactone, Delix, Tiklyd
He Ku	Laryngsan (Campher)
Jo Sc	
Ma Fr	Falicard, Natriumfluorid
Ra We	
Ro Sc	Modenol, Normabrain
Er Mu	Digotab, Marcumar, Moduretik, Isoptin
Ju Ma	Tridin, Modenol, Dusodril, Novodigal, Ammuno N, Tagamet, Trolovol
Ge Be	L-Thyroxin, Aspirin, Cordicant, Azuprostat
Ag Ka	
Gü Sc	
An An	
Ir Mi	
Ma Me	
Re Un	Enzephabol, Diclo supp., Briserin, Diutensat, Lactulose, Digimerck, Thromkardin, Ca-Brause, Stilnox, ASS
Wa Ha	

Tab. 4c: Medikamente der CP-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
Kl Mü	Atehexal
In Pa	Physiotens
Ma Fr	Sedovegan, Gladixol, Ranfunchoir
Wi Bu	
Ei Kö	ASS ratiopharm, Renacor, Corotrend ret.
Em Sü	Frubiase Ca, Ferro Sanol duodenal, Ambene supp.
Ri Fl	Bisolvon, Fluimucil, Sauerstoff
Do Ja	Lasix, Aldactone, Lopirin 25, Zyloric 300, Digimerck minor
Ur Ma	
Em Lu	Lopirin, Lasix, Magnesium verla, Venehexal 240 ret.
In Ri	Actraphane, Aminophyllin, Nifedipin, Jarsin 300, Perivar, Radio-Chemotherapie
Er Lu	Imap, Cansat, Johanniskrautdrg., Knoblauchdrg.
Gi We	Lanitop, Treloc, Thomapyrin
Ge Ha	Isoket, Vascal, Craetegutt forte, Esberitox N
Jo Ha	

Tab. 4d: Medikamente der DHD-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
Ar La	Zyrtec
Bo Ge	Zyrtec, Allergospasmin, Rhinopront
Ra Zi	
Al He	
Mi Ba	
He RÄ	Teldane (bis es vom Markt genommen wurde)
Ge Kn	
Lu As	
Fr Sc	antirheumatische und durchblutungsfördernde Medikamente
De Bu	
Jo Sc	
Pe He	

Tab. 4e: Medikamente der LAD-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
He Kr	
EI Sc	Tebonin, ASS 100, Madopar 625, Antra, Öestrofeminal
An KI	
Si Sa	
Jo Wi	ASS, Doxycyclin

Tab. 4f: Medikamente der EBA-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
Ra Sc	Salofalk, Decortin H

Tab. 4g: Medikamente der 200 kD-Pemphigoid-Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts

Name	Medikamente zu Beginn des stationären Aufenthalts
We Ba	Furosemid, Amoxicillin, Erythropoetin, Glurenorm, Zantic, Ca-Carbonicum, Neurotrat, Rocaltrol, Nifehexal, Ebrantil, Turixin, Lactulose

Mögliche Risikofaktoren bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen

Tab. 5a: Mögliche Risikofaktoren bei PV-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
He Ra				Vor P.: 2		
Ha St		HSV (1993)		Vor P.: 1		
Ge Ma				Vor P.: 2		*
So Hä				Vor P.: 1	*	
Gü La					*	?
Ge Be				Vor P.: 5	*	
Re Th						
Ro Sc						
Mo Wi				Vor P.: 2	*	
Er Li				Vor P.: 1		
Ma Br		HSV (1997)		Vor P.: 6	*	*
Em Ul						*
Ma Uh						
Al Ce						
Ma Vö						
Wo Ro						
Ge Tr				Vor P.: 2		
Ma Sc						
Ed Kr						
El Sc				Vor P.: 5	*	
He Ro						* früher
Fr Wu						
Wi Di						* früher
Ne Bu		HSV (1995)		Vor P.: 3	*	*
Lu Ot		HSV (jährlich)		Vor P.: 4		
Ch Sö						
Ne Ru						
Wa Sc		HSV (1996)		Vor P.: 8		
Ro Sö				Vor P.: 2		* früher
Ch We				Vor P.: 2		* früher
Ha Ka						

Tab. 5b: Mögliche Risikofaktoren bei PF-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
Ma Ab		HSV (1998), Zoster (1990)			* früher	
Ma Me				vor P.: 2	* früher	
He Ku						
Jo Sc						
Ma Fr						
Ra We					* früher	* früher
Ro Sc						
Er Mu						
Ju Ma						
Ge Be		HSV			*	* früher
Ag Ka				vor P.: 3	* früher	* früher
Gü Sc					* früher	*
An An				vor P.: ?		*
Ir Mi				vor P.: 1		
Ma Me				vor P.: 2		*
Re Un				vor P.: 2		*
Wa Ha				vor P.: 3		* früher

Tab. 5c: Mögliche Risikofaktoren bei CP-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
KI Mü					*	* früher
In Pa				Vor CP.: 1		*
Ma Fr						
Wi Bu						
El Kö				Vor CP.: 2		
Em Sü						
Ri Fl						
Do Ja						
Ur Ma						
Em Lu		HSV (1996)		Vor CP.: 2	* früher	
In Ri						
Er Lu				Vor CP.: 2		*
Gi We				Vor CP.: 2		
Ge Ha						
Jo Ha						

Tab. 5d: Mögliche Risikofaktoren bei DHD-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
Ar La					* früher	*
Bo Ge					* früher	
Ra Zi						
Al He						* früher
Mi Ba					*	
He Rã	* (Sohn)	HSV (1981)		Vor DHD: 2	*	
Ge Kn						
Lu As		HSV Zoster (1968)		Vor DHD: 1		
Fr Sc						
De Bu						*
Jo Sc						
Pe He						

Tab. 5e: Mögliche Risikofaktoren bei LAD-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
He Kr		Zoster (1992)			* früher	*
El Sc				Vor LAD: 1		
An Kl				Vor LAD: 3	* früher	
Si Sa					*	
Jo Wi						

Tab. 5f: Mögliche Risikofaktoren bei PG-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
Kr Pf				Vor PG: 1		
An Ma						
Ju Zi						
Ul Pu						
Si Kö				Vor PG: 1	* früher	

Tab. 5g: Mögliche Risikofaktoren bei EBA-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
Ra Sc					*	*

Tab. 5h: Mögliche Risikofaktoren bei 200 kD-Pemphigoid-Patienten

Name	Familiäre Häufung	Infektionen	Radiatio	Schwangerschaft	Haustiere	Rauchen
We Ba						*

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der "Bullous Skin Diseases"-Studiengruppe der Dermatologischen Kliniken der Universitäten Aachen, Bonn, Dresden, Kiel, Mannheim, München und Würzburg angefertigt.

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Eva-B. Bröcker, die mir die Anfertigung dieser Dissertation in Ihrer Klinik ermöglichte, sowie Herrn Prof. Dr. med. Detlef Zillikens, der die Arbeit maßgeblich betreut hat und durch seinen engagierten Einsatz, die freundliche Unterstützung und viele sachkundige Hinweise eine wertvolle Hilfe für mich war.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc. M., Abteilung für evidenzbasierte Medizin in der Dermatologie an der Klinik für Dermatologie der Charité Universitätsklinik Berlin, der mir die Einarbeitung in SAS[®] ermöglichte und mit seinem fachlichen Wissen bei der statistischen Auswertung der Daten jederzeit zur Seite stand. Bedanken möchte ich mich ferner bei allen anderen Mitgliedern der "Bullous Skin Diseases"-Studiengruppe (stellvertretend seien die Herren Werner Kippes aus Bad Kissingen und Martin Jung aus Mannheim genannt), mit denen ich im Laufe meiner Arbeit zu tun hatte, sowie bei allen medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten der Hautklinik Würzburg für die Bearbeitung der histologischen und immunologischen Präparate.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, und meiner Familie, ohne deren Unterstützung diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen wäre.

Kulmbach, im Juli 2003

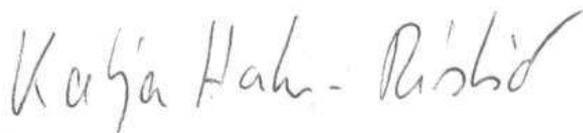
Katja Hahn-Ristić

Lebenslauf

Am 22. Mai 1975 wurde ich als erstes Kind meiner Eltern, Dipl. Betriebswirt (FH), Steuerberater Günther Hahn und Kindergärtnerin Gabriele Hahn, geb. Tauber, in Kulmbach geboren.

Von 1981 bis 1985 besuchte ich die Volksschule Mainleus, anschließend von 1985 bis 1994 das Markgraf-Georg-Friedrich Gymnasium in Kulmbach. Im Jahr 1994 legte ich dort das Abitur ab. Im Wintersemester 1994 begann ich mein Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Am 30. Oktober 1999 heiratete ich Dipl.-Geogr. (Univ.) Kosta Ristić. Am 15. März 2000 wurde unser Sohn Benedikt geboren. Nach Absolvieren des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im September 2000 wechselte ich zum Wintersemester 2000/01 an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Von Oktober 2000 bis September 2001 absolvierte ich das Praktische Jahr am Klinikum Bayreuth sowie am Bezirkskrankenhaus Bayreuth. Nach Bestehen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im Oktober 2001 kam am 29. November 2001 unsere Tochter Pauline zur Welt.

Seit April 2002 bin ich als Ärztin im Praktikum am Bezirkskrankenhaus Bayreuth im Fachbereich Neurologie tätig.



Katja Hahn-Ristić