

Die Hautbiopsie und die Dermatopathologie für den Kliniker

Bruno E. Paredes

Die Haut ist sowohl makroskopisch als auch klein chirurgisch dem Kliniker sehr gut zugänglich. So stellt die Hautbiopsie in der Hand des Geübten ein wertvolles und einfaches Werkzeug zur Diagnosestellung und gleichzeitigen Therapie von Hauterkrankungen, insbesondere von Neoplasien, dar.

Auch wenn der Grossteil der Hautbiopsien von guter Qualität ist, stellt eine inadäquate Gewebeprobe für jeden (Dermato-)Pathologen eine diagnostische Herausforderung dar. Die Hautbiopsie ist nicht einfach eine mechanische Entfernung von Gewebe. Wie oft hat man es mit zu kleinen, zu oberflächlich entnommenen, durch Elektrokoagulation geschädigten, durch eine Pinzette gequetschen oder sogar vertrockneten Hautproben zu tun. Hinzu kommt noch, dass manchmal die klinischen Angaben ungenügend bzw. die makroskopischen Beschreibungen der Effloreszenzen minimal ausfallen oder sogar fehlen. Ein nicht zu unterschätzendes Problem ist, dass der Kliniker häufig zu wenig darin geübt ist, einen Histologiebericht im Kontext zur Klinik zu interpretieren – insbesondere bei entzündlichen Hauterkrankungen [1]. Ein weiteres Erschwernis im Fach Dermatologie/Dermatopathologie stellen die «blumige» Nomenklatur und zahlreichen Synonyma dar, so dass die beteiligten Nicht-Dermatologen und (Dermato-)Pathologen manchmal nicht die gleiche Sprache sprechen. Im Folgenden werden grob die Prinzipien und Konzepte der Hautbiopsie und Dermatopathologie betrachtet.

Indikationen

Die Hauptaufgabe einer Hautbiopsie besteht darin, bei klinischer Unklarheit sich Gewissheit über die Diagnose zu verschaffen. Die Hautbiopsie ist bei zahlreichen kutanen Neoplasien, die von Auge nicht einzuordnen sind, die beste Technik zur Diagnosestellung und gleichzeitigen Entfernung. Ausserdem ist bei malignen kutanen Neoplasien eine Aussage über die Entfernung im Gesunden und Stadieneinteilung einerseits sowie eine grobe Aussage über die Prognose (Tumordickenmessung nach Breslow bei malignen Melanomen) andererseits mög-

lich. Bei zahlreichen entzündlichen Hauterkrankungen ist eine Hautprobe sehr hilfreich und diagnostisch, falls der klinische Aspekt keine spezifische Diagnose erlaubt. So können Differentialdiagnosen beispielsweise verfeinert, Verdachte bestätigt oder ausgeschlossen werden. Zudem kann eine Hautprobe anderen diagnostischen Methoden wie der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF), der Elektronenmikroskopie, der Immunhistochemie, der Kultur oder der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zugeführt werden [2]. Nicht selten stellen sich auch medizinisch-legale Fragen, bei welchen die dermatopathologische Diagnose anhand eines Gutachtens dokumentiert werden muss [3]. Zuweilen ist die Hautbiopsie bei verunsicherten Patienten, die beispielsweise über eine längere Periode erfolglos behandelt wurden, legitim und indiziert. Das Patienten-Arzt-Verhältnis wird somit gestärkt oder wiederhergestellt. Weitere Gründe sind Therapiekontrollen bzw. Verlaufsbeobachtungen und die wissenschaftliche Dokumentation. Verbleiben bei entnommener Biopsie noch klinisch-pathologische Unklarheiten, ist eine den Patienten wenig belastende zweite oder dritte Hautbiopsie unproblematisch.

Klinische Angaben

Es scheint selbstverständlich, dass die klinischen Angaben dem Pathologen mitgeteilt werden sollten. Dem ist leider nicht immer so. In der Eile des Praxisalltags werden häufig zu wenige Angaben weitergeleitet. Bei einer Alterswarze (seborrhoische Keratose) oder einem gewöhnlichen melanozytären Naevus an der Nase erübrigen sich selbstverständlich längere Berichte. Bei entzündlichen Hauterkrankungen oder ungewöhnlichen Hauttumoren sieht die Situation ganz anders aus. Nebst Geschlecht, Alter des Patienten und Entnahmestort der Hautprobe gehören die makroskopische Beschreibung, begleitende Symptome, auslösende Faktoren, die Verdachtsdiagnose/Arbeitshypothese oder die Differentialdiagnosen und erfolgte lokale und/oder systemische Therapien auf das Auftragsformular. Die oft gelesene Beschreibung «makulopapulöses

Korrespondenz:
Dr. med. Bruno E. Paredes
FMH Dermatologie und
Venerologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
CH-3010 Bern

bparedes@gmx.ch

Tabelle 1. Wo liegt die Hautveränderung? Beispiele.**Epidermis und obere Dermis**

Melanozytärer Naevus	Fibröse Nasenpapel
Lentigo solaris (Altersfleck)	Verruca vulgaris
Seborrhoische Keratose (Alterswarze)	Epidermaler Naevus
Basaliom, oberflächlicher Typ	Solare (aktinische) Keratose
Melanoma (in situ)	Morbus Paget/extramammärer Paget
Mycosis fungoides (häufigste Variante eines kutanen T-Zell-Lymphoms)	
Kontaktdermatitis (allergisch, toxisch-irritativ)	Lichen planus
Atopische Dermatitis, seborrhoische Dermatitis	Pityriasis rosea
Psoriasis vulgaris	Vesikulobullöse Hauterkrankungen
Skabies	

Obere und tiefere Dermis

Melanozytärer Naevus	Hämangiom
Follikelzysten der Haut (Epidermoidzysten; Atherome)	Glomangiom/Glomustumor
Neurofibrom	Naevus sebaceus (Hamartom der follikulo-apokrinen-sebazeären Einheit)
Basaliom (nodulär, sklerodermiform)	Kutanes Plattenepithelkarzinom (Spinaliom)
Melanom	
Photoallergische/phototoxische Dermatitis	Leukozytoklastische Vaskulitis
Polymorphe Lichtdermatose («Lichtallergie»)	Kutaner Lupus erythematodes
Sklerodermie/Morphea	Urtikaria
persistierende noduläre Skabies	Granuloma anulare

Tiefere Dermis und Subkutis

Naevus bleu	Follikelzysten der Haut (Epidermoidzysten; Atherome)
Lipom	Dermatofibrom
Malignes fibröses Histiozytom	Dermatofibrosarcoma protuberans
Melanom	Metastasen (Melanom, Mammakarzinom etc.)
Malignes Lymphom	
Pannikulitis (Bsp.: Erythema nodosum)	Noduläre Vaskulitis, kutane Panarteriitis nodosa
Sarkoidose	Thrombophlebitis
Rheumaknoten	Granuloma anulare, subkutane Variante

Exanthem» hilft häufig nicht weiter. In gewissen Situationen sollte auch das Resultat vorangegangener Biopsien mitgeteilt werden. Dies gilt speziell für Rezidive/Persistenz von inkomplett exzidierten melanozytären Naevi oder Neoplasien. Häufig existieren bei Patienten mit generalisierten Exanthemen bzw. Erythrodermien (Psoriasis vulgaris, Pityriasis rubra pilaris, seborrhoische Dermatitis, atopische Dermatitis, Mycosis fungoides usw.) ältere Histopathologieberichte. Auch Umstände, die vielleicht irrelevant erscheinen, wie beispielsweise ein Status nach Organtransplantation, sollten mitgeteilt werden. Eine dem Einsendezettel beigelegte Fotografie der Hauteffloreszenzen gibt dem (Dermato-)Pathologen eventuell weitere hilfreiche Informationen. Manchmal erübrigt sich nach Zurateziehen eines Dermatologen sogar eine Hautbiopsie.

Biopsieverfahren

Bevor eine Hautprobe entnommen wird, sollten die Grundkenntnisse der Histologie der Haut und auch der (Dermato-)Pathologie vorhanden sein. Im speziellen sollte man sich vor Augen halten, in welcher «Etage» der Haut sich der Krankheitsprozess abspielt (Tab. 1) und wo der Prozess am Integument liegt. So ist das Stratum corneum, die Epidermis oder sogar die Dermis an verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich dick. Dies zeigt sich speziell an den regelmässig zu oberflächlich entnommenen Biopsien an der Palma manus und der Planta pedis, wo die Hornschicht ein Vielfaches der Dicke derjeniger anderer Körperpartien besitzt. Oder die Biopsie am Haarboden mit der Frage nach Alopezie; hier muss bis in das subkutane Fettgewebe biopsiert werden, um den Haarfollikel in seiner gesamten Grösse, d.h. bis zum Bulbus, beurteilen zu können. Zu beachten sind zudem die Hautspannungslinien (sog. «relaxed skin tension lines») der Haut. Prinzipiell sollten die

Längsachsen der Wunden entlang dieser Spannungslinien verlaufen, so dass die Wunden nicht auseinanderklaffen und die Adaptation mit einer Naht spannungsfrei erfolgen kann. Zur Hautgewebeentnahme stehen folgende Methoden zur Verfügung: 1) Scheren-Exzision (Scherenschlag), 2) Kürettage (Curettage, Entnahme mit scharfem Löffel), 3) Shavebiopsie/-exzision (Flachexzision), 4) Stanzbiopsie (Punchbiopsie, Lochstanzverfahren), 5) spindelförmige Skalpellbiopsie-Exzision oder -Inzision.

Scheren-Exzision (Scherenschlag)

Der Scherenschlag ist bei gestielten, oberflächlich lokalisierten Hautveränderungen wie dem Fibroma pendulans (Syn.: kutaner fibroepithelialer Polyp, Akrochordon) ein optimales Verfahren. Eine Lokalanästhesie ist in seltenen Fällen notwendig. Der Schnitt erfolgt so basal, sprich so hautnah, wie möglich.

Kürettage (Curettage, Entnahme mit scharfem Löffel)

Die Curettage entspricht einer Auskratzung bzw. Abschabung mit einem scharfen Löffel. Im Fach Gynäkologie ist die Curettage im Bereich des Uterus (Zervix, Endometrium) ein eminent wichtiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren. Im Bereich der Haut kommt in erster Linie die Entfernung von oberflächlichen (epidermalen) Läsionen wie seborrhischen Keratosen, epidermalen Nävi, Verrucae vulgares, Mollusca contagiosa, solaren (aktinischen) Keratosen und oberflächlichen Basaliomen in Frage. Der diagnostische Einsatz tritt aus technischen Gründen bei diesem Verfahren etwas in den Hintergrund. Trotzdem können multiple kleine Curettagebröckel diagnostisch hilfreich sein. Das meist inkomplett gewonnene Curettagematerial sollte jedoch in jedem Fall bei Neoplasien (Basaliom, solare Keratose) und auch aus medizinisch-legalen Gründen eingesandt werden. Bei Entfernung von beispielsweise multiplen seborrhischen Keratosen, d.h. mehr als 20 Stück, erübrigt sich in der Regel die Einsendung des gewonnenen Gewebes. Nach vorgängiger Kryoanästhesie (Chloräthyl-Spray, Flüssigstickstoff) oder Lokalanästhesie wird nach Spannen der Haut zwischen Zeigefinger und Daumen der einen Hand die zu entfernende Läsion mit vorsichtigem Druck abgetragen. Bei zu starkem Druck mit dem scharfen Löffel besteht die Gefahr von tiefen Wunden und somit von Narben [4]. Die Curette wird mit Vorteil wie ein Kartoffelschäler gehalten, denn die «Kartoffelschältechnik» erlaubt eine gute Immobilität der Läsion, eine grössere Stabilität sowie hohe Flexibilität und gute Beweglichkeit

der das Werkzeug führenden Hand. Das Üben an einer Kartoffel verfeinert die eigene Technik [5]. Die Entfernung melanozytärer Neoplasien, insbesondere bei Melanomverdacht, und von unklaren, tumorverdächtigen Läsionen mit dem scharfen Löffel ist kontraindiziert.

Shavebiopsie/-exzision (Flachexzision)

Die Shavebiopsie erfolgt mit dem Skalpell (mit/ohne Skalpellhalter) oder mit der ringförmigen Curette (Ringkürette). Hierbei wird die Skalpellklinge parallel zur Hautoberfläche geführt. Mit feinen sägenden Bewegungen wird die Läsion entfernt [6]. Die Indikationen für diese Technik sind ebenfalls oberflächliche Hautveränderungen der Epidermis und Dermis. Es lassen sich damit vor allem exophytische Läsionen (papulöse, verruköse, gestielte Fibrome), seborrhische Keratosen, epidermale Naevi, Verrucae vulgares, melanozytäre Naevi, solare Keratosen oder oberflächliche Basaliome mit recht gutem kosmetischen Resultat entfernen [7]. Eine Hautnaht erübrigt sich. Die Shavebiopsie eignet sich nicht für entzündliche Hauterkrankungen. Bei geringstem Melanomverdacht ist diese Methode kontraindiziert.

Stanzbiopsie (Punchbiopsie, Lochstanzverfahren)

Die Stanze trägt ein metallenes zylindrisch geformtes Messer am einen Ende. Der Stanzendurchmesser variiert zwischen 2 und 8 mm. Der Einsatz von 2 mm grossen Stanzen sollte die grosse Ausnahme sein. Die einzige Indikation stellt die Probebiopsie von Läsionen im Gesicht, d.h. einer kosmetisch heiklen Stelle, dar. Die histopathologische Beurteilbarkeit von kleinen Stanzbiopsien – sogar mit einem Durchmesser von 3 mm – wird zumeist erschwert oder ist unzureichend. In der Regel genügen jedoch Stanzdurchmesser von 4 mm. Kleinere Biopsiedurchmesser sind für den (Dermato-)Pathologen eine diagnostische Herausforderung, so dass manche Autoren sogar 6-mm-Stanzen empfehlen [2, 4]. Eine 6-mm-Hautstanze wird dann eingesetzt, wenn das Präparat für zusätzliche diagnostische Massnahmen wie Immunfluoreszenz- oder mikrobiologische Untersuchungen halbiert wird. Nach vorgängiger Lokalanästhesie wird die Haut während der Biopsie senkrecht zu den Hautspaltlinien mit zwei Fingern gedehnt. Nach dem Schneiden mittels rotierenden und drückenden Bewegungen der Stanze entsteht ein elliptischer Hautdefekt. Die Entnahme des Hautzylinders sollte – um Quetschartefakten

entgegenzuwirken – direkt mit der Schere, evtl. mit Zuhilfenahme der Injektionsnadel, erfolgen. Dabei wird der Hautzylinder mit der Nadel leicht angehoben. Der entstandene elliptische Defekt lässt sich mit einer Naht problemlos verschliessen, die Wunde kann jedoch auch ohne Naht direkt mit Wundverband abgedeckt werden.

Spindelförmige Skalpellbiopsie-Exzision oder -Inzision

Die Hauptindikation zur Exzision stellt die vollständige Entfernung von benignen und malignen Tumoren dar. Weitere Hauterkrankungen, bei welchen eine spindelförmige Biopsie diagnostisch sehr hilfreich ist, stellen der Formenkreis der Pannikulitiden, der Alopezien, der sklerosierenden oder atrophisierenden Läsionen, Vaskulitiden der grossen und tiefer liegenden Gefässe (noduläre Vaskulitis, Panarteriitis nodosa, Thrombophlebitis) und einige wenige Ulkuserkrankungen wie das Pyoderma gangraenosum dar. Bei den ulzerösen Hauterkrankungen ist die Möglichkeit des Vergleichs von erkrankter und intakter/normaler Haut eminent wichtig. Die Hautspannungslinien sollen vor dem Setzen der Lokalanästhesie mit Gentianaviolett oder einem sterilen Stift eingezeichnet werden. Die Gesamtlänge der Inzision soll, um eine möglichst spannungsfreie Adaptation zu bekommen, einem Dreifachen der Läsionsbreite entsprechen. Die Schnittrichtung erfolgt schliesslich entlang der Hautspannungslinien. Ausserdem soll der Hautschnitt mit dem Skalpell konsequent senkrecht zur Hautoberfläche erfolgen, so dass die Hautadaptation vor allem an den Enden problemlos erfolgen kann. Der Einschnitt soll die Subkutis erreichen [8]. Bezüglich ästhetischer Einheiten, Nahlappenplastiken, Transplantaten, Nahtmaterialien wird auf entsprechende Literatur verwiesen.

Das Biopsat

Die Entnahme des Biopsates sollte – um Quetschartefakte zu vermeiden – vorsichtig mit der Pinzette oder der Injektionsnadel erfolgen. Die Routine-Fixation des Präparates geschieht in 10%igem Formalin (entspricht 4% Formaldehyd in Wasser) in einem durchsichtigen Behälter, der gleichzeitig als Transportgefäss dient. Das durchsichtige Transportgefäss dient zur Kontrolle, dass das Präparat sowohl vorhanden als auch ordnungsgemäss einglegt ist. Das Verhältnis Formalin/Präparatvolumen sollte 20:1 entsprechen, da Formalin während der Fixation «verbraucht» wird. Ein Biopsat pro Transportbehälter ist, um Verwechslungen zu vermeiden, die Regel. Eine Ausnahme bilden

gut und unterschiedlich (Faden-)markierte Präparate. Formalingefüllte Transportbehälter in verschiedenen Grössen werden von den Laboratorien, Instituten oder Kliniken zur Verfügung gestellt. Die Beschriftung des Transportbehälters mit den Personalien des Patienten versteht sich von selbst.

Für eine direkte Immunfluoreszenz-Untersuchung wird das entnommene Gewebestück zweigeteilt. Die eine Hälfte wird wie oben erwähnt in Formalin fixiert. Die andere Hälfte wird in eine mit physiologischer NaCl-Lösung getränkte Gaze gewickelt (nicht schwimmend) und im Transportgefäss per Express dem Immunfluoreszenzlabor zugesandt. Dauert der Transport länger (>1 Tag, z.B. übers Wochenende), so empfiehlt sich, dem Gefäss Trockeneis beizufügen. Eine Alternative bietet das Michel's Medium (Ammoniumsulfat, N-Ethylmaleimid und Magnesiumsulfat in gepuffertem Zitrat). Hierin bleibt das Biopsat für mehr als eine Woche diagnostisch verwendbar.

Biopsate, die mikrobiologisch aufgearbeitet werden, müssen in einem sterilen Transportgefäss eingesandt werden. Das Gewebestück wird nicht in Formalin fixiert, sondern in eine mit nicht-bakteriostatischer physiologischer Salzlösung getränkte Gaze eingewickelt.

Der Patient

Ein gut informierter Patient ist auch ein kooperativer Patient. Über die Indikation zur Hautprobe, die Entnahmetechnik und den Verlauf der Wundheilung sollte jeder Patient vorgängig aufgeklärt werden. Auch mögliche selten eintretende Gefahren wie eine Blutung, ein Infekt, Narben- und Keloidbildung und Pigmentverschiebung (Leukoderm, Melanoderm) gehören zur Patienteninformation. Zu erwähnen ist auch die Gefahr der Dehiszenz der Hautnarbe an mechanisch mobilen Körperstellen. Auch die Rezidivgefahr bei der Entnahme von Hautproben mittels Shavetechnik, insbesondere bei melanozytären Neoplasien, gehört zur Aufklärung. Das Einverständnis zur Gewebentnahme kann in der Regel angenommen werden. Die Allergianamnese sollte insbesondere Aufschluss über Unverträglichkeiten gegenüber Latex, Lokalanästhetika, Desinfektionsmitteln, topischen Antibiotika oder Heftpflastern – mehrheitlich eher irritativ-toxische Reaktionen als kontakt-allergisches Geschehen – geben. Eine relative Kontraindikation zur Hautbiopsie stellen eine orale Antikoagulation oder Koagulopathien, Thrombozytopenien und eine Immunsuppression dar. Auch ist bei Diabetikern mit fortgeschrittener Angiopathie und entsprechenden Wundheilungsverzögerungen, insbesondere an den Unterschenkeln, Vorsicht geboten. Das gleiche gilt für Patienten mit chronisch venöser

Insuffizienz. Anatomisch sensible Strukturen wie grössere Gefässe, Nerven oder Gelenkkapseln sollten ebenso berücksichtigt werden und stellen zuweilen eine relative Kontraindikation dar [7]. Grösste Vorsicht ist geboten, wenn grössere, pulsierende und durchschimmernde Hautläsionen am Schädel oder am Rumpf lokalisiert sind. Solche Veränderungen können eine Verbindung zu tiefer liegenden Strukturen besitzen (grössere Gefässe oder Liquor cerebrospinalis). Eine vorgängige klinische und radiologische Abklärung solcher Veränderungen versteht sich von selbst [9]. Eine perioperative Antibiotikaphylaxe bei Risikopatienten – Herzklappenersatz, Gelenkersatz, Herzvitien, Immunsuppression – ist nicht zwingend notwendig [7]. Im Gegensatz dazu empfehlen andere Autoren in diesen Situationen eine präoperative Antibiotikaphylaxe zwei Stunden vor der Hautbiopsie [10, 11].

Desinfektion

Alkohol ist in der Mehrheit der Fälle zur Desinfektion der zu biopsierenden Hautstelle ausreichend. Die Hautflora wird dabei in weniger als einer Minute um 75% reduziert. Äthanol besitzt vorwiegend eine Wirkung auf grampositive Keime. Iodpovidon-Lösung besitzt sowohl ein gram-positives als auch gramnegatives antibakterielles Spektrum. Der Wirkungseintritt ist langsamer als bei Alkohol. Ausserdem verfärbt sich die Haut unter Iodpovidon. Chlorhexidin wirkt ebenfalls gegen gram-positive und gram-negative Keime. Die Wirkung tritt rasch ein und hält mehrere Stunden an. Periokulär sollte Chlorhexidin wegen seiner irritativen Eigenschaft auf die Kornea nicht eingesetzt werden. Antiseptika werden häufig in Kombination, d.h. als alkoholische Lösungen, verwendet. Mögliche Wirkungslücken der einzelnen Antiseptika lassen sich so schliessen.

Anästhesie

Die Lokalanästhesie erfolgt entweder mittels Infiltrationsanästhesie (Lidocain, Mepivacain, Bupivacain), Kryoanästhesie für Kürettagen oder Oberflächenanästhesie (Emla®-Creme). Der Zusatz von Epinephrin (1:100 000) verlängert die lokale Wirkung von Lidocain und vermindert gleichzeitig die Blutung.

Zeitpunkt und Ort der Biopsie

Entzündliche Hauterkrankungen durchlaufen bestimmte Phasen in einer für die Erkrankung typischen Abfolge. Der Zeitpunkt der Hautbiopsie beschränkt sich somit nicht nur auf die zu Beginn entstandene Effloreszenz. Als Grundsatz gilt jedoch, dass die frischeste Effloreszenz (Primäreffloreszenz) entnommen wird. In alten Hautläsionen finden sich regelmässig unspezifische Veränderungen, die zur Diagnose wenig beitragen. Die Realität sieht in der Praxis meist anders aus, da der Patient oft nicht zum richtigen Zeitpunkt beim Arzt erscheint – und die Effloreszenzen nicht selten anbehandelt sind. So ist bei Verdacht auf eine kutane Mastozytose das Reiben der Läsion, um eine urtikarielle Läsion zu provozieren (Darier-Zeichen), zur feingeweblichen Diagnosesicherung eher hinderlich. Die degranulierten Mastzellen lassen sich nach diesem Manöver histochemisch kaum oder gar nicht mehr nachweisen. Eosinophile Granulozyten sind in einer Dermatitis nach kurzfristiger Behandlung mit einem topischen Kortikosteroid kaum mehr vorhanden. Die initiale Läsion bei bullösen Hauterkrankungen (bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis Duhring etc.) entspricht häufig urtikariellen und/oder erythematösen Läsionen. Histologisch zeigt sich diese urtikarielle Phase meist als Spongiose mit Eosinophilen in der Epidermis (sog. eosinophile Spongiose) und im oberen Korium. Diese Spongiose mit Eosinophilen wird u.a. auch beim allergischen Kontaktekzem, bei gewissen Formen von Arzneimittelexanthenen, bei Epizoonosen, bei der Incontinentia pigmentaria oder beim Erythema neonatorum toxicum Leiner angetroffen [12]. Bei letztgenannter Erkrankung – heute auch als Erythema neonatorum bezeichnet – erübrigt sich eine Hautbiopsie, da diese sich innert weniger Tagen zurückbildet. Bei den bullösen Hauterkrankungen kann somit eine spezifischere Diagnose erst bei manifester Blasenbildung gestellt werden. Wird das Biopsat zu einem späteren Zeitpunkt entnommen, d.h. wenn Erosionen und Ulzerationen das klinische Bild bestimmen, kommen andere entzündliche Effekte, bakterielle Besiedlung und bereits reparative Veränderungen zum Tragen. Gewisse Erkrankungen präsentieren sich nicht selten gleichzeitig in verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung (leukozytoklastische Vaskulitis oder die seltene Dermatitis der Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta – Mucha-Habermann-Erkrankung). In diesen Situationen sind manchmal mehrere Biopsientnahmen zur Diagnosesicherung nötig. Anuläre Hautveränderungen wie das Granuloma anulare, Hautmykosen, die Pityriasis rosea, das Erythema (chronicum) migrans, Erythema anulare centrifugum, kutaner Lupus

erythematodes, Porokeratosen etc. sollten im Randbereich, d.h. am Ort des Fortschreitens, biopsiert werden.

Die Erythrodermie entspricht definitionsgemäss einem generalisierten Erythem, bei welchem mehr als 90% der Haut betroffen ist. Im englischen Sprachgebrauch wird auch von exfoliativer Dermatitis gesprochen. Die Erythrodermie einem Krankheitsbild zuzuordnen fällt sowohl klinisch als auch histopathologisch manchmal sehr schwer. Die Diagnostik verlangt hier neben einer guten Anamnese – bekannte Hauterkrankungen, Arzneien – eine sorgfältige klinische Untersuchung inklusive der Lymphknotenstationen. In mehr als der Hälfte der Fälle kann mit Hilfe einer oder mehrerer Hautbiopsien eine feingewebliche Diagnose gestellt werden. Manchmal wird die finale Diagnose erst durch Kombination von klinisch-pathologischen Parametern möglich [13]. Die Biopsie sollte, wenn möglich, an repräsentativen Läsionen am Rumpf oder den rumpfnahen Extremitäten erfolgen. Biopsate von den Extremitäten, v.a. den unteren, zeigen – auch bei jungen Personen – bereits Zeichen der Stase oder nicht spezifische, milde entzündliche Veränderungen. Ausserdem ist die Wundheilung an den unteren Extremitäten recht langsam [10, 14].

Die Diagnosestellung einer Pannikulitis hängt stark vom Fettgewebsanteil im Biopsat ab. Für die histologische Beurteilung sind zwei Merkmale im subkutanen Fettgewebe eminent wichtig: Verteilung des entzündlichen Infiltrates, d.h. vorwiegend septale oder lobuläre Verteilung, einerseits und das Vorhandensein oder Fehlen einer Vaskulitis andererseits. Ideal sind spindelförmige Exzisionen mit dem Skalpell, so dass mit Sicherheit mehr als zwei Fettgewebsläppchen vorhanden sind. Wird trotzdem eine Stanzbiopsie durchgeführt, so soll diese wenn möglich mehr als 6 mm im Durchmesser betragen. Kleinere Biopsiestanzen gestatten häufig keine oder nur zufällig eine Diagnose.

Die Pigmentstörungen, insbesondere die postinflammatorischen Hypopigmentierungen oder die Vitiligo, sollten wie die anulären Effloreszenzen mit Vorteil im Randbereich biopsiert werden. Die krankhafte Haut kontrastiert histologisch hier schön mit normaler Haut. Spezialfärbungen (Masson-Fontana) und immunhistochemische Darstellung für S-100-Protein oder Melan-A verfeinern die Diagnose. Eine PAS-Färbung sollte in diesen Situationen gleichzeitig angefordert werden, um Pilzinfekte, speziell die Pityriasis versicolor (*Malassezia furfur*), auszuschliessen. Auch bei mit Antimykotika anbehandelten Hautveränderungen empfiehlt sich trotz allem die Suche nach Sporen oder Hyphen mittels PAS-Färbung.

Biopsie von pigmentierten Hauttumoren

Die Exzisionsbiopsie sollte bei klinisch unklarer Dignität von Pigmentläsionen – insbesondere bei Melanomverdacht – primär zum Einsatz kommen. Obwohl die Ungefährlichkeit einer Inzisionsbiopsie heute gesichert ist, spricht aus histologischer Sicht manches dagegen. Zur Diagnosestellung eines Melanoms werden feingewebliche Kriterien, wie die sehr aussagekräftige Architektur und die Zytologie, herangezogen. Zur Architektur zählen speziell die Asymmetrie und die unscharfe Begrenzung zu den Seiten hin. Werden nur Teile eines Melanoms entnommen – Stanzbiopsie, Inzisionsbiopsie –, fehlen diese wichtigen diagnostischen Merkmale. Erfolgt die Probebiopsie zufällig aus einem «pseudobenen» Bezirk, ist die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose erheblich [15]. Leider kann diesem Grundsatz, d.h. knappe vollständige Exzision bei Melanom-Verdacht, nicht immer Folge geleistet werden. Inzisions- oder Probebiopsie von Neoplasien mit grossem Durchmesser kommen somit zum Einsatz. Wo soll die Biopsie hier erfolgen? In dunkel pigmentierten, erhabenen Bereichen, d.h. an Stellen, wo die Neoplasie weit fortgeschritten ist, und im Randbereich, um den Übergang zur gesunden Haut zu beurteilen [15]. Die Shavebiopsie ist bei Melanomverdacht kontraindiziert, obwohl wenige Autoren diese Methode nicht gänzlich ablehnen [15, 16]. Bei der Frage Melanom versus Naevus Spitz oder pigmentiertes morpheiphormes Basaliom versus desmoplastisches Trichoblastom ist eine Shavebiopsie für die histopathologische Diagnostik unzuverlässig und zu oberflächlich [17]. Um dem Patienten gerecht zu werden, sollte die diagnostisch zuverlässigste und technisch einfachste Entnahmetechnik zum Einsatz kommen.

Artefakte und Fehlerquellen bei der Hautbiopsie

Bei der Hautdesinfektion mit zu starkem Druck kann es vorkommen, dass wichtige Informationen der Hornschicht weggerieben werden. Die Sporen und Fäden eines Pilzes (Hautmykose) können fehlen, die Parakeratose bei einer Psoriasis vulgaris oder die neutrophilen Granulozyten mitsamt den Bakterien bei einer Impetigo contagiosa sind abhanden gekommen. Eine zu rasche Injektion des Lokalanästhetikums, u.a. auch mit einem Dermojet, kann zu kleinen Löchern in der Dermis oder sogar in der Epidermis führen [18].

Eine kräftige mechanische Kompression mittels Pinzette (Pinzetenartefakt) bei der Herausnahme eines Biopsiestückes führt zu Verände-

Tabelle 2. Hautbiopsie zur direkten Immunfluoreszenzuntersuchung.

Hautläsionen sollen nicht älter als 24 h sein
Der Randbereich der Läsion, v.a. bei Blasenbildung, ist diagnostisch
Ein Drittel der Biopsie soll periläsionäre Haut enthalten
Bei Trennung von Epidermis von Dermis schicke man beide Stücke getrennt und beschriftet
Transportmedium: Michel's Medium oder in physiologische Kochsalzlösung getränkte Tupfer (evtl. mit Eis)
Keine Biopsie eines Ulkus oder des Zentrums einer Blase

rungen im Korium. Je nach Lokalisation in der Dermis imitieren die Pinzettenartefakte histologisch eine lokalisierte Sklerodermie (Morphea) oder ein Fibroma pendulans (Syn.: fibroepithelialer Polyp der Haut, Akrochordon) [18]. Bei Basaliomen, insbesondere vom nodulären Typ, können zuweilen bei zu starkem mechanischem Druck durch eine Pinzette Tumorzellagregate herausgelöst werden. Ähnliche Veränderungen kommen manchmal auch bei der Curettage oberflächlicher Basaliome vor. Die entstehenden leeren Räume in der feingeweblichen Untersuchung können dadurch Lymphangiomen sehr gleichen. Erfolgt der Druck (Pinzette, Scherkräfte) unmittelbar an der dermoepidermalen Junctionszone, d.h. im Bereich der Basalmembran, kann eine Ablösung der Epidermis erfolgen. Histologisch wird eine subepidermale Blase sichtbar [18]. Quetschartefakte werden häufig bei zu kleinen Biopsien mit der klinischen Fragestellung «Pannikulitis» angetroffen. Manchmal verbleiben die zarten Fettgewebsläppchen im Stanzzyylinder.

Koagulationsartefakte entstehen bei der Entfernung von Hautläsionen mittels Elektrokoagulation oder Laserbehandlungen. Im Randbereich des Hautpräparates sind bei der Elektrokoagulation die Zellkerne, insbesondere diejenigen der Epidermis oder einer Neoplasie, elongiert (Polarisation der Zellen). Die ebenfalls Strom-bedingte Dehydrierung der Zelle führt zudem zur Vakuolisierung des Zytoplasmas.

Wird ein kaum fixiertes Material in 10%igem Formalin bei Temperaturen unter Null versandt, führt dies unweigerlich zu Gefrierartefakten. Die Ausdehnung der Eiskristalle im Gewebe reicht von einer minimalen Zellvakuolisierung bis hin zu vollständigen Zellverlusten. Um diesen Gefrierartefakten entgegenzuwirken, genügt es, die Präparate über Nacht, d.h. 8 bis 12 Stunden, bei Raumtemperatur fixieren zu lassen. Falls es dennoch «eilt», kann durch Hinzufügen von 75–95%igem Äthanol im Verhältnis von 1:10 diesem Gefrierartefakt vorgebeugt werden [18–20]. In der Schweiz stellt sich

dieses Problem mit unserem Postsystem und den kurzen Distanzen sehr selten.

Formalin-gefüllte Transportbehälter werden wie bereits erwähnt zur Verfügung gestellt. Leider treffen entnommene Präparate manchmal vertrocknet oder wenig fixiert in kuriosen Behältern am Zielort ein. Entweder sind teils spröde Plastikbehälter eingerissen oder der Transportbehälter entspricht einem gebrauchten Kontaktlinsenbehälter! Was regelmässig vorkommt, sind zwei oder sogar mehrere Läsionen, z.B. melanozytäre Naevi, in einem Transportgefäss. Dies sollte unbedingt vermieden werden. Bei sechs Pigmentläsionen, darunter ein Melanom, wäre die Nachsorge mit einer längeren Odyssee für alle Beteiligten verbunden. Die Biopsie an ungünstigen Stellen umfasst Sekundäreffloreszenzen, Blasen, die älter als 24 Stunden alt sind, nekrotische Bereiche oder einen Ulkusgrund ohne angrenzende Epidermis.

Spezielle Indikationen und Orte der Hautbiopsie

Vesikulobullöse bzw. immunbullöse Hauterkrankungen

Die *Immunfluoreszenzuntersuchung* gehört zum diagnostischen Standardverfahren bei Patienten mit immunologisch bedingten Hauterkrankungen. Dazu gehören die Erkrankung der Pemphigoid-Familie (bullöses Pemphigoid, Epidermolysis bullosa acquisita, Herpes gestationis – Pemphigoid gestationis – und vernarbendes Pemphigoid), die Dermatitis herpetiformis Dühring, der Pemphigus vulgaris und der (kutane) Lupus erythematosus. Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF) wird nach Autoantikörpern (IgG, IgA, IgM), Komplement-Komponenten und Fibrin im Gewebe gesucht. Die Ablagerungen der genannten Proteine finden dabei in der Epidermis, in der dermoepidermalen Junctionszone oder im Stratum papillare der Dermis statt. Die DIF-Untersuchung wird auch als Ausschlussdiagnostik eingesetzt. So ist es möglich, dass ein oraler erosiver Lichen planus oder eine orale Manifestation eines Lupus erythematosus von einem oralen Pemphigoid klinisch und histopathologisch nicht auseinanderzuhalten sind. Eine akkurate Diagnose wird nur mit Zuhilfenahme der DIF-Untersuchung möglich. Bei den Vasculitiden erübrigt sich, ausser bei Verdacht auf Schönlein-Henoch-Vaskulitis, eine DIF-Untersuchung [21]. Bei dieser besonderen Fragestellung nach Schönlein-Henoch-Vaskulitis mit Nachweis von IgA sollten Läsionen, die nicht älter als 24 Stunden sind, entnommen werden [22].

Bei den blasenbildenden Hauterkrankungen empfehlen sich Biopsien von Primärefflores-

zenzen, d.h. früh auftretende Läsionen ohne sekundäre Veränderungen. Optimal wäre die Entnahme einer Vesikel (<5 mm) mit perivesikulär angrenzender Haut. Blasen, die älter als 24 Stunden sind, ergeben unbefriedigende DIF-Resultate – und histopathologisch finden sich bereits reparative Veränderungen [23, 24]. Wo entnehme ich das Biopsat für die DIF-Untersuchung? Bei den bullösen Erkrankungen sollte der periläsionäre Bereich mitsamt einer Vesikel reichen. Die Entnahme von normaler Haut ist für die DIF-Untersuchung einer Dermatitis herpetiformis ebenfalls möglich. Beim kutanen Lupus erythematoses empfiehlt sich die Entnahme von erythematösen Arealen [25]. Das für die DIF zu untersuchende Gewebe wird nicht Formalin-fixiert, sondern in eine mit physiologischer NaCl-Lösung getränkte Gaze eingewickelt, darf aber nicht in NaCl-Lösung schwimmend eingesandt werden (Extraktionseffekt). Ein geeigneter Transportbehälter soll die Probe vor dem Austrocknen schützen. Das Gewebestück soll per Express direkt an das dafür zuständige Labor gesandt werden. Eine Alternative bietet das Michel's Medium. In diesem Transportmedium verliert die Probe für ca. zwei Wochen seine Reaktivität nicht [22].

Haarboden (Kapillitium)

Die Skalpbioptie ersetzt eine gute Anamnese und klinische Untersuchung bei Haarausfallproblemen nicht. Sie stellt jedoch ein wichtiges ergänzendes diagnostisches Werkzeug bei unklaren Haarausfallserkrankungen wie vernarbenden bzw. persistierenden Alopezien und diagnostisch nicht einzuordnenden diffusen oder lokalisierten nicht-vernarbenden Alopezien dar. Bei der Evaluation einer Alopezie bzw. eines Effluviums sind das Muster des Haarausfalls, diffus oder lokalisiert, die Haarschaftfragilität, die Inspektion des Haarbodens, hier insbesondere die Haarfollikelostien, eminent wichtig. Weitere Hilfsmittel sind der Haarzupftest («hair pull»-Test) und manchmal das Trichogramm. Pustulöse Effloreszenzen bedürfen vorgängiger mikrobiologischer Aufarbeitung, um bakterielle und insbesondere Pilzinfekte auszuschliessen. Die Suche nach weiteren Effloreszenzen am übrigen Integument, d.h. auch Miteinbezug von Nägeln und Schleimhäuten, versteht sich von selbst. Eine Standardlaboruntersuchung gibt es nicht. Die Wahl der Labortests richtet sich nach Anamnese und klinischen Befunden [26, 27]. Die Skalpbioptie wird wegen der starken Durchblutung des Haarbodens und der sich daraus ergebenden schwierigen Hämostase häufig gemieden. Die Biopsietechnik ist im Grunde genommen einfach. Die Biopsie soll zum Ziel haben, den gesamten Haarfollikel – der Bulbus des Terminalhaares liegt in der Subkutis – zur Darstellung zu bringen und möglichst zahlreiche Haar-

follikel zu erfassen. Das Haar an der zu biopsierenden Stelle soll vorgängig rasiert werden. Klebstreifen sind zur Fixierung umliegender Haare sehr dienlich. Um eine optimale Hämostase zu erreichen, wird genügend Epinephrinangereichertes Lokalanästhetikum injiziert. Nach 10 bis 15 Minuten Einwirkdauer erfolgt die Biopsie nicht senkrecht zum Haarboden, sondern parallel zum Haarschaft bzw. zum Haarfollikel. Die Bulbi der Terminalhaare liegen in der Subkutis, so dass das Biopsat unbedingt einen Teil der Subkutis miteinbeziehen sollte. In der Literatur werden 4-mm-Stanzbiopsien empfohlen [26, 28]. Aus meiner Erfahrung reichen 4-mm-Stanzen in der Regel nicht aus, da das Gewebe oft nicht optimal entnommen wird und nicht genügend Subkutis enthalten ist. Zumeist finden sich auch Quetschartefakte, da der Eingriff wegen der Blutung oft in grosser Eile erfolgt. Bei vernarbenden Alopezien (kutaner Lupus erythematoses, Lichen planopilaris) erfolgt die Biopsie im Randbereich des noch aktiven Prozesses und soll nicht mehr als ein Drittel an Narbengewebe enthalten. In diesen Fällen ist immer eine direkte Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF) notwendig. Hierfür wird die entnommene Hautbiopsie parallel zur Haarlängsachse halbiert. Aus meiner Sicht erfüllt eine 6-mm-Biopsiestanze oder eine 1 cm lange Spindelexzision mit dem Skalpell die oben erwähnten Bedingungen besser. Die Mehrheit der (Dermato-)Pathologen beurteilt das Gewebestück in der longitudinalen Schnittebene. Transversal- bzw. Horizontal-schnitte verfeinern zwar die Diagnostik, sie sind jedoch nicht zwingend notwendig. Die Präparate werden in Stufen geschnitten und HEgefärbt. Elastica-, Alzianblau-, PAS-Färbung sind weitere nützliche histochemische Färbungen. Bei spezieller Fragestellung kommt noch die Ziehl-Neelsen-Färbung hinzu [29].

Biopsie des Nagelapparates

Die Biopsie des Nagels ist dann indiziert, wenn die Diagnose der Nagelveränderung weder klinisch, radiologisch noch mit labortechnischen Methoden gestellt werden kann. Leider ist es so, dass am Nagelapparat die häufigste Diagnose eine Fehldiagnose darstellt. Die eigentlichen Hauptindikationen der Nagelbiopsie stellen benigne und maligne Neoplasien, hier speziell die eines Melanomes bei klinisch longitudinaler Melanonychie (pigmentierte Längsstreifung), entzündliche Erkrankungen der Haut, welche nur auf den Nagelapparat beschränkt sein können (Lichen planus, Psoriasis vulgaris), Ausschluss von Infekten (v.a. Pilzinfekte, selten Skabies), die mikrobiologisch nicht gefunden werden, und Entlastung von schmerzhaften Nagelveränderungen, dar [30, 31]. Hauptsächlich werden drei Typen bzw. Lokalisationen der Nagelbiopsie unterschied-

Tabelle 3. Nagelbiopsie (modifiziert nach [30, 32]).

Nagelbett Indikation: Tumoren, unklare Onycholyse, subunguale Hyperkeratose, nicht dokumentierte oder fragliche Psoriasis vulgaris oder Onychomykose, unklare Pigmentierung, schmerzhaftes Nagelbett: Glomustumor, Metastase, Infekt, Granuloma pyogenicum, osteokartilagenäre Tumoren, Verruca vulgaris, subungualer Abszess	Vorgehen: Biopsie (2 bis 3 mm) mit oder ohne Nagelabhebung Spindelförmige Exzisions- oder Inzisionsbiopsie
Periunguale Haut (Paronychium) Indikation: Persistierende Paronychie, Tumoren, unklare Masse am proximalen Nagelwall mit resultierender Dystrophie durch Druck auf die Matrix, mukoide Zysten, dermatologische oder infektiöse Hautveränderungen	Vorgehen: Biopsie Exzisionsbiopsie En-bloc-Exzision eines Tumors oder einer Zyste Shavebiopsie von oberflächlichen Läsionen
Nagelmatrix Indikation: Neoplasie, unklare longitudinale Melanonychie, unklare totale Nageldystrophie	Vorgehen: Biopsie Spindelförmige Exzisions- oder Inzisionsbiopsie

den: Matrix, Nagelbett und periunguale Haut (Tab. 3) [30, 32]. Grundsätzlich ist die Orientierung der Exzisionsachse im Matrixbereich senkrecht und im Nagelbettbereich parallel zur Längsachse. Leider ist heute noch der häufigste Eingriff am Nagelapparat die Nagelextraktion. Sie wird zu oft durchgeführt und stellt u.a. eine Traumatisierung der Nagelmatrix und des Nagelbetts dar. Die Indikation zu diesem Eingriff soll deswegen streng gestellt werden [33]. Der Eingriff am Nagel muss unter sterilen Bedingungen, in Lokalanästhesie und in Blutleere erfolgen. Um ein optimales Operationsergebnis zu erreichen, ist die Kenntnis der komplexen Anatomie und Physiologie eine wichtige Voraussetzung. Bestimmte Veränderungen am Nagelapparat (Hyperkeratose, Dyschromien, Onycholyse, Tüpfelnägel, Trommelschlegelfinger etc.) sollten bestimmten Nagelstrukturen zugeordnet werden können. Die Biopsie am Nagelbett einerseits sowie am proximalen und lateralen Nagelwall andererseits ist einfach und sicher durchzuführen. Ein Fingerbad (mit Seife) von 10 Minuten erleichtert die Biopsie der so erweichten Nagelplatte [33]. Aus meiner Sicht sollen Nagelbiopsien im Bereiche der Nagelmatrix nur durch Geübte durchgeführt werden. Ein mir wichtiges Anliegen ist die Früherfassung des subungualen Melanoms, das hauptsächlich im Bereich der (distalen) Matrix seinen Ursprung hat. Die Prognose des an dieser Lokalisation selten vorkommenden Melanoms ist häufig schlecht. Das Melanom ist vorwiegend am Daumen oder an der Grosszehe

lokalisiert und präsentiert sich üblicherweise als longitudinale Melanonychie. Zuweilen zeigt der Nagel auch eine nicht pigmentierte Masse (amelanotisch), eine Nageldystrophie oder eine Ulzeration. In solchen Situationen ist die Biopsie mit Einschluss der Nagelmatrix zur Diagnosesicherung eminent wichtig. Die Tumordicke nach Breslow wird das weitere therapeutische Vorgehen bzw. die Prognose bestimmen [34].

Die Hautbiopsie als wertvolle Hilfe bei seltenen neurologischen Erkrankungen

1969 konnten Decloux und Friederici anhand von sechs Patienten, die an einer Mucopolysaccharidose litten, zeigen, dass die histopathologischen Veränderungen an der Haut mit denjenigen an krankhaftem Nervengewebe vergleichbar sind [35]. Die Indikation zur Hautbiopsie als diagnostisches Hilfsmittel bei neurologischen Erkrankungen stellt sich jedoch sehr selten. Es werden dabei die Verteilung der Zellorganellen oder pathologische intra- oder extrazelluläre Stoffwechselprodukte beurteilt. Die Elektronenmikroskopie erlaubt es beispielsweise, ultrastrukturell lysosomale Ablagerungen nachzuweisen. In der Mehrheit der Fälle werden Stoffwechselerkrankungen, die das Nervensystem betreffen, biochemisch und genetisch pränatal identifiziert. Folgende neurologische Erkrankungen können hautbiopsisch diagnostiziert werden (Tab. 4):

- Die Lafora-Erkrankung, d.h. eine Lipofuszinose, die verantwortlich ist für eine progressive myoklonale Epilepsie, assoziiert

mit einem zerebellären Syndrom und einer fortschreitenden Demenz. Die pathologischen homogenen Ablagerungen, d.h. die Lafora-Inklusionskörperchen, finden sich intrazytoplasmatisch paranukleär. Die Inklusionskörperchen entsprechen Glykogengranula und kommen in den apokrinen Schweißdrüsen der Haut vor. Die Hautbiopsie erfolgt entsprechend axillär an unauffälliger Haut.

- Beim CADASIL-Syndrom (*cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie*) findet sich elektronenmikroskopisch granuläres osmiophiles Material in engem Kontakt mit glatten Muskelzellen der Arterien. Die Ablagerungen finden sich zerebral, in Nerven und in der Dermis [36].
- Einige wenige Neuropathien des peripheren Nervensystems mit Befall sensibler Nerven-

fasern kleinen Kalibers sind der Hautbiopsie ebenfalls zugänglich [37].

Tabelle 4 gibt eine kleine Auswahl von neurologischen Erkrankungen, bei denen eine Hautbiopsie diagnostisch hilfreich und die Diagnose vor Symptomausbruch möglich ist. Bisher hat der Autor noch keine eigene Erfahrung in diesem Bereich sammeln können.

Die Expression von Dystrophin in glatter Muskulatur der Haut, d.h. in den *Mm. arrectores pilorum*, kann heute ebenfalls als diagnostisches Hilfsmittel bei der Diagnose der Duchenne-/Becker-Muskeldystrophie herangezogen werden. Bei diesen neuromuskulären Erkrankungen liegt immunhistochemisch eine verminderte oder fehlende Expression von Dystrophin in den glatten Haarmuskelzellen vor [38].

Pränatale Diagnostik schwerwiegender Hauterkrankungen

Die pränatale Diagnostik bei hereditären Hauterkrankungen hat in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht. Ultraschall-gesteuerte fetale Hautbiopsien im zweiten Trimester der Schwangerschaft werden immunhistochemisch und ultrastrukturell untersucht [39–41]. Gesucht werden dabei Enzymdefekte oder Mutationen in Keratin-Genen [41]. Die häufigsten pränatal diagnostizierbaren Genodermatosen stellen die Epidermolysis bullosa, der okulokutane Albinismus und die Harlekin-Ichthyose dar. Die pränatale Diagnostik ist bei Hochrisikofamilien mit schwerwiegendem, teils mutilierendem klinischem Phänotyp sicherlich gerechtfertigt. Die Chorionzottenbiopsie und Amniozentese werden zur fetalen DNA-Untersuchung ebenfalls herangezogen [41]. Heute ist man soweit, dass eine Präimplantationsdiagnose hereditärer Hauterkrankungen bei In-vitro-Fertilisationstechniken möglich ist [40]. Dabei wird die DNA eines einzelnen Blastomeres eines Embryos im Sechs- bis Zehn-Zell-Stadium auf Gendefekte hin untersucht. Anschliessend erfolgt die Implantation eines krankheitsfreien Embryos in den Uterus. Der nächste Schritt wäre die nicht-invasive routinemässige Untersuchung einer einzelnen fetalen Einzelzelle im mütterlichen Blut, beispielsweise eines kernhaltigen Erythrozyten [40]. Obwohl vom wissenschaftlichen Aspekt her beeindruckend, stellen sich zur Zeit nahezu unbeantwortbare ethische und sozialpolitische Fragen. Es versteht sich von selbst, dass eine solche Diagnostik und die sich daraus ergebenden Resultate einer interdisziplinären Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen (Pädiater, Humangenetiker, Gynäkologe, Dermatologe, Ethiker etc.) und der Eltern bedarf.

Tabelle 4. Die Hautbiopsie als diagnostisches Hilfsmittel bei neurologischen Störungen (eine Auswahl).

Lafora-Erkrankung [42]
Lafora-Inklusionskörperchen in den apokrinen Schweißdrüsen
CADASIL [36]
granuläres, elektronenmikroskopisch dichtes, osmiophiles Material an glatten Muskelzellen von Gefässen haftend
Adulte Polyglukosan-Körper-Erkrankung [43]
Inklusionskörper in den Myoepithelien der apokrinen Schweißdrüsen
Unverricht-Lundborg-Erkrankung [44]
membrangebundene Vakuolen mit klarem Inhalt in ekkrinen Schweißdrüsen
Periphere Neuropathie
diabetische Neuropathie [45]
einige wenige sensorische Neuropathien [46]
idiopathische sensorische Neuropathie kleiner Nervenfasern der Kindheit [47]
Infantile demyelinisierende Neuropathie [48]

Quintessenz

- Die Hautbiopsie dient als diagnostisches und therapeutisches Verfahren bei Haut- und systemischen Erkrankungen.
- Die Auswahl der (Primär-)Effloreszenz bei entzündlichen Hauterkrankungen ist wichtig; die frischeste bzw. neueste Läsion soll entnommen werden.
- Adäquate Beschreibung der Makroskopie bzw. klinischer Befunde, evtl. Fotografien beilegen.
- Wahl der effektivsten chirurgischen Methode.
- Vorsichtige Handhabung und korrekte Fixation der Gewebeprobe.
- Bei unklaren Befunden soll der (telefonische) Dialog zwischen Klinikern und Dermato-Pathologen gesucht werden.

Dermatopathologie

Die Haut besitzt bei den inflammatorischen Hauterkrankungen nur eine begrenzte Anzahl an morphologischen Reaktionsmustern. Diese Tatsache erlaubt es dem Histopathologen, eine grosse Anzahl an Differentialdiagnosen zu stellen und gleichzeitig am tatsächlichen Ziel vorbei zu diagnostizieren. Je präziser die makroskopische Beschreibung des Klinikers – Konfiguration der Läsionen, Verteilungsmuster, zeitliches Auftreten, begleitende Sym-

ptome, Auslösefaktoren, Anbehandlung –, umso genauer wird die feingewebliche Diagnose. Es gibt auch Hauterkrankungen mit minimalen histopathologischen Unterschieden, die oft nicht unterscheidbar sind (z.B. gewisse Pigmentstörungen, Arzneimittelexantheme) und die andere Dermatitiden nachahmen (bullöse Hauterkrankungen, kontaktallergische/nummuläre/dyshydrosiforme Dermatitis oder Id-Reaktionen – Ekzem-Subgruppen). Eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern und (Dermato-)Pathologen ist somit unerlässlich.

Literatur

- Rampen FHJ. General practitioners and skin biopsy. *BMJ* 1992;304:575.
- Spates ST. Diagnostic techniques. In: Fitzpatrick JE, Aeling JL, eds. *Dermatologic secrets in color*. Hanley&Belfus, Philadelphia:2001.
- Piérard GE. Dermatopathologie pour le praticien. *Rev Med Liège* 1994;49:536–40.
- Hight AS, Champion RH. Skin biopsy. *Br Med J* 1980;280:1259–60.
- Adam JE. The technic of curettage surgery. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:697–702.
- Sechrist KD, Hanke CW. Skin biopsy techniques: Part 1. *Indiana Med* 1984;77:366–7.
- Arpey CJ. Biopsy of the skin. Thoughtful selection of technique improves yield. *Postgrad Med* 1998;103:179–82, 185–9, 193–4.
- Sechrist KD, Hanke CW. Skin biopsy techniques: Part 2. *Indiana Med* 1984; 77:454–5.
- Baldwin HE, Berck CM, Lynfield YL. Subcutaneous nodules of the scalp: preoperative management. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:818–30.
- Robinson JK, LeBoit PE. Biopsy techniques: description and proper use. In: Arndt AK, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, eds. *Cutaneous medicine and surgery*. Vol. 1. W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo:1996:120–8.
- Miller S, Shevell M, Silver K, Kramer M. The diagnostic yield of the nerve-muscle skin biopsy in paediatric neurology practice. *The Montreal Children's Hospital Neuromuscular Group. Pediatr Rehabil* 1998;2:95–100.
- Schaffner R. Differentialdiagnose bei Hautexzistenzen mit eosinophilen Granulozyten. [Dissertation], Universität Zürich; Zürich:1994.
- Zip C, Murray S, Walsh NMG. The specificity of histopathology in erythroderma. *J Cutan Pathol* 1993; 20:393–8.
- Pinkus H. Skin biopsy: a field of interaction between clinician and pathologist. *Cutis* 1977;20:609–14.
- Weyers W. Dermatologie – einmal anders. Die Biopsie des Melanoms. pink & blue 2001; 2:11–14.
- Witheiler DD, Cockerell CJ. Sensitivity of diagnosis of malignant melanoma: a clinicopathologic study with a critical assessment of biopsy techniques. *Exp Dermatol* 1992;1: 170–5.
- Ackerman AB. Shave biopsies: The good and right, the bad and wrong. *Am J Dermatopathol* 1983;5:211–2.
- Mehregan AH, Pinkus H. Artifacts in dermal histopathology. *Arch Derm* 1966;94:218–25.
- Weyers W, Diaz C, Weyers I, Borghi S. Die Hautbiopsie. *Hautarzt* 1999; 50:145–158.
- Rapini RP. Specimen preparatio. In: Farmer ER, Hood AF, eds. *Pathology of the skin*. McGraw-Hill, New York, St.Louis, London, Madrid, Sydney, Tokyo, Toronto:2000:17–34.
- Lawley T, Yasuo K. Vasculitis. *Dermatol Clinics* 1990;8:681–8.
- Elder D. Lever's Histopathology of the Skin. In: Elder D, ed. Raven Publisher, Philadelphia:1997.
- Scott JE, Ahmed AR. The blistering diseases. *Med Clin North Am* 1998; 82:1239–3.
- Morrison LH. When to request immunofluorescence: practical hints. *Semin Cutan Med and Surg* 1999; 18:36–42.
- Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:803–22.
- Sperling LC. Evaluation of hair loss. *Curr Probl Dermatol* 1996;8: 99–136.
- Hermes B, Paus R. «Vernarbende» Alopezien. *Hautarzt* 1998;49:462–72.
- Trüeb RM. Vernarbende Alopezie: Diagnostik und Therapie. *Praxis* 1997;86:987–92.
- Bon AM, Gilardi S, Itin PH, Trüeb RM, de Viragh P, Wyss M. Checklisten zur Diagnostik und Therapie von Haarkrankheiten. *Dermatologica Helvetica* 1999;6:11–31.
- Rich P. Nail biopsy. Indications and methods. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:673–82.
- Drake LA, Farmer ER, Goltz RW, et al. Guidelines of care for nail disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:529–33.
- Lawry M, Rich P. The nail apparatus: a guide for basic and clinical science. *Curr Probl Dermatol* 1999; 11:161–208.
- Haneke E. Exzisions- und Biopsieverfahren. *Z Hautkr* 1988;63,Suppl 2:17–9.
- Banfield CC, Dawber RPR. Nail melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management. *Br J Dermatol* 1999;141:628–32.
- Decloux RJ, Friederici HR. Ultrastructural studies of the skin in Hurler's syndrome. *Arch Pathol* 1969;88:350–8.
- Ebke M, Dichgans M, Bergmann M, et al. CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol Scand* 1997;95:351–7.
- Corcia P, Martin L. La biopsie cutanée: une aide précieuse pour le diagnostic d'affections neurologiques rares. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:723–4.
- Nijjama T, Higuchi I, Sakoda S, Matsumura T, Fukunaga H, Osame M. Diagnosis of dystrophinopathy by skin biopsy. *Muscle Nerve* 2002; 25:398–401.
- Shimizu H. Prenatal diagnosis of inherited skin disease. *Keio J Med* 1996;45:28–36.
- Shimizu H, Suzumori K. Prenatal diagnosis as test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 1999;19:1–8.
- Rugg EL, Baty D, Shemanko CS, et al. DNA based prenatal testing for the skin blistering disorder epidermolysis bullosa simplex. *Prenat Diagn* 2000;20:371–7.
- White JW Jr, Gomez MR. Diagnosis of Lafora disease by skin biopsy. *J Cutan Pathol* 1988;15:171–5.
- Milde P, Guccion JG, Kelly J, Locatelli F, Jones RV. Adult polyglucosan body disease. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:519–22.
- Cochius J, Carpenter S, Andermann E, et al. Sweat gland vacuoles in Unverricht-Lundborg disease: a clue to diagnosis? *Neurology* 1994; 44:2372–5.
- Polydefkis M, Hauer P, Griffin JW, McArthur JC. Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2001;3:23–8.

- 46 McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995;45:1848-55.
- 47 Wakamoto H, Hirai A, Manabe K, Hayashi M. Idiopathic small-fiber sensory neuropathy in childhood: a diagnosis based on objective findings on punch skin biopsy specimens. *J Pediatr* 1999;135:257-60.
- 48 Ceuterick-de Groote C, De Jonghe P, Timmerman V, et al. Infantile demyelinating neuropathy associated with a de novo point mutation on Ser72 in PMP22 and basal lamina onion bulbs in skin biopsy. *Pathol Res Pract* 2001;197:193-8.