

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

**Untersuchungen zur Epidemiologie, Klinik und Immunpathologie
blasenbildender Autoimmundermatosen an der Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck (2004-2007)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Elena Margolina
aus Dnepropetrovsk

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Iakov Shimanovich
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Rudolf

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.12.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Bullöses Pemphigoid	6
1.2 Pemphigoid gestationis	6
1.3 Schleimhautpemphigoid	7
1.4 Anti-p200-Pemphigoid	8
1.5 Lichen ruber pemphigoides	8
1.6 Lineare IgA-Dermatose	8
1.7 Dermatitis herpetiformis	9
1.8 Pemphigus	10
2. Fragestellung	11
3. Material und Methoden	12
3.1 Patienten	12
3.2 Datenerhebung	12
3.3 Diagnostik	12
3.3.1 Direkte Immunfluoreszenz	12
3.3.2 Indirekte Immunfluoreszenz	13
3.3.3 Histopathologie	13
3.3.4 ELISA	13
3.3.5 Immunoblot	14
4. Ergebnisse	15
4.1 Epidemiologie	15
4.2 Klinik	20
4.3 Histopathologie	22
4.4 Direkte Immunfluoreszenz	27
4.5 Indirekte Immunfluoreszenz	29
4.6 ELISA	32
4.7 Immunoblot	33

5. Diskussion	40
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	51
8. Abkürzungsverzeichnis	59
9. Danksagung	60
10. Lebenslauf	61

1. Einleitung

Die blasenbildenden Autoimmundermatosen sind eine Gruppe von oft schwer verlaufenden Haut- und Schleimhauterkrankungen, die durch eine Kontinuitätsunterbrechung zwischen Epidermis und Dermis hervorgerufen werden. Sie sind gekennzeichnet durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen dermale Strukturproteine. Je nach Zielstrukturen der Antikörpern unterscheidet man 4 Hauptgruppen von Autoimmundermatosen: Pemphiguserkrankungen, Pemphigoiderkrankungen, Epidermolysis bullosa acquisita und Dermatitis herpetiformis. Pemphigusautoantikörper binden intraepidermal und sind gegen desmosomale Proteine gerichtet – dies führt zu intraepidermalen Blasen. Zu den Pemphiguserkrankungen zählen: Pemphigus vulgaris, Pemphigus vegetans, Pemphigus herpetiformis, Pemphigus foliaceus, endemischer Pemphigus, Pemphigus seborrhoicus, Pemphigus erythematosis, arzneimittelinduzierter Pemphigus und der IgA-Pemphigus. Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus, die beiden häufigsten Typen dieser Erkrankungsgruppe, wurden in an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck in dem untersuchten Zeitraum diagnostiziert.

Bei den Pemphigoiderkrankungen sind die Autoantikörper gegen hemidesmosomale Strukturproteine gerichtet. Sie sind durch subepidermale, manchmal hämorrhagische Blasen gekennzeichnet. Zu den Pemphigoiderkrankungen zählen bullöses Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, Lichen ruber pemphigoides, lineare IgA-Dermatose, Schleimhautpemphigoid, Antiplektinpemphigoid, Anti-Typ-IV-Kollagen-Pemphigoid, Anti-p105-Pemphigoid und Anti-p200-Pemphigoid. In dem von uns untersuchtem Zeitraum wurden bullöses Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, Lichen ruber pemphigoides, lineare IgA-Dermatose, Schleimhautpemphigoid und Anti-p200-Pemphigoid diagnostiziert und in dieser Arbeit behandelt.

Epidermolysis bullosa acquisita ist eine Autoimmundermatose, bei der die Autoantikörper gegen TypVII-Kollagen in der Basalmembran gerichtet sind.

Dermatitis herpetiformis (auch Morbus Duhring genannt) wird als assoziierte Hauterkrankung einer Zöliakie aufgefasst. In der papillaren dermis finden sich bei diesen Patienten granuläre Ablagerungen der IgA-Autoantikörper, im Serum lassen sich die IgA-Endomysium-Antikörper nachweisen.

Zur Inzidenz der bullösen Autoimmundermatosen gibt es nur wenige Studien. Durch die

frühere und sichere Diagnosestellung bei verbesserten diagnostischen Verfahren ist es anzunehmen, dass die Inzidenz der blasenbildenden Dermatosen gestiegen ist. Zu der Inzidenz in Norddeutschland gibt es keine Angaben.

1.1 Bullöses Pemphigoid

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose. Lever beschrieb 1953 die klinischen und histologischen Veränderungen des BP und grenzte erstmals die Erkrankung vom Pemphigus ab (40). Betroffen sind hauptsächlich Menschen im höheren Lebensalter. Die klinischen Manifestationen gehen fast immer mit Juckreiz einher. Das Krankheitsbild ist bei voller Ausprägung durch pralle, meist seröse Blasen gekennzeichnet. Prädilektionsstellen sind das untere Abdomen, die Innenseiten der Oberschenkel und Unterarme und die Intertrigines (77). Die Schleimhäute sind selten betroffen (34). Histologisch ist das BP durch eine subepidermale Spaltbildung und ein oberflächliches koriales Infiltrat mit eosinophilen und/oder neutrophilen Granulozyten gekennzeichnet. In der direkten Immunfluoreszenz (IF) periläsionaler Haut lassen sich lineare Ablagerungen von C3 an der dermoepidermalen Junctionszone nachweisen. In 80-90 % der Fälle werden zusätzlich meist schwächere Ablagerungen von IgG, seltener auch von IgA in der gleichen Lokalisation gefunden. In der indirekten IF auf humaner Spalthaut lassen sich beim BP zirkulierende Autoantikörper nachweisen, die im Dach der artifiziellen Blase binden (33). Im Immunoblot mit Extrakten kultivierter humaner Keratinozyten erkennen diese Autoantikörper zwei hemidesmosomale Proteine, die als BP180 (180 kDa) und BP230 (230 kDa) bezeichnet werden. Diese Proteine sind Bestandteile eines Komplexes, der eine Verbindung der intermediären Keratinfilamente der basalen Keratinozyten mit Strukturen der papillären Dermis vermittelt (79).

Das BP ist eine selbstlimitierte Erkrankung, die unbehandelt über Jahre bestehen bleibt und einen chronischen Verlauf mit Wechsel von Spontanremissionen und Exazerbationen nimmt. Dennoch sterben 20 bis 40% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (52, 53, 70).

1.2 Pemphigoid gestationis

Das Pemphigoid gestationis (PG), früher als Herpes gestationis bezeichnet, ist eine selbstlimitierte Autoimmundermatose der Schwangerschaft und der frühen

Postpartalperiode. Häufig geht den Hauteffloreszenzen ein starker Juckreiz voraus. Das PG beginnt oft periumbilikal mit ekzematösen, urtikariellen oder papulösen Hautveränderungen, die sich auf das ganze Integument ausbreiten können. Das Gesicht bleibt meist ausgespart. Eine Schleimhautbeteiligung findet sich in weniger als 10% der Fälle (63). In der direkten IF zeigen sich, ähnlich wie beim BP, lineare Ablagerungen von C3 und seltener auch von IgG an der dermo-epidermalen Junktionszone (63). Die zirkulierenden Antikörper beim PG lassen sich mit Hilfe einer modifizierten indirekten IF auf humaner Spalthaut nachweisen (sog. HG-Test). Sie sind fast ausschließlich gegen die immundominante NC16A-Domäne des BP180 gerichtet (49). Da es sich um eine schwangerschaftsassozierte Dermatose handelt, heilt PG in der Regel spätestens 6 Monate nach Entbindung ab, kann aber in den weiteren Schwangerschaften rezidivieren. Sehr selten wird ein Übergang in ein BP beobachtet.

1.3 Schleimhautpemphigoid

Das Schleimhautpemphigoid (SP) ist eine heterogene Erkrankung im Bezug auf die Klinik, immunfluoreszensoptische Befunde und Zielantigene. Alle Schleimhäute können betroffen sein. Am häufigsten ist die Mundschleimhaut betroffen (etwa 85%), die Beteiligung der Konjunktiven liegt in etwa 65% der Fälle vor, Larynx, Pharynx, Ösophagus und die verhornende Haut können in jeweils etwa 10% der Fälle betroffen sein (36). In der Mundhöhle sieht man fibrinbelegte Erosionen, Erytheme und Blasen. Eine okuläre Manifestation ist anfangs durch starke, rezidivierende konjunktivale Hyperämie, Fremdkörpergefühl und Sekretabsonderung charakterisiert. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Bindegewebsvermehrung und daraus resultierenden Fornixverkürzung, sowie Symblepharon- und Ankyloblepharonbildung (59). Trotz aller therapeutischen Anstrengungen ist die Progression der Erkrankung häufig nicht zu vermeiden und sie führt auch heute noch in 20% der Fälle zur Erblindung (30). Der Schleimhautbefall des Nasen-Rachenraums äußert sich durch rezidivierendes Nasenbluten, Sinusitiden und Heiserkeit bis hin zu einer ernsten Larynxstenose.

Das histopathologische Bild des Schleimhautpemphigoids ähnelt dem des BP. In der direkten IF periläsionaler Biopsien lassen sich lineare Ablagerungen von IgG und C3 nachweisen. In der indirekten IF auf humaner Spalthaut finden sich in ca. 50% der Fälle zirkulierende Autoantikörper, die entweder die epidermale oder die dermale Seite des

Spaltes erkennen (60). Mittels Immunoblots mit geeigneten Substraten konnte gezeigt werden, dass die Autoantikörper mit einem dermalen Bindungsmuster gegen Laminin 332 oder Typ VII Kollagen, und solche mit einem epidermalen Bindungsmuster gegen BP180 oder $\alpha 6\beta 4$ Integrin gerichtet sind. BP180 und Laminin 332 stellen die zwei häufigsten Zielantigene beim Schleimhautpemphigoid dar (60).

1.4 Anti-p200-Pemphigoid

Anti-p200-Pemphigoid ist eine seltene subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose, die durch eine Autoimmunantwort gegen ein 200 kDa schweres nichtkollagenes Glykoprotein der dermoepidermalen Junktionszone gekennzeichnet ist (62). Hierbei handelt es sich um die $\gamma 1$ -Kette des Laminins (15). Klinisch ähnelt die Erkrankung am häufigsten dem BP, kann aber auch andere blasenbildende Autoimmundermatosen, wie z.B. die Epidermyolysis bullosa acquisita oder Dermatitis herpetiformis imitieren (17). In der indirekten IF auf humaner Spalthaut lassen sich zirkulierende IgG-Autoantikörper gegen die dermale Seite des künstlichen Spaltes nachweisen (76). Im Immunoblot mit Extrakt humaner Dermis lässt sich die Reaktivität gegen das 200 kDa schwere saure Protein nachweisen, das der $\gamma 1$ -Kette des Laminins entspricht (15, 62).

1.5 Lichen ruber pemphigoides

Lichen ruber pemphigoides ist eine sehr seltene Dermatose, bei der es zum Auftreten eines BP-ähnlichen Krankheitsbildes auf dem Boden eines vorbestehenden Lichen ruber planus kommt. Möglicherweise führt die Basalmembranschädigung i.R. des Lichen ruber zur Induktion einer Autoimmunantwort. Klinisch entwickeln die Patienten pralle Blasen sowohl auf den Läsionen eines Lichen ruber als auch auf erscheinungsfreier Haut (26). Die immunpathologischen Befunde sind ähnlich wie beim BP. Die Autoantikörper sind bevorzugt gegen die C-terminalen Anteile der NC16A-Domäne des BP 180 gerichtet (81). Der klinische Verlauf ist meist milder als beim BP und es zeigt sich oft ein besseres therapeutisches Ansprechen.

1.6 Lineare IgA-Dermatose

Die lineare IgA-Dermatose (LAD) tritt sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter

auf, wobei sie beim Kind die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose darstellt (71). Das klinische Bild der Erkrankung ist vielfältig. Prädilektionsstellen sind Gesicht, Kapillitium und Anogenitalregion. Vor allem im Erwachsenenalter kann auch Schleimhautbeteiligung vorliegen. Es finden sich stark juckende Erytheme und später pralle Blasen, die meist gruppiert angeordnet sind. Das histopathologische Bild der LAD kann dem des BP oder der Dermatitis herpetiformis täuschend ähnlich aussehen. In der direkten IF findet man jedoch lineare IgA-Ablagerungen entlang der dermo-epidermalen Junktionszone. In der indirekten IF auf humaner Spalthaut lassen sich zirkulierende IgA-Antikörper gegen die epidermale Seite des Spaltes nachweisen (21, 80). Diese Autoantikörper sind gegen BP180, insbesondere gegen seine lösliche 120 kDa schwere Ektodomäne (LAD-1 Antigen) gerichtet (21).

Die LAD kann durch diverse Arzneimittel induziert werden, am häufigsten durch Vancomycin und Lithium, seltener durch Diclofenac, Captopril oder Phenytoin (11, 37).

Die Erkrankung ist beim Kind meist selbstlimitiert. Eine Ausheilung tritt innerhalb von 2-6 Jahren ein. Beim Erwachsenen verläuft LAD häufiger chronisch, spricht aber in der Regel gut auf eine Therapie mit Dapson an.

1.7 Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH) ist eine Erkrankung des frühen und mittleren Erwachsenenalters, die in Skandinavien, Schottland und Irland häufiger als in Mitteleuropa vorkommt und als assoziierte Hauterkrankung einer glutensensitiven Enteropathie (Zöliakie, einheimische Sprue) aufgefasst werden kann (10). Es treten erythematöse, häufig exkorierte Papeln bevorzugt an den Extremitätenstreckseiten auf. Die Mundschleimhaut ist nicht befallen. Bläschen sind selten zu sehen. Subjektiv steht ein starker, brennender, mitunter schmerzhafter Juckreiz im Vordergrund (10). In der direkten Immunfluoreszenz lassen sich granuläre IgA-Ablagerungen in der papillaren Dermis nachweisen. Bei der DH und Zöliakie finden sich zirkulierende IgA-Antikörper gegen Endomysium, die sich mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Affenösophagus nachweisen lassen und gegen gewebeständige und epidermale Transglutaminase gerichtet sind (56). Neben einer medikamentösen Therapie gehört eine konsequente glutenfreie Diät zur Behandlung, unter der es zur kompletten Abheilung sowohl an der Haut als auch im Darm kommen kann (30).

1.8 Pemphigus

Pemphigus ist eine Gruppe schwerer blasenbildenden Autoimmundermatosen, die histologisch durch intraepidermale Akantholyse und immunpathologisch durch zirkulierende und gewebsgebundene Autoantikörper gegen epidermale Desmosome gekennzeichnet ist. Desmosome sind Proteinkomplexe, die die Adhäsion von Keratinozyten zueinander gewährleisten. In der direkten IF lassen sich beim Pemphigus interzelluläre Ablagerungen von IgG und C3 im Epithel nachweisen. Die zirkulierenden Autoantikörper werden mit Hilfe der indirekten IF auf Affenösophagus erfasst, wo diese ebenfalls mit einem interzellulären Muster binden (3, 9). Diese Antikörper sind gegen desmosomale Proteine Desmoglein 1 und Desmoglein 3 gerichtet und deren Spiegel korrelieren eng mit der Krankheitsaktivität des Pemphigus (29). Die zwei häufigsten Varianten des Pemphigus werden als Pemphigus vulgaris (PV) und Pemphigus foliaceus (PF) bezeichnet.

PV ist die häufigste Form des Pemphigus, bei der sich die ersten Manifestationen meist in der Mundhöhle zeigen. Hier finden sich meist keine Blasen, sondern schmerzhafte Erosionen der Wangenschleimhaut. Daneben sind auch Gaumen, Gingiva, Zunge, Mundboden, seltener die Schleimhäute von Nase, Pharynx, Larynx und Ösophagus betroffen (4). Die Hautveränderungen imponieren als schlaaffe Blasen und Erosionen. Die Autoantikörper sind gegen Desmoglein 3 und manchmal zusätzlich gegen Desmoglein 1 gerichtet (3). Die typische histologische Veränderung ist Akantholyse mit suprabasaler Spaltbildung. Der PV ist eine schwere Erkrankung, die unbehandelt mit einer mittleren Überlebensdauer von 15 Monaten letal verläuft.

Beim PF fehlt die Schleimhautbeteiligung. Klinisch finden sich meist in seborrhoischen Arealen Schuppen, Erosionen und Krusten (4). Subjektiv klagen die Patienten über Brennen und Juckreiz. Die Erkrankung ist durch UV-Licht provozierbar. Die Autoantikörper sind ausschließlich gegen Desmoglein 1 gerichtet (3). Histologisch sieht man akantholytische Spalte subkorneal oder im Stratum granulosum. PF verläuft chronisch, aber meist weniger aggressiv als PV. Aufgrund der Photosensitivität ist häufig eine Verschlechterung in den Sommermonaten zu beobachten.

2. Fragestellung

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, die Inzidenzzahlen der blasenbildenden Autoimmundermatosen in Norddeutschland zu ermitteln. Es wurden die für die Fragestellung relevanten epidemiologische, immunpathologische und klinische Daten bei den Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen, die an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck im Zeitraum vom 01.06.2004 bis 01.08.2007 diagnostiziert und behandelt wurden, retrospektiv erfasst. Hierbei wurden nur Patienten aus dem unmittelbaren Einzugsgebiet der Klinik für Dermatologie in Lübeck zur Datenerhebung herangezogen. Erfasst wurden im Einzelnen: Geschlecht, Alter bei der Diagnosestellung, klinische Ausprägung der Erkrankung bei der Erstdiagnose, Ergebnisse der histologischen, immunpathologischen und immunserologischen Untersuchungen bei der Diagnosestellung.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

In unsere Studie wurden insgesamt 65 Patienten aufgenommen, bei denen die Erstdiagnose einer bullösen Autoimmundermatose im Zeitraum vom 01.06.2004 bis 01.08.2007 an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck erfolgte und die aus dem unmittelbaren Einzugsgebiet unserer Klinik stammten. 1.....Die Diagnosestellung erfolgte anhand der Klinik, des histopathologischen Befundes, der Ergebnisse der direkten und indirekten IF sowie der Immunoblot- und ELISA-Untersuchungen.

3.2 Datenerhebung

Als Datenquellen dienten die stationären und ambulanten Krankenakten. Erfasst wurden klinische Befunde der Patienten bei Aufnahme sowie Ergebnisse der immunpathologischen, histologischen und immunerologischen Untersuchungen.

Die zur Inzidenzberechnung notwendigen Bevölkerungszahlen wurden entsprechend dem festgelegten Einzugsgebiet der Klinik für Dermatologie der Universität zu Lübeck durch das Statistische Amt Mecklenburg-Vorpommern und das Statistische Amt Schleswig-Holstein zur Verfügung gestellt. Das Einzugsgebiet wurde anhand von mehrjährigem Zuweisungsverhalten der niedergelassenen Haut- und Hausärzte festgelegt. 2....

3.3 Diagnostik

Neben der Klinik und Histologie ist für die Diagnosestellung einer bullösen Autoimmundermatose der Autoantikörpernachweis in der Haut und im Serum unabdingbar. Diese Untersuchungen wurden im Autoimmunlabor der Klinik für Dermatologie in Lübeck durchgeführt.

3.3.1 Direkte Immunfluoreszenz

Die direkte IF weist die in der Haut des Patienten gebundenen Autoantikörper nach und sichert die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose. Für die direkte IF wurden Biopsien periläsionaler Haut entnommen und als Gefriermaterial aufgearbeitet. Hierbei wurden 6 µm dicke Kryoschnitte mit Fluoresceinisothiocyanat (FITC)-konjugierten Ziegenantikörpern gegen humanes IgG, IgM, IgA und Komplementfaktor C3 inkubiert. Die Beurteilung erfolgte mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops bei 525 nm (76).

3.3.2 Indirekte Immunfluoreszenz

Die indirekte IF weist die im die Serum zirkulierenden Antikörper auf Organschnitten nach. Als Substrat wurde Affenösophagus oder NaCl-separierte humane Spalthaut verwendet. Hierbei wurden 6 µm dicke Organschnitte mit Patientenseren inkubiert. Die Antikörpertiter wurden ggf. durch serielle Serumverdünnung von 1:10 bis 1:5120 ermittelt. Als Zweitantikörper wurde ein FITC-konjugierter Ziegenantikörper gegen humanes IgG oder IgA in einer Verdünnung von 1:100 eingesetzt (76). Die Beurteilung erfolgte mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops bei 525 nm.

3.3.3 Histopathologie

Für die histopathologische Untersuchung wurden läsionale Hautbiopsien entnommen. Die Präparate wurden mit Formalin fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

3.3.4 ELISA

Der Nachweis von zirkulierenden Autoantikörpern gegen BP180 NC16A, BP230, Desmoglein 1 und Desmoglein 3 wurde mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Systeme (Medical und Biological Laboratories, Japan) durchgeführt und folgte den Empfehlungen des Herstellers (29, 57, 74). Ein Teil der Antikörperbestimmungen gegen BP180 NC16A wurde auch mit einem entsprechenden ELISA-System der Firma Euroimmun, Lübeck durchgeführt (68). Der Nachweis von IgA-Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase erfolgte mit einem ELISA-System der Firma Immundiagnostik AG, Bensheim (51).

Mit rekombinanten Proteinen beschichtete ELISA-Platten wurden zunächst mit Patientenseren und anschließend nach einem Waschvorgang mit einem peroxidasekonjugierten Antikörper gegen humanes IgG bzw. IgA inkubiert. Nach

Entwicklung einer Farbreaktion wurde die optische Dichte bei 492 nm gemessen und die ermittelten Extinktionswerte in Einheiten umgewandelt. Die Werte, die als obere Grenze des Normalbereichs gelten, sind in der **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1. Obere Grenzen der Normalbereiche beim Nachweis zirkulierender Autoantikörper mittels verschiedener ELISA-Systeme.

Testsystem	Obergrenze des Normalbereiches
BP180 NC16A ELISA (Medical and Biological Laboratories)	9 U/ml
BP180 NC16A ELISA (Euroimmun)	20 U/ml
BP230 ELISA	10 U/ml
Desmoglein 1 ELISA	14 U/ml
Desmoglein 3 ELISA	7 U/ml
Gewebstransglutaminase ELISA	18 U/ml

3.3.5 Immunoblot

Der Nachweis von zirkulierenden Autoantikörpern gegen das LAD-1-Antigen, das p200-Antigen, Laminin 332 und Typ VII Kollagen wurde mittels Immunoblot durchgeführt und folgte den publizierten Protokollen (62, 66, 67). Hierzu wurden die geeigneten Substrate mittels SDS-PAGE elektrophoretisch aufgetrennt, auf Nitrozellulose übertragen und anschließend mit Patientenseren inkubiert. Die Antigen-Autoantikörper-Reaktion wurde dann mit Hilfe eines geeigneten Peroxidase-konjugierten Zweitantikörpers gegen humanes IgG bzw. IgA und Diaminobenzidin sichtbar gemacht.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Im Untersuchungszeitraum vom Juni 2004 bis zum August 2007 wurden im Einzugsgebiet der Klinik für Dermatologie in Lübeck 65 Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen neu diagnostiziert (**Tabelle 2**). Es ergab sich die folgende Aufteilung der Diagnosen:

Tabelle 2. Absolute Anzahl der Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen und die errechneten Inzidenzen einzelner Erkrankungen, die im Untersuchungszeitraum in Lübeck diagnostiziert wurden.

Erkrankung	Inzidenz*	Anzahl
Bullöses Pemphigoid	16,8	46
Pemphigoid gestationis	0,7	2
Schleimhautpemphigoid	1,1	3
Anti-p200-Pemphigoid	1,1	3
Lichen ruber pemphigoides	0,4	1
Lineare IgA-Dermatose	0,7	2
Dermatitis herpetiformis	0,7	2
Pemphigus vulgaris	1,5	4
Pemphigus foliaceus	0,7	2
Gesamt	23,8	65

* Anzahl neuer Erkrankungsfälle/1 Million Einwohner/Jahr

Die Einwohnerzahl im Einzugsgebiet betrug am 01.01.2005 863070, so dass sich eine Gesamtinzidenz von 23,8 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr ergibt.

Bullöses Pemphigoid

Im Beobachtungszeitraum wurde an der Klinik für Dermatologie in Lübeck bei 46 Patienten die Diagnose eines bullösen Pemphigoids gestellt. Zweiunddreißig (69,6%) der Patienten waren weiblich, 14 (30,4%) waren männlich (Frauen : Männer = 2,3:1). Die Inzidenz für das BP betrug 16,8 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr.

Das Alter des jüngsten Patienten betrug 54 Jahre, das des ältesten Patienten 94 Jahre. Ein Patient (2,2%) war zwischen 51 und 60 Jahre alt, ein Patient (2,2%) zwischen 61 und 70 Jahre alt, 13 Patienten (28,3%) zwischen 71 und 80 Jahre alt und 23 Patienten (50%) zwischen 81 und 90 Jahre alt. Acht Patienten (17,4%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 90 Jahre alt (**Tabelle 3, Abbildung 1**).

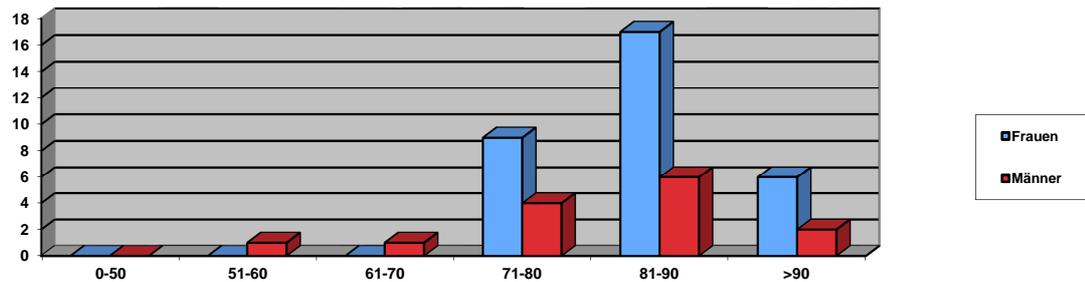


Abbildung 1. Altersbezogene und geschlechtsspezifische Verteilung der Neuerkrankungen beim bullösen Pemphigoid.

Das Durchschnittsalter aller BP-Patienten lag bei 82,7 Jahren (Median 84). Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug bei Frauen 83,9 Jahre (Median 85), das bei Männern 79,9 Jahre (Median 81). Die Inzidenz für das weibliche Geschlecht lag mit 11,9 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr deutlich höher als für das männliche Geschlecht (6,7 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr).

Pemphigoid gestationis

Ein Pemphigoid gestationis wurde im Untersuchungszeitraum bei 2 Patientinnen diagnostiziert. Die Inzidenz betrug 0,7. Beide Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose 34 Jahre alt (**Tabelle 3**).

Schleimhautpemphigoid

Zwischen Juni 2004 und August 2007 wurde in unserer Klinik bei drei Patienten aus dem Referenzgebiet die Diagnose eines Schleimhautpemphigoids gestellt. Zwei Patienten waren weiblich, ein Patient war männlich (**Tabelle 3**). Die Inzidenz lag demnach bei 1,1 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr.

Der jüngste Patient war 55, der älteste 78 Jahre alt. Das Durchschnittsalter für das

Schleimhautpemphigoid lag bei 66,6 Jahren (Median 67).

Anti-p200-Pemphigoid

Bei drei Patienten wurde die Diagnose eines Anti-p200-Pemphigoids gestellt. Zwei Patienten waren männlich, eine Patientin weiblich. Die Inzidenz lag bei 1,1 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr.

Der jüngste Patient war 66 Jahre alt, der älteste 91 Jahre alt (**Tabelle 3**). Das Durchschnittsalter betrug 81,7 Jahre (Median 88).

Lichen ruber pemphigoides

Im o.g. Beobachtungszeitraum wurde im Einzugsgebiet der Universitäts-Hautklinik Lübeck bei einer Patientin Lichen ruber pemphigoides diagnostiziert. Die Inzidenz lag somit bei 0,4 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner und Jahr. Die Patientin war bei der Diagnosestellung 48 Jahre alt (**Tabelle 3**).

Lineare IgA-Dermatose

Die Diagnose einer Vancomycin-induzierten linearen IgA-Dermatose wurde bei einem 56-jährigen männlichen Patient gestellt. Zusätzlich diagnostizierten wir in diesem Untersuchungszeitraum eine idiopathische lineare IgA-Dermatose bei einer 15jährigen Patientin. Die Inzidenz lag damit bei 0,7 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr (**Tabelle 3**).

Dermatitis herpetiformis

Beide Patienten mit DH waren männlich, im Alter von jeweils 46 und 67 Jahren (**Tabelle 3**), die Inzidenz lag bei 0,7 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr.

Pemphigus vulgaris

Im Zeitraum vom Juni 2004 bis zum August 2007 wurde an der Universitäts-Hautklinik in Lübeck bei 4 Patienten ein PV diagnostiziert (**Tabelle 2**). Alle Patienten waren weiblich. Die Inzidenz für das Einzugsgebiet der Klinik betrug 1,5 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr.

Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 34 Jahre alt, die älteste 62 Jahre alt (**Tabelle 3**), das Durchschnittsalter lag bei 47,2 Jahren (Median 44).

Pemphigus foliaceus

Im o.g. Zeitraum wurde im Einzugsgebiet der Klinik für Dermatologie in Lübeck bei zwei Patienten ein PF diagnostiziert. Beide Patienten waren männlich im Alter von jeweils 46 und 85 Jahren (**Tabelle 3**). Die Inzidenz betrug 0,7 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr.

Die Gesamtinzidenz für PV und PF lag dementsprechend bei 2,2 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr, das Verhältnis von PV zu PF betrug 2:1.

Tabelle 3. Alter, Geschlecht, Diagnose und Zeit bis zur Diagnosestellung bei Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen.

Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Zeit bis zur Diagnosestellung
1	W	85	BP	6 Tage
2	W	81	BP	5 Tage
3	M	91	BP	3 Tage
4	W	76	BP	1 Monat
5	W	82	BP	5 Monate
6	M	91	BP	2 Wochen
7	W	93	BP	3 Wochen
8	W	87	BP	3 Monate
9	W	81	BP	2 Wochen
10	W	87	BP	4 Wochen
11	M	72	BP	4 Wochen
12	W	87	BP	2 Wochen
13	W	89	BP	1 Monat
14	W	75	BP	6 Monate
15	W	92	BP	NB
16	M	84	BP	1 Jahr
17	W	NB	BP	NB
18	W	76	BP	2 Monate
19	M	54	BP	mehrere Monate
20	W	79	BP	3 Wochen
21	W	89	BP	mehrere Monate
22	W	90	BP	1 Jahr
23	W	80	BP	1 Monat

Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Zeit bis zur Diagnosestellung
24	M	88	BP	1 Jahr
25	M	73	BP	NB
26	M	85	BP	4 Monate
27	M	69	BP	1 Jahr
28	W	89	BP	NB
29	W	84	BP	3 Wochen
30	W	81	BP	1 ½ Jahre
31	W	91	BP	NB
32	M	79	BP	1 Woche
33	M	87	BP	4 Wochen
34	M	85	BP	4 Wochen
35	W	81	BP	2 Wochen
36	W	87	BP	4 Monate
37	W	88	BP	3 Wochen
38	M	79	BP	3 Wochen
39	M	81	BP	1 Woche
40	W	89	BP	1 Woche
41	W	94	BP	NB
42	W	75	BP	8 Monate
43	W	76	BP	5 Monate
44	W	75	BP	3 Wochen
45	W	82	BP	2 Wochen
46	W	92	BP	4 Monate
47	W	34	PG	1 Monat
48	W	34	PG	1 Monat
49	W	55	SP (Anti-Laminin 332)	2 Jahre
50	W	78	SP (Anti – BP180)	3-4 Jahre
51	M	67	SP (Anti – BP180)	2 Monate
52	M	66	Anti-p200-Pemphigoid	3 Jahre
53	M	91	Anti-p200-Pemphigoid	NB
54	W	88	Anti-p200-Pemphoigoid	< 1 Woche

Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Zeit bis zur Diagnosestellung
55	W	48	Lichen ruber pemphigoides	2 Monate
56	W	15	LAD	NB
57	M	56	LAD	1 Woche
58	M	67	DH	5 Wochen
59	M	46	DH	3 Jahre
60	W	34	PV	1 Monat
61	W	49	PV	6 Monate
62	W	62	PV	2 Jahre
63	W	44	PV	2 ½ Monate
64	M	46	PF	5 Wochen
65	M	85	PF	3 Wochen

4.2 Klinik

Bullöses Pemphigoid

Von den 46 Patienten mit BP fanden sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 42 Patienten (91,3%) Blasen. Keine intakten Blasen, sondern lediglich Erosionen und Krusten zeigten sich bei restlichen 4 Patienten (8,7%). Die Mundschleimhautbeteiligung war bei 2 Patienten (4,3%) vorhanden (**Abbildung 2, Tabelle 4**).

Die anamnestischen Angaben zum Zeitintervall von der Erstmanifestation der Hautveränderungen bis zur Diagnosestellung ließen sich bei 41 Patienten (85,4%) evaluieren (**Tabelle 3**). Dieses Intervall lag zwischen 3 Tagen und 1½ Jahren (Durchschnitt 6 Wochen, Median 4 Wochen).

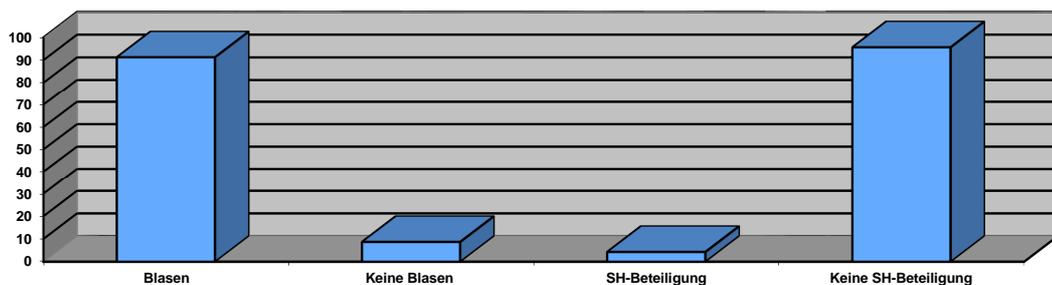


Abbildung 2. Klinisches Erscheinungsbild beim BP in %

Pemphigoid gestationis

Bei beiden Patientinnen mit dem Pemphigoid gestationis zeigte sich eine Blasenbildung am Integument bei fehlender Schleimhautbeteiligung (**Tabelle 4**). Die Diagnose wurde bei beiden Patientinnen innerhalb von 4 Wochen nach dem Auftreten der ersten Hautveränderungen gestellt (**Tabelle 3**).

Schleimhautpemphigoid

Bei allen 3 Patienten mit dem Schleimhautpemphigoid war die Erkrankung auf die Schleimhäute beschränkt (**Tabelle 4**). Die Zeit zwischen dem Auftreten der Schleimhautveränderungen und der Diagnosestellung lag zwischen 2½ Monaten und 3½ Jahren (**Tabelle 3**) mit einem Durchschnitt von 16 Monaten.

Anti-p200-Pemphigoid

Alle 3 Patienten mit der Diagnose des Anti-p200-Pemphigoids wiesen Blasen an der Haut auf, bei zwei Patienten war auch die Schleimhaut beteiligt (**Tabelle 4**). Bei einer Patientin war der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome nicht evaluierbar, bei den beiden übrigen Patienten betrug er jeweils einige Tage und 3 Jahre (**Tabelle 3**).

Lichen ruber pemphigoides

Die Patientin, bei der Lichen ruber pemphigoides diagnostiziert wurde, zeigte zum Zeitpunkt der Diagnose Blasen an der Haut und Erosionen im Bereich der Mundschleimhaut (**Tabelle 4**). Zusätzlich bestanden Haut- und Mundschleimhautveränderungen i.S. eines Lichen ruber. Vom Auftreten der ersten Hautveränderungen bis zur Diagnosestellung vergingen 2 Monate (**Tabelle 3**).

Lineare IgA-Dermatose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wies der Patient mit der Vancomycin-induzierten LAD neben prallen Blasen an der Haut auch Erosionen der Mundschleimhaut auf (**Tabelle 4**). Die Diagnose konnte bei ihm eine Woche nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt werden (**Tabelle 3**). Bei der zweiten Patientin zeigten sich Hautveränderungen ohne Schleimhautbeteiligung (**Tabelle 4**). Das Intervall zwischen der Diagnosestellung und klinischer Erstmanifestation der Erkrankung ist uns nicht bekannt.

Dermatitis herpetiformis

Bei beiden Patienten mit DH wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine manifeste Hauterkrankung dokumentiert (**Tabelle 3**). Die Schleimhäute waren nicht betroffen (**Tabelle 4**).

Pemphigus vulgaris

Alle 4 Patienten mit PV wiesen zum Diagnosezeitpunkt Mundschleimhauterosionen auf. Bei einer Patientin fanden sich zusätzlich Blasen und Erosionen im Bereich der verhornenden Haut (**Tabelle 4**).

Die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung lag zwischen 1 Monat und 2 Jahren (**Tabelle 3**). Im Durchschnitt betrug diese Zeitspanne 8,2 Monate.

Pemphigus foliaceus

Der PF manifestierte sich bei beiden Patienten mit Blasenbildung ohne Schleimhautbeteiligung (**Tabelle 4**). Von der Feststellung der Hautveränderungen bis zur gesicherten Diagnose vergingen bei einem Patienten 3 und bei dem zweiten Patienten 5 Wochen (**Tabelle 3**).

4.3 Histopathologie

Bullöses Pemphigoid

Bei 33 von 46 BP-Patienten (71,7%) wurde eine histopathologische Untersuchung einer läsionalen Hautbiopsie durchgeführt. Die subepidermale Blasenbildung fand sich bei 23 Patienten (69,7%). In 31 Biopsien (94%) zeigte sich ein gemischtzelliges lymphohistiozytäres Infiltrat, das in 31 Fällen von eosinophilen Granulozyten dominiert wurde. Bei einem Patienten fanden sich reichlich neutrophile und keine eosinophilen Granulozyten im Infiltrat (**Tabelle 4**).

Pemphigoid gestationis

Bei einer Patientin mit Pemphogoid gestationis zeigte sich histologisch eine fokale subepidermale Spaltbildung mit eosinophiler Spongiose und eosinophilenreichem Infiltrat im oberen Korium, bei der zweiten Patientin fand sich eine intraepitheliale Blasenbildung (**Tabelle 4**).

Schleimhautpemphigoid

Bei allen 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid wurde eine histopathologische Untersuchung durchgeführt. In 2 Präparaten zeigte sich eine subepidermale Blasenbildung. In einem Präparat fand sich zusätzlich eine plasmazellreiche Entzündung im Korium mit fokaler Anhäufung von Granulozyten. Im anderen Biopsat wurde eine vorwiegend granulozytäre Entzündung nachgewiesen. In der übrigen Biopsie der Mundschleimhaut wurde lediglich eine chronische erosive Gingivitis beschrieben (**Tabelle 4**).

Anti-p200-Pemphigoid

Hier wurden bei allen 3 Patienten Probebiopsien zur histopathologischen Untersuchung gewonnen. In einer Biopsie fand sich subepidermale Spaltung mit granulozytärem Infiltrat, in der zweiten Biopsie zeigte sich eine leichte Akanthose mit geringer Spongiose. Zusätzlich sah man ein Entzündungsinfiltrat in der oberen Dermis mit vielen eosinophilen Granulozyten. Beim dritten Patienten zeigten sich eine subepidermale Blasenbildung und ein perivaskuläres lymphohistiozytäres Entzündungsinfiltrat im oberen Korium (**Tabelle 4**).

Lichen ruber pemphigoides

In der durchgeführten histopathologischen Untersuchung der Unterlippenschleimhaut fand sich das typische Bild eines Lichen ruber mucosae (oberflächliche lichenoider Interface-Dermatitis, **Tabelle 4**).

Lineare IgA-Dermatose

Bei der durchgeführten histopathologischen Untersuchung fand man bei beiden Patienten eine subepidermale Blasenbildung mit einem oberflächlichen neutrophilenreichen Entzündungsinfiltrat, bei einem Patient zusätzlich mit neutrophilen Mikroabszessen in den Spitzen dermalen Papillen (**Tabelle 4**).

Dermatitis herpetiformis

Bei einem der 2 Patienten mit Dermatitis herpetiformis wurde eine Probebiopsie zu einer histopathologischen Untersuchung entnommen. Es fand sich eine subepidermale Blasenbildung mit neutrophilen Granulozyten in den Papillenspitzen sowie reichlich eosinophilen Granulozyten im oberen Korium (**Tabelle 4**).

Pemphigus vulgaris

Nur bei einem von 4 Patienten wurde eine läsionale Mundschleimhautbiopsie zur histopathologischen Untersuchung entnommen, die eine suprabasale Akantholyse zeigte (**Tabelle 4**).

Pemphigus foliaceus

Bei einem der 2 Patienten mit dem PF wurde eine läsionale Biopsie gewonnen, die eine massive eosinophile Spongiose mit ausgeprägter subkornealer Akantholyse zeigte (**Tabelle 4**).

Tabelle 4. Klinische und histopathologische Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen.

Nr.	Diagnose	Haut-beteiligung	Schleimhaut-beteiligung	Histopathologie
1	BP	ja	nein	Spongiotische Dermatitis mit eosinophilen Granulozyten
2	BP	ja	nein	Orthokeratose. Leichte Akanthose der Epidermis. In der oberen Dermis weitgestellte Gefäße mit lymphozytärem Entzündungsinfiltrat, zahlreiche Eosinophile.
3	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
4	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. Im oberen Korium Eosinophile.
5	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. Im oberen Korium Entzündungsinfiltrat mit Eosinophilen
6	BP	ja	nein	Im oberen Korium perivaskuläres Entzündungsinfiltrat mit massenhaft Eosinophilen.
7	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
8	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
9	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit Neutrophilen und Eosinophilen.
10	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
11	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
12	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis und im Blasenlumen massenhaft Eosinophile.

Nr.	Diagnose	Haut- beteiligung	Schleimhaut- beteiligung	Histopathologie
13	BP	ja	nein	Parakeratotisch verhornende Epidermis mit Spongiose. Im oberen Korium perivaskuläres Entzündungsinfiltrat mit massenhaft Eosinophilen.
14	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis massenhaft Eosinophile.
15	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung mit eosinophilenreichem Entzündungsinfiltrat
16	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis massenhaft Eosinophile
17	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
18	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis und im Blasenlumen massenhaft Eosinophile.
19	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
20	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis und im Blasenlumen massenhaft Eosinophile.
21	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis und im Blasenlumen massenhaft Eosinophile.
22	BP	ja	nein	Im oberen Korium perivaskuläres, eosinophilenreiches Entzündungsinfiltrat mit Lymphozyten.
23	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
24	BP	ja	nein	Subepidermale Blase mit zahlreichen Eosinophilen im Blasenlumen und Blasengrund.
25	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis massenhaft Eosinophile.
26	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis und im Blasenlumen massenhaft Eosinophile.
27	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
28	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
29	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
30	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
31	BP	ja	nein	Keine Vermehrung von Entzündungszellen
32	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis und im Blasenlumen massenhaft Eosinophile. Perivaskuläres Entzündungsinfiltrat
33	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt

Nr.	Diagnose	Haut- beteiligung	Schleimhaut- beteiligung	Histopathologie
34	BP	ja	ja	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
35	BP	ja	nein	Aufgelockerte Epidermis mit subcornealer Pustelbildung. Sie enthalten Lymphozyten, Histiozyten, Neutrophile, Eosinophile. Im oberen Korium Entzündungsinfiltrat
36	BP	ja	nein	Epidermisulzeration mit Neutrophilen. Kaum Entzündungsinfiltrat.
37	BP	ja	nein	Spongiotische Auflockerung der Epidermis. Im oberen Korium dichtes Eosinophileninfiltrate. Ödem des oberen Koriums, ektatische Lymphgefäße.
38	BP	ja	nein	Spongiotische Auflockerung der Epidermis. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
39	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
40	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
41	BP	ja	nein	Subepidermale Spaltbildung mit oberflächlicher Entzündungsreaktion und reichlich Eosinophilen. Fokale Spongiose.
42	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
43	BP	ja	ja	Nicht durchgeführt
44	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
45	BP	ja	nein	Nicht durchgeführt
46	BP	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen Eosinophilen.
47	PG	nein	nein	Intraepitheliale Blasenbildung, im Blasenlumen Eosinophile, perivaskuläres Entzündungsinfiltrat
48	PG	ja	nein	Eosinophile Spongiose, fokale subepidermale Ablösung der Epidermis, Infiltrat aus Eosinophilen.
49	SP (Anti - Laminin 332)	nein	ja	Erosive chronische Gingivitis.
50	SP (Anti - BP180)	nein	ja	Subepidermale Spaltbildung. Im Korium plasmazellreiche Entzündung mit fokaler follikelartige Anhäufung von Lymphozyten.
51	SP (Anti - BP180)	nein	ja	Subepidermale Blasenbildung mit vorwiegend granulozytärer Entzündung.

Nr.	Diagnose	Haut- beteiligung	Schleimhaut- beteiligung	Histopathologie
52	Anti-p200 Pemphigoid	ja	ja	Subepidermale Spaltung mit granulozytärem Infiltrat
53	Anti-p200- Pemphigoid	ja	nein	Leichte Akanthose mit geringer Spongiose. In der oberen Dermis Entzündungsinfiltrat, in der Umgebung viele Eosinophile
54	Anti-p200- Pemphigoid	ja	ja	Parakeratotisch verhornte Epidermis mit nekrotischen Keratinozyten und subepidermaler Blasenbildung. Perivaskuläres Entzündungsinfiltrat im oberen Korium
55	Lichen ruber pemphigoides	ja	ja	Unterlippe: Lichen ruber mucosae
56	LAD	ja	nein	Subepidermale Vesikel mit Eosinophilen, auch im oberen Korium Eosinophile.
57	LAD	ja	ja	Subepidermale Blasenbildung mit oberflächlichem Entzündungsinfiltrat. Neutrophile Mikroabszesse in den Spitzen dermalen Papillae.
58	DH	ja	nein	Nicht durchgeführt
59	DH	ja	nein	Subepidermale Blasenbildung mit polymorphkernigen Granulozyten in den Papillenspitzen, reichlich Eosinophile.
60	PV	nein	ja	Nicht durchgeführt
61	PV	nein	ja	Akantholyse des Mund-Schleimhaut-Epithels
62	PV	ja	ja	Nicht durchgeführt
63	PV	nein	ja	Nicht durchgeführt
64	PF	ja	nein	Nicht durchgeführt
65	PF	ja	nein	Massive eosinophile Spongiose, ausgeprägte Akantholyse in der oberen Epidermis.

4.4 Direkte Immunfluoreszenz

Bullöses Pemphigoid

Von 46 Patienten mit BP wurde bei 44 eine direkte IF durchgeführt (**Abbildung 3**).

Bei 31 Patienten (70,4%) ließen sich in der direkten IF lineare C3- und IgG-Ablagerungen an der Basalmembran nachweisen. In 5 Fällen (11,4%) waren ausschließlich C3-Ablagerungen zu finden, während sich in 2 Fällen (4,5%) ausschließlich IgG-Ablagerungen zeigten. Bei 4 Patienten (9,1%) waren neben linearen Ablagerungen von IgG und C3 auch IgA-Ablagerungen nachgewiesen. Bei einem Patienten (2,3%) fand man

nur IgG- und IgA-Ablagerungen entlang der BM ohne Komplement. Eine Probebiopsie war nicht beurteilbar (**Tabelle 5**).

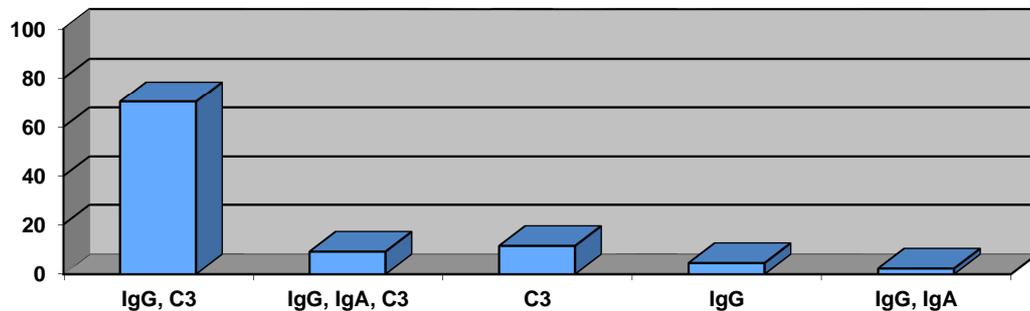


Abbildung 3. Ergebnisse der direkten IF bei 44 Patienten mit BP in %

Pemphigoid gestationis

Bei einer Patientin mit PG zeigten sich lineare Ablagerungen von IgG und C3 entlang der Basalmembran, bei der zweiten Patientin lediglich IgG-Ablagerungen (**Tabelle 5**).

Schleimhautpemphigoid

Bei allen 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid wurde eine direkte IF durchgeführt. In 2 Fällen ließen sich hierbei lineare Ablagerungen von IgG, IgA und C3 an der Basalmembran nachweisen. Bei einem weiteren Patienten zeigten sich nur lineare Niederschläge von IgG und C3 (**Tabelle 5**).

Anti-p200-Pemphigoid

Bei zwei Patienten mit Anti-p200-Pemphigoid ließen sich in der durchgeführten direkten IF lineare C3- und IgG-Ablagerungen an der Basalmembran nachweisen. Bei einer weiteren Patientin zeigten sich in direkten IF lineare Ablagerungen von C3, IgG und IgA (**Tabelle 5**).

Lichen ruber pemphigoides

Bei der Patientin mit Lichen ruber pemphigoides ließen sich in der direkten IF lineare Ablagerungen von IgG und C3 an der Basalmembran nachweisen (**Tabelle 5**).

Lineare IgA-Dermatose

Es zeigten sich bei beiden LAD-Patienten lineare Ablagerungen von IgA entlang der Basalmembran (**Tabelle 5**).

Dermatitis herpetiformis

Bei beiden Patienten mit DH wurde eine direkte IF durchgeführt. Bei einem Patienten ließen sich granuläre IgA-Ablagerungen in den dermalen Papillenspitzen nachweisen, während der andere Patient sowohl IgA- als auch C3-Ablagerungen in der gleichen Lokalisation aufwies (**Tabelle 5**).

Pemphigus vulgaris

Bei 3 von 4 Patienten mit PV wurde eine direkte IF durchgeführt. Bei 2 Patienten zeigten sich interzelluläre Ablagerungen von IgG und C3 in der Epidermis, während ein weiterer Patient zusätzlich zu IgG- und C3- auch interzelluläre IgA-Ablagerungen aufwies (**Tabelle 5**).

Pemphigus foliaceus

Bei einem der beiden Patienten mit PF wurde eine direkte IF durchgeführt. Es fanden sich interzelluläre Ablagerungen von IgG und C3 in der Epidermis (**Tabelle 5**).

4.5 Indirekte Immunfluoreszenz

Bullöses Pemphigoid

Die Seren von 45 Patienten (97,8%) mit BP wurden auf das Vorliegen zirkulierender Autoantikörper mittels indirekter IF auf humaner Spalthaut untersucht (**Abbildung 4**). Bei 33 Patienten ließen sich zirkulierende IgG- und in 11 weiteren Fällen sowohl IgG- als auch IgA-Autoantikörper nachweisen, die jeweils im Dach des artifiziellen Spaltes banden. Bei einem weiteren Patienten fiel die indirekte IF auf humaner Spalthaut negativ aus (**Tabelle 5**).

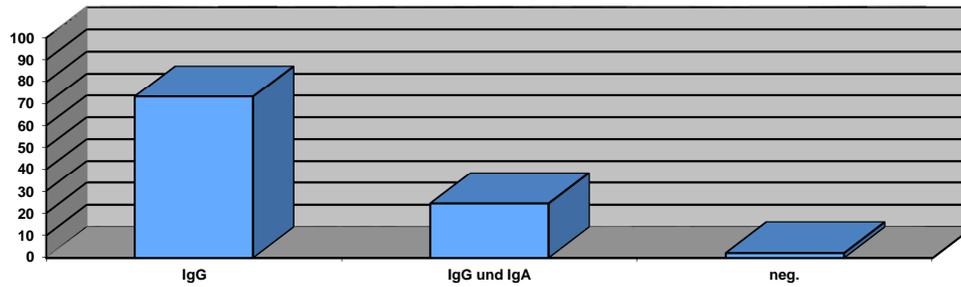


Abbildung 4. Ergebnisse der indirekten IF auf humaner Spalthaut bei 47 Patienten mit bullösem Pemphigoid in %

Die indirekte IF auf Affenösophagus wurde bei 41 Patienten (89,1%) durchgeführt. Hierbei ließen sich in 26 Fällen (63,4%) zirkulierende IgG-Antikörper gegen die Basalmembran nachweisen. In 6 Fällen (14,6%) fanden sich neben IgG- auch IgA-Autoantikörper. In 8 Fällen (19,5%) verlief die indirekte IF auf Affenösophagus negativ (**Abbildung 5, Tabelle 5**).

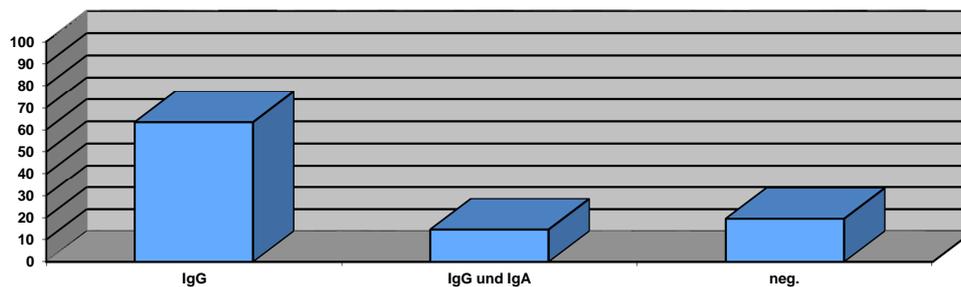


Abbildung 5. Ergebnisse der indirekten IF auf Affenösophagus bei 43 Patienten mit bullösem Pemphigoid in %

Pemphigoid gestationis

Bei beiden Patientinnen mit PG wurde ein sog. HG-Test auf humaner Spalthaut durchgeführt. Hier zeigten sich in beiden Fällen komplementfixierende IgG-Antikörper, die im Blasendach banden (**Tabelle 5**).

Schleimhautpemphigoid

Die indirekte IF zum Nachweis zirkulierender Autoantikörper wurde bei allen 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid durchgeführt. Hierbei ließen sich in einem Fall Anti-Basalmembran-Autoantikörper am Affenösophagus und nicht an der Spalthaut nachweisen.

In einem weiteren Fall fanden sich zirkulierende IgG-Antikörper gegen die epidermale Seite humaner Spalthaut, während die indirekte IF am Affenösophagus negativ blieb. Beim übrigen Patienten ließen sich an beiden Substraten keine zirkulierenden Autoantikörper nachweisen (**Tabelle 5**).

Anti-p200-Pemphigoid

Bei 3 Patienten (100%) führte man eine indirekte Immunfluoreszenz durch, die auf Affenösophagus in allen Fällen negativ ausfiel. Auf humaner Spalthaut hingegen sah man in allen Fällen IgG-Antikörper, die im Boden des artifiziellen Spaltes banden. In einem Fall sah man zusätzlich IgA-Autoantikörper, die gegen die dermale Seite des artifiziellen Spaltes gerichtet waren (**Tabelle 5**).

Lichen ruber pemphigoides

Bei der Patientin mit Lichen ruber pemphigoides wurden in der indirekten IF auf humaner Spalthaut zirkulierende IgG-Antikörper gegen die epidermale Seite der humanen Spalthaut nachgewiesen. Auf Affenösophagus fiel der Test negativ aus (**Tabelle 5**).

Lineare IgA-Dermatose

Bei dem Patient mit der Vancomycin-induzierten linearen IgA-Dermatose fiel die indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus negativ aus, bei der zweiten Patientin wurde die indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus nicht durchgeführt. In der indirekten Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut zeigten sich bei beiden Patienten IgA-Antikörper, die im Dach der artifiziellen Blase banden (**Tabelle 5**).

Dermatitis herpetiformis

Nur bei einem von beiden DH-Patienten ließen sich am Affenösophagus IgA-Antikörper gegen Endomysium nachweisen. Die indirekte IF auf humaner Spalthaut verlief in beiden Fällen negativ (**Tabelle 5**).

Pemphigus vulgaris

In allen 4 Fällen von PV ließen sich in der indirekten IF auf Affenösophagus zirkulierende IgG-Autoantikörper gegen die interzelluläre Substanz des Ösophagusepithels nachweisen. Die indirekte IF auf humaner 1 M NaCl-separierten Spalthaut verlief in allen Fällen negativ (**Tabelle 5**).

Pemphigus foliaceus

Die beiden Patienten mit PF zeigten in der indirekten IF ein ähnliches Muster wie die Patienten mit PV (**Tabelle 5**).

4.6 ELISA

Bullöses Pemphigoid

Bei 45 (97,8%) der 46 Patienten mit BP wurde ein ELISA mit rekombinantem BP180 NC16A durchgeführt. In 5 Fällen (11,1%) fiel der ELISA negativ aus. Von 40 Patienten (88,8%) mit positivem Nachweis von IgG-Antikörpern gegen BP180 zeigten 24 Seren (60%) einen Wert von 9-100 U/ml und 13 Seren (32,5%) einen Wert von 101-1000 U/ml. Bei 3 Patienten (7,5%) lag der ELISA-Wert bei über 1000 U/ml (**Abbildung 6**).

Bei zwei Patienten mit einem negativen Ergebnis des BP180 NC16A ELISA wurde ein ELISA-Nachweis von Autoantikörpern gegen BP230 durchgeführt, der in einem Fall positiv ausfiel (**Tabelle 5**).

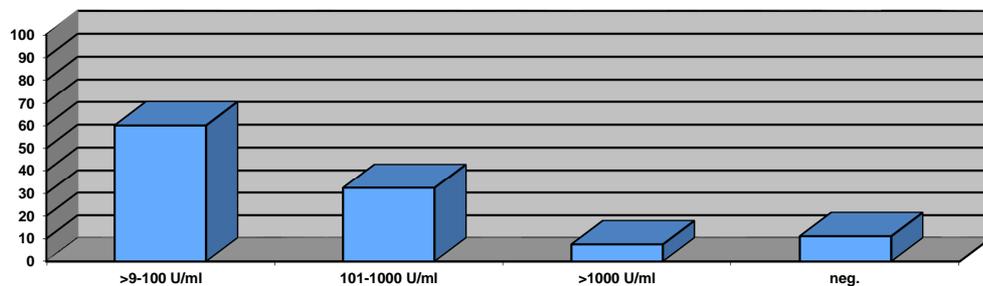


Abbildung 6. Ergebnisse der ELISA-Untersuchung zum Nachweis von IgG-Antikörpern gegen BP180 NC16A bei 47 Patienten mit bullösem Pemphigoid in %

Pemphigoid gestationis

Bei beiden Patientinnen mit einem Pemphigoid gestationis wurden IgG-Antikörper gegen BP180 NC16A nachgewiesen (**Tabelle 5**).

Schleimhautpemphigoid

In keinem von 3 Seren der Patienten mit Schleimhautpemphigoid ließen sich zirkulierende Antikörper gegen BP180 NC16A nachweisen (**Tabelle 5**).

Anti-p200-Pemphigoid

Bei allen Patienten mit Anti-p200-Pemphigoid wurden im ELISA keine Autoantikörper gegen BP180 NC16A nachgewiesen (**Tabelle 5**).

Lichen ruber pemphigoides

Bei der Patientin mit dieser Erkrankung wurden im ELISA keine Autoantikörper gegen BP180 NC16A nachgewiesen (**Tabelle 5**).

Lineare IgA-Dermatose

Das Serum beider Patienten wurde mittels ELISA nicht untersucht (**Tabelle 5**).

Dermatitis herpetiformis

In den beiden Seren von Patienten mit DH ließen sich keine IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase oder BP180 NC16A nachweisen (**Tabelle 5**).

Pemphigus vulgaris

Die Seren von 4 Patienten mit PV wurden mittels ELISA auf Autoantikörper gegen Desmoglein 1 und Desmoglein 3 untersucht. Alle 4 Seren zeigten sich negativ für Autoantikörper gegen Desmoglein 1. In 2 Seren ließen sich IgG-Antikörper gegen Desmoglein 3 nachweisen (**Tabelle 5**).

Pemphigus foliaceus

Bei beiden Patienten mit PF ließen sich IgG-Autoantikörper gegen Desmoglein 1 nachweisen. Der Desmoglein 3 ELISA ist in beiden Fällen negativ ausgefallen (**Tabelle 5**).

4.7 Immunoblot

Bullöses Pemphigoid

Sieben Seren von Patienten mit BP wurden mittels Immunoblot mit konzentriertem Keratinozytenmedium zum Nachweis von IgG-Autoantikörpern gegen das LAD-1 Antigen (120 kDa) untersucht. Es wurden bis auf ein Serum alle ELISA-negativen Fälle diesem Untersuchungsverfahren unterzogen. Das Immunoblot fiel in 5 Fällen positiv aus. In zwei dieser Fälle waren die Ergebnisse der BP180 NC16A ELISA-Untersuchung negativ.

Pemphigoid gestationis

Bei beiden Patientinnen mit PG wurde keine Immunoblotuntersuchung durchgeführt.

Schleimhautpemphigoid

Bei 2 von 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid wurden mittels Immunoblot mit konzentriertem Keratinozytenmedium Autoantikörper gegen die lösliche 120 kD schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1) nachgewiesen. Die Seren dieser Patienten wurden zusätzlich auf Autoantikörper gegen NC1-Domäne des Typ VII-Kollagens und gegen Laminin 332 untersucht. In beiden Fällen fielen diese Immunoblotuntersuchungen negativ aus.

Bei einer Patientin mit dem Schleimhautpemphigoid und Nachweis gewebsgebundener Antikörper auf der dermalen Seite einer mittels NaCl gespaltenen perilesionalen Hautbiopsie ließen sich im Immunoblot mit extrazellulärer Matrix kultivierter Autoantikörpern keine Antikörper gegen Laminin 332 nachweisen. Die Diagnose eines Anti-Laminin 332 Schleimhautpemphigoids wurde indirekt in Zusammenschau der Klinik und des direkten IF-Befundes gestellt.

Anti-p200-Pemphigoid

Bei allen 3 Patienten konnten im Immunoblot mit Extrakten humaner Dermis IgG-Autoantikörper gegen das p200-Antigen nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten fand sich zusätzlich eine schwache Reaktivität gegen Laminin 332, die im Immunoblot mit extrazellulärer Matrix kultivierter Keratinozyten nachweisbar war. Diese 2 Patienten wurden daher bei allen statistischen Berechnungen als Fälle von Anti-p200-Pemphigoid betrachtet. Alle 3 Seren zeigten keine Reaktivität gegen das native oder rekombinante Typ VII Kollagen.

Lichen ruber pemphigoides

Im Serum der Patientin mit Lichen ruber pemphigoides wurden im Immunoblot mit konzentriertem Keratinozyten IgG-Autoantikörper gegen die lösliche 120 kDa schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1-Antigen) nachgewiesen.

Lineare IgA-Dermatose

Der Immunoblot mit konzentriertem Keratinozytenmedium fiel bei einem Patienten

negativ und bei der anderen Patientin positiv (Nachweis von IgA gegen LAD-1) aus.

Dermatitis herpetiformis Duhring

Die DH-Seren wurden keiner Immunoblotuntersuchung unterzogen.

Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus

Bei den Patienten mit PV und PF wurden keine Immunoblotuntersuchungen durchgeführt.

Tabelle 5. Immunpathologische Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen.

Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	BP180 ELISA	BP230 ELISA
1	BP	Ablagerungen von C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	IgG linear an der BM	309 U/ml	Nicht durchgeführt
2	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	Neg.	91,9 U/ml	Nicht durchgeführt
3	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	Neg.	38,2 U/ml	Nicht durchgeführt
4	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Nicht durchgeführt	32,5 U/ml	Nicht durchgeführt
5	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG , weniger IgA linear an der BM	97,7 U/ml	Nicht durchgeführt
6	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	IgG linear an der BM	Neg.	Nicht durchgeführt
7	BP	Ablagerungen an der BM für C3	IgG und IgA im Blasendach	IgG linear an der BM	366 U/ml	Nicht durchgeführt
8	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	8627 U/ml	Nicht durchgeführt
9	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	IgG , diskret IgA linear an der BM	27,2 U/ml	Nicht durchgeführt
10	BP	Ablagerungen an der BM für C3	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	295 U/ml	Nicht durchgeführt

Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	BP180 ELISA	BP230 ELISA
11	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und C3 im Blasendach	IgG linear an der BM	48,1 U/ml	Nicht durchgeführt
12	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	576,4 U/ml	Nicht durchgeführt
13	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	Neg.	Nicht durchgeführt
14	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Nicht durchgeführt	55,3 U/ml	Nicht durchgeführt
15	BP	Ablagerungen von C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	92,4 U/ml	Nicht durchgeführt
16	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	440 U/ml	Nicht durchgeführt
17	BP	Nicht durchgeführt	IgG und IgA im Blasendach	Neg.	58,8 U/ml	Nicht durchgeführt
18	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	IgG und IgA linear an der BM	27,6 U/ml	Nicht durchgeführt
19	BP	Nicht durchgeführt	Neg.	IgG linear an der BM bindend	44,2 U/ml	Nicht durchgeführt
20	BP	Ablagerungen von IgG , IgA und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	75,5 U/ml	Nicht durchgeführt
21	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	IgG linear an der BM	50,6 U/ml	Nicht durchgeführt
22	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	IgG und IgA linear an der BM	712 U/ml	Nicht durchgeführt
23	BP	Ablagerungen von IgG und IgA an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	Neg.	Nicht durchgeführt
24	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG und IgA linear an der BM	51,7 U/ml	Nicht durchgeführt
25	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	21,6 U/ml	Nicht durchgeführt
26	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	354 U/ml	Nicht durchgeführt

Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	BP180 ELISA	BP230 ELISA
27	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	19,6 U/ml	Nicht durchgeführt
28	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasendach	Nicht durchgeführt	Neg.	Neg.
29	BP	Ablagerungen von IgG , IgA und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG und wenige IgA linear an der BM bindend	353 U/ml	Nicht durchgeführt
30	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM bindend	16,8 U/ml	Nicht durchgeführt
31	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	141 U/ml	Nicht durchgeführt
32	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	59 U/ml	Nicht durchgeführt
33	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	1486 U/ml	Nicht durchgeführt
34	BP	Nicht beurteilbar	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	59,1 U/ml	Nicht durchgeführt
35	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	92 U/ml	Nicht durchgeführt
36	BP	Ablagerungen von IgG an der BM	IgG im Blasendach	Nicht durchgeführt	83,3 U/ml	Nicht durchgeführt
37	BP	Ablagerungen an der BM für C3	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	721 U/ml	99,4 U/ml
38	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	4705 U/ml	Nicht durchgeführt
39	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	440 U/ml	Nicht durchgeführt
40	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	265 U/ml	Nicht durchgeführt
41	BP	Ablagerungen an der BM für C3 und IgG , wenig für IgA	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	33,7 U/ml	Nicht durchgeführt
42	BP	Ablagerungen von IgG , IgA und C3 an der BM	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt

Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	BP180 ELISA	BP230 ELISA
43	BP	Ablagerungen von IgG an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	Neg.	60,8 U/ml
44	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	90 U/ml	Nicht durchgeführt
45	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	26,5 U/ml	Nicht durchgeführt
46	BP	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	IgG linear an der BM	408 U/ml	Nicht durchgeführt
47	PG	Ablagerungen von IgG an der BM	IgG im Blasendach	IgG , weniger IgA linear an der BM	13,7 U/ml	Nicht durchgeführt
48	PG	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Nicht durchgeführt	54,4 U/ml	Nicht durchgeführt
49	SP (Anti-Laminin332)	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	Neg.	IgG linear an der BM	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt
50	SP (Anti – BP180)	Ablagerungen von IgG , IgA und C3 an der BM	Neg.	Neg.	Neg.	Nicht durchgeführt
51	SP (Anti – BP180)	Ablagerungen von IgG , IgA und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	Neg.	Nicht durchgeführt
52	Anti-p200-Pemphigoid	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG und IgA im Blasenboden	Neg.	Neg.	Nicht durchgeführt
53	Anti-p200-Pemphigoid	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasenboden	Neg.	Neg.	Nicht durchgeführt
54	Anti-p200-Pemphigoid	Ablagerungen von IgG , IgA und C3 an der BM	IgG im Blasenboden	Neg.	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt
55	Lichen ruber pemphigoides	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM	IgG im Blasendach	Neg.	Neg.	Nicht durchgeführt
56	LAD	Ablagerungen von IgA an der BM	IgA im Blasendach	Neg.	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt
57	LAD	Ablagerungen von IgA an der BM	IgA im Blasendach	IgA linear an der BM	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt

Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	ELISA mit Gewebstrans- glutaminase	-
58	DH	Ablagerungen von IgA und C3 in den Papillen- spitzen	Neg.	IgA gegen Endomysium IgG , interzellulär am Epithel	Gewebstrans- glutaminase: neg.	-
59	DH	Ablagerungen von IgA in den Papillen- spitzen	Neg.	Neg.	ELISA mit Gewebstrans glutaminase: neg	-
Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	Dsg1 ELISA	Dsg3 ELISA
60	PV	Ablagerungen von IgG und C3 an der BM und in den unteren Epithellagen	Neg.	IgG , interzellulär an basalen Epithellagen	Neg.	Neg.
Nr.	Diagnose	Direkte IF	Indirekte IF (humane Splathaut)	Indirekte IF (Affenöso- phagus)	Dsg1 ELISA	Dsg3 ELISA
61	PV	Ablagerungen von IgG, IgA und C3 interzellulär in den unteren Epithellagen	Nicht durchgeführt	IgG , interzellulär an basalen Epithellagen	Neg.	Neg.
62	PV	Nicht durchgeführt	Neg.	IgG interzellulär an basalen Epithellagen	Neg.	465 U/ml
63	PV	Interzelluläre Ablagerungen von IgG und C3 in der Epidermis	Neg.	IgG , interzellulär an basalen Epithellagen	Neg.	694 U/ml
64	PF	Nicht durchgeführt	Neg.	IgG , interzellulär am Epithel	1262 U/ml	Neg.
65	PF	Interzelluläre Ablagerungen von IgG und C3 in der Epidermis	Neg.	Neg.	352 U/ml	Neg.

5. Diskussion

In der Vergangenheit wurden mehrere Untersuchungen zur Epidemiologie blasenbildender Autoimmundermatosen aus verschiedenen Regionen der Welt, wie z.B. Frankreich, Italien, Großbritannien und Schweiz in Europa, Singapur, Israel, Taiwan und Kuwait in Asien sowie Uganda in Afrika veröffentlicht (7, 13, 14, 24, 38, 42, 45, 46, 72, 73). Die gleiche Fragestellung wurde in Süddeutschland in den letzten 15 Jahren sogar mehrfach untersucht (8, 32, 35, 75). Die Inzidenzzahlen in Norddeutschland sind hingegen nicht bekannt und wurden in dieser Arbeit erstmals untersucht. Eine besondere Stärke der aktuellen Untersuchung besteht zusätzlich darin, dass die Diagnose einer blasenbildenden Autoimmundermatose nicht nur anhand von Klinik und Immunfluoreszenz, sondern auch durch eine genaue Charakterisierung der Zielantigene auf molekularer Ebene gestellt wurde.

Bullöses Pemphigoid

Die geschätzte Inzidenz von BP schwankt von 2,6 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr in Kuwait (46), 7,4 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr in Frankreich (die Region von Picardie, Touraine und Limousin) (7) bis 14 neue Fälle/Million Einwohner/Jahr in der Grampian-Region Schottlands (24). Eine Studie von Bertram et al. (8) in Unterfranken (Bayern) stellte eine Inzidenz von 13,4 neuen BP Fällen/Million Einwohner/Jahr fest. Das ist immer noch deutlich weniger als 16,8 neue BP Fälle/Million Einwohner/Jahr in der aktuellen Untersuchung. Bemerkenswerterweise betrug die Inzidenz von BP in der von Bertram et al. untersuchten Region Deutschlands noch 10 Jahre zuvor weniger als die Hälfte dieser Zahl (32). Eine große Studie aus dem Vereinigten Königreich stellte eine noch deutlich höhere durchschnittliche Inzidenz von 42,8 neuen BP Fällen/Million Einwohner/Jahr und eine progressive Zuwachsrate von ca. 17% jährlich zwischen 1996 und 2006 fest (38). Diese Studie ist jedoch unter zwei wichtigen Gesichtspunkten in Kritik geraten. Zum einen wurden die diagnostischen Kriterien des BP nicht genau definiert und zum anderen blieb es unklar, ob die Diagnosen mit Hilfe von notwendigen immunpathologischen Untersuchungen gesichert wurden. Die Aussagekraft dieser Studie ist daher durch eine Überdiagnose des BP aufgrund einer fehlerhaften Klassifikation anderer blasenbildender Dermatosen limitiert. Diese letztere Untersuchung ausgenommen zeigt unsere Studie mit 16,8 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr eine der weltweit höchsten Inzidenzen des BP. Diese hohe Zahl ist wahrscheinlich auf eine intensive

Evaluation von Patienten mit Verdacht auf BP in unserer Region, die fast immer durch Fachärzte für Dermatologie vorgenommen wird, auf klare, sensitive und spezifische Diagnosekriterien und auf die aktuelle Altersstruktur der deutschen Bevölkerung zurückzuführen. In der Tat wurde die altersstandardisierte Inzidenz von BP in Europa mit 6,8 neuen BP Fällen/Million Einwohner/Jahr angegeben (42). Dies deutet darauf hin, dass die demographische Struktur der norddeutschen Bevölkerung sich von der gesamteuropäischen unterscheidet, d.h. es gibt hier viel mehr ältere Menschen als in anderen Ländern Europas. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass die letztendliche Inzidenz des BP auch in unserer Studie unterschätzt wird. Die Klinik des BP kann sehr vielgestaltig sein und über eine lange Zeit ohne Blasenbildung unter dem Bild einer chronisch juckenden Ekzemreaktion oder einer Prurigo-Erkrankung verlaufen. Dies führt dazu, dass die richtige Diagnose erst verspätet und in einigen Fällen nie gestellt wird. Auch die neuesten Daten aus Frankreich mit einer BP-Inzidenz von 21,7 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr sind unseren Ergebnissen recht nah und bestätigen indirekt deren Validität (31).

Das BP tritt meist im hohen Lebensalter auf. Das Durchschnittsalter unserer 46 BP-Patienten lag bei 82,7 Jahren. Andere Untersuchungen fanden ein Durchschnittsalter zwischen 71 und 82 Jahren (7, 8, 35). Das Durchschnittsalter von Frauen und Männern war in unserer Studie, vergleichbar mit anderen Arbeiten unterschiedlich. Bei Diagnosestellung betrug es bei Frauen 83,9 Jahre und bei Männern 79,9 Jahre. Ein höheres Alter des weiblichen Geschlechts bei Erkrankungsbeginn wurde ebenfalls bei Kippes et al. (35) und Jung et al. (32) gefunden.

In der histologischen Untersuchung von 33 unserer BP-Patienten fand sich in 70% eine subepidermale Blasenbildung. Dieses Ergebnis liegt unter dem von Chang et al. (88%) und Kippes et al. (95%) (13, 35).

Bei Kippes et al. zeigten sich in der direkten IF in 94% der Fälle Ablagerungen von C3 und in 79% der Fälle von IgG. Zusätzlich wurde IgM und selten IgA gefunden (35). Insgesamt ließen sich in 90% der Fälle gewebsgebundene Autoantikörper entlang der dermoepidermalen Junctionszone nachweisen. Bei unseren 46 Patienten ließen sich in der direkten IF in 70,4% der Fälle lineare IgG- und C3-Ablagerungen an der Basalmembran nachweisen. In 5 Fällen (11,4%) waren ausschließlich C3-Ablagerungen zu finden, während sich in 2 Fällen (4,5%) ausschließlich IgG-Ablagerungen zeigten. Bei 4 Patienten (9,1%) waren neben linearen Ablagerungen von IgG und C3 auch IgA-Ablagerungen nachgewiesen. Bei einem Patienten (2,3%) fand man nur IgG- und IgA-Ablagerungen

entlang der BM ohne Komplement.

Unsere Untersuchung zeigt erneut, dass humane Spalthaut ein sensitiveres Substrat als Affenösophagus zum Nachweis zirkulierender Autoantikörper beim BP darstellt. Während indirekte IF auf humaner Spalthaut nur in einem der 45 untersuchten Fälle negativ ausfiel, war es mittels indirekter IF am Affenösophagus nur in 63,4% der Fälle möglich die gleichen Autoantikörper nachzuweisen. Dies stimmt mit den Ergebnissen vorausgegangener Untersuchungen gut überein (20, 35).

Zillikens et al. (78) entwickelten einen ELISA, der eine rekombinante Form von BP180 NC16A verwendet. Hierbei handelt es sich um eine immundominante Domäne des BP180-Antigens, die von den meisten BP-Seren erkannt wird. Mit diesem ELISA konnten bei 88,8% unserer BP-Patienten Autoantikörper nachweisen werden. Anders als für die indirekte IF konnte eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und der notwendigen Kortikosteroiddosis einerseits und Serumspiegel der Auto-Antikörper in dieser ELISA-Untersuchung andererseits nachweisen werden (57). Daher eignet sich dieser ELISA nicht nur zur Diagnostik sondern auch zur Verlaufskontrolle beim BP.

Im Immunoblot mit konzentriertem Keratinozytenmedium konnten wir bei 71,4% der untersuchten Seren die IgG-Reaktivität gegen die lösliche Ektodomäne des BP180 (LAD-1 Antigen) nachweisen. In den Untersuchungen von Kippes et al. (35) fiel dieser Test bei 93% der Seren positiv aus. Diese Diskrepanz kann mit der kleinen Patientenzahl, bei der in unserer Arbeit diese Untersuchung durchgeführt wurde, zusammenhängen.

Andere subepidermal blasenbildende Autoimmundermatosen

Mit Ausnahme von BP handelt es sich bei allen anderen subepidermal blasenbildenden Autoimmundermatosen um seltene Erkrankungen. Zusammen mit einem relativ kurzen Beobachtungszeitraum von gut 3 Jahren hat dies zur Folge, dass die absoluten Fallzahlen für verschiedene Erkrankungen sich im einstelligen Bereich bewegen und dass sogar ein einziger Patient eine starke Änderung der jeweiligen Inzidenzzahl bewirken kann.

Das **Pemphigoid gestationis** ist eine schwangerschaftsspezifische blasenbildende Autoimmundermatose, die naturgemäß fast ausschließlich jüngere Frauen betrifft. Unsere Patientinnen mit Pemphigoid gestationis waren beide 34 Jahre alt. Bernard et al. (7) fanden ein Durchschnittsalter von 27 Jahren. Für diese Erkrankung fanden wir eine Inzidenz von 0,7 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr. Sowohl Bernard et al. (7) als auch Zillikens et al. (75) berechneten eine etwas niedrigere (jeweils 0,4 und 0,5 neue Fälle/Million Einwohner/Jahr) Inzidenzzahl. Ähnlich wie das BP, ist auch Pemphigoid gestationis eine

Erkrankung, die über eine lange Zeit ohne Blasenbildung verlaufen und als verschiedene juckende Hauterkrankungen in der Schwangerschaft fehldiagnostiziert werden kann (47). Da die Erkrankung in der Regel durch die Dauer der Schwangerschaft limitiert wird, wird die Diagnose häufig nicht gestellt, so dass die tatsächlichen Inzidenzzahlen vermutlich deutlich höher liegen.

Sowohl die direkte als auch die indirekte IF auf humaner Spalthaut fielen bei unseren Patientinnen positiv aus. Die zirkulierenden Autoantikörper sind hauptsächlich gegen BP180 (80%), seltener gegen BP230 gerichtet (20, 82). Die Seren unserer PG-Patientinnen zeigten im ELISA IgG-Autoantikörper gegen BP180 NC16A.

Schleimhautpemphigoid und **Anti-p200 Pemphigoid** mit einer Inzidenz von jeweils 1,1 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr teilen unseren Ergebnissen zufolge den zweiten Platz in der Häufigkeit von subepidermal blasenbildenden Autoimmundermatosen in Norddeutschland. Bernard et al (7) errechneten die Inzidenz von 1,25 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr für das Schleimhautpemphigoid in Frankreich, während Zillikens et al (75) eine Inzidenz von 0,67 für Unterfranken fanden. Für Schleimhautpemphigoid mit ausschließlicher okulärer Beteiligung wurde eine Inzidenz von 1 Fall/Million Einwohner/Jahr aus England berichtet (50). Das Durchschnittsalter von Patienten mit Schleimhautpemphigoid bei Erstmanifestation der Erkrankung wurde an großen Patientenkollektiven mit teilweise über 400 Patienten mit 62 bzw. 66 Jahren angegeben (39, 50). Das Durchschnittsalter unserer 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid lag bei 66,7 Jahren.

Bei allen 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid fiel die direkte IF positiv aus. In der Regel zeigen 80-97% der Patienten lineare C3-, IgG- und/oder IgA-Ablagerungen an der Basalmembran (18).

Fine et al. (18) konnten lediglich bei einem von 10 Patienten zirkulierende Antikörper im Serum nachweisen. Bei unseren Patienten wurde mittels indirekter IF in einem Fall zirkulierende IgG-Antikörper auf humaner Spalthaut und bei einem weiteren Patienten auf Affenösophagus nachgewiesen.

Bei 2 von unseren 3 Patienten mit Schleimhautpemphigoid ließen sich Autoantikörper gegen BP180 nachweisen, während der übrige Patient Autoreaktivität gegen Laminin 332 aufwies. Diese Häufigkeitsverteilung der Zielantigene stimmt mit den Literaturangaben gut überein (60).

Das Anti-p200 Pemphigoid ist eine neu definierte blasenbildende Autoimmundermatose, die durch eine Autoimmunantwort gegen die γ 1-Kette von Laminin 1 gekennzeichnet ist

(15). Immunfluoreszenzoptisch ist die Erkrankung durch zirkulierende Autoantikörper gegen die dermale Seite der salzgepaltenen humanen Haut charakterisiert und lässt sich daher nur mit Hilfe von aufwändigen Immunoblotuntersuchungen von der Epidermolysis bullosa acquisita und Anti-Laminin 332 Schleimhautpemphigoid unterscheiden (17). Wir stellten in der aktuellen Untersuchung die Inzidenz von 1,1 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr fest und liefern damit die ersten Daten zur Epidemiologie dieser weltweit vorkommenden Erkrankung. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Fälle von Anti-p200 Pemphigoid in der Vergangenheit in die Inzidenzzahlen von anderen subepidermal blasenbildenden Autoimmundermatosen mit eingeflossen sind. Das Durchschnittsalter unserer Patienten mit Anti-p200 pemphigoid betrug 71,7 Jahre und lag damit deutlich über dem weltweiten Durchschnitt von 61 Jahren (17).

Bei allen 3 Patienten mit der Diagnose von Anti-p200 Pemphigoid fiel sowohl die direkte IF als die indirekte IF auf humaner Spalthaut positiv aus. Ferner ließen sich per definitionem bei allen Patienten zirkulierende Autoantikörper gegen das p200-Autoantigen nachweisen.

Lichen ruber pemphigoides ist eine subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose, die durch Entwicklung von einer BP-artigen Erkrankung vor dem Hintergrund des bereits bestehenden Lichen ruber planus gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zum BP tritt Lichen ruber pemphigoides im jüngeren Alter auf und spricht besser auf die immunsuppressive Behandlung an (30). Zirkulierende Autoantikörper beim Lichen ruber pemphigoides gehören der IgG-Klasse an und sind gegen die NC16A-Domäne des BP180-Antigens gerichtet. Innerhalb dieser Domäne werden jedoch andere Epitope als beim BP präferentiell erkannt (81). Lichen ruber pemphigoides ist vom bullösen Lichen ruber zu unterscheiden, bei dem es lediglich zu einer blasigen Umwandlung der bestehenden Lichen ruber-Läsionen im Sinne einer massiven Interface-Dermatitis und nicht zu einer Antikörper-vermittelten Autoimmunantwort gegen die kutane Basalmembran kommt. Zur Inzidenz von Lichen ruber pemphigoides existieren weltweit kaum Angaben, da die Erkrankung nur sehr vereinzelt auftritt. Auch in unserer Untersuchung fand sich nur 1 Patient im Alter von 48 Jahren mit dieser Erkrankung, was eine Inzidenz von 0,4 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr für unsere Bezugsregion ergibt.

Die direkte IF und die indirekte IF auf humaner Spalthaut fielen bei unserem Patient positiv aus. Der ELISA-Test ergab keinen Nachweis zirkulierender Autoantikörper und im Immunoblot mit einem Keratinozytenextrakt ließen sich IgG-Autoantikörper gegen die lösliche 120 kD schwere Ektodomäne von BP180 nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass

Autoantikörper bei unseren Patienten gegen Epitope außerhalb der immundominanten NC16A-Domäne gerichtet sind.

Die Inzidenz der **linearen IgA Dermatose** betrug 0,7 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr. Sie ist damit genau so hoch wie in Kuwait und höher als in Singapur (0,26) und Unterfranken Anfang 1990er Jahre (0,22) (46, 73, 75). Die berichteten Zahlen aus Frankreich sind ebenfalls etwas niedriger mit 0,48 Fällen/Million Einwohner/Jahr (7). Es ist interessant, dass die lineare IgA Dermatose in Südafrika, Mali und Uganda sehr viel häufiger auftritt (1, 41, 45). Insbesondere für die Patienten in Uganda konnte gezeigt werden, dass die Autoantikörperklasse mit dem Patientenalter korreliert. Mit anderen Worten treten bei jüngeren Patienten eher IgA-vermittelte subepidermal blasenbildende Autoimmundermatosen auf, während die älteren Patienten eher zu einer IgG-Autoimmunantwort gegen die dermoepidermale Junktionszone neigen. Der höhere Anteil von Kindern in der afrikanischen Bevölkerung (in Uganda ist 50% der Bevölkerung jünger als 14 Jahre; in Deutschland zum Vergleich sind es lediglich 16%) erklärt daher die relativ hohe Inzidenz der linearen IgA Dermatose und die relative Seltenheit von BP in Uganda (45).

Diagnostisch wegweisend ist die direkte IF, die immer lineare Ablagerungen von IgA an der dermoepidermalen Junktionszone aufweist. In etwa 50% können Ablagerungen von C3 beobachtet werden (21), in unseren Fällen konnten nur IgA-Ablagerungen bei beiden Patienten nachgewiesen werden.

Die indirekte IF erlaubt die Detektion von zirkulierenden IgA-, gelegentlich zusätzlich auch von IgG-Autoantikörpern, die im Dach der artifiziellen Blase binden (21). Auch dermales oder kombiniertes dermoepidermales Bindungsmuster ist möglich (30). Als sensitiveres Substrat als Affenösoophagus erwies sich in unserem Fall die humane Spalthaut, die zirkulierende IgA-Autoantikörper gegen die Basalmembran nachwies. Das Zielantigen dieser Autoantikörper konnte jedoch im Immunblot nicht identifiziert werden.

Nach initialer Gabe von Kortikosteroiden und Absetzen des Vancomycins (welches bei einem unserer Patienten die Krankheitsursache darstellte) heilten die Hautveränderungen ab. Dieser Verlauf ist typisch für eine medikamenteninduzierte LAD. Interessanterweise ist Vancomycin der häufigste Auslöser dieser Erkrankung (11, 37). Der Krankheitsverlauf der zweiten Patientin ist uns nicht bekannt.

Im Untersuchungszeitraum unserer Arbeit wurden 2 Fälle von **Dermatitis herpetiformis** diagnostiziert. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,8 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr für diese Erkrankung. Es ist bekannt, dass die Häufigkeit von DH starke regionale

Unterschiede aufweisen kann. Aus Schottland und Schweden wurden die Prävalenzen von 115 bis 200 Patienten/Million Einwohner gemeldet, während die Inzidenzzahlen in Schweden und Utah, USA, bei 11 bzw. 9,8 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr liegen (19). In Japan und Afrika ist diese Erkrankung eine Rarität (61). Diese Unterschiede beruhen auf verschiedenen immungenetischen Hintergründen der Bevölkerung. Die Zöliakie, deren seltene kutane Manifestation DH darstellt, zeigt nämlich eine klare Assoziation mit HLA-DQ2 und -DQ8 (23). Unsere Daten sind ähnlich wie die von Bertram et al. (8), die eine Inzidenz von 1 neuen Fall/Million Einwohner/Jahr für Unterfranken in Bayern errechneten.

Die Histologie der DH zeigt gewöhnlich dermale Infiltration mit Neutrophilen und Eosinophilen mit subepidermalen Blasen (30). Dieser Befund zeigte sich auch bei einem der beiden unserer Patienten.

In der direkten IF zeigten sich bei unseren Patienten die für die DH typischen granulären IgA-Ablagerungen in den dermalen Papillenspitzen. Die indirekte IF fiel nur bei einem Patienten positiv aus. Mittels ELISA konnten keine zirkulierenden Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase bei beiden Patienten mit DH nachgewiesen werden. Das ist ungewöhnlich, da IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase bei fast 90% der Patienten mit DH nachgewiesen werden können (16). Dieser Befund unterstreicht die Tatsache, dass die direkte IF nach wie vor den Goldstandard bei der Diagnose dieser Erkrankung darstellt.

Pemphigus-Erkrankungen

Im Beobachtungszeitraum wurden in unserem Einzugsgebiet 4 Fälle von **PV** und 2 Fälle von **PF** diagnostiziert. Bemerkenswerterweise waren alle Patienten mit PV weiblich und alle Patienten mit PF männlich, so dass sich insgesamt für Pemphigus eine Geschlechtsverteilung von 2:1 ergibt. Die Gesamtinzidenz von Pemphigus betrug in der aktuellen Untersuchung 2,3 neue Fälle/Million Einwohner/Jahr. In den anderen Studien aus Deutschland lag die Inzidenz für Pemphigus zwischen 0,5 und 0,77 (8). Die Inzidenz in Frankreich und Finland betrug 1,7 bzw. 0,76 neue Fälle/Million Einwohner/Jahr. Im Gegensatz dazu wurden aus den Mittelmeerländern deutlich höhere Inzidenzzahlen berichtet. So lag die Inzidenz für Pemphigus in Ostsizilien bei 6, in Tunesien bei 6,7 und in Nordgriechenland bei 8 neuen Fällen/Million Einwohner/Jahr (5, 43, 44). Weitere Völker mit einer sehr hohen Inzidenz von Pemphigus sind die Iraner und die Ashkenazi Juden sowohl in Israel als auch in den USA (12, 48, 64). Beim PF wird zwischen einer

sporadischen und endemischen Form (fogo selvagem) unterschieden. Die letztere kommt in Brasilien, Tunesien und Algerien vor, was für ein häufiges Auftreten dieser Erkrankung in diesen Ländern verantwortlich ist (28). Als Risikofaktoren für die Entwicklung des endemischen PF werden diverse Umwelteinflüsse, die in diesen Regionen der Welt vermehrt vorkommen, diskutiert (5, 6). Im Allgemeinen sind für die unterschiedlich häufige Entwicklung von Pemphigus in verschiedenen Bevölkerungsgruppen auch genetische Faktoren von Bedeutung. Mehrere Studien fanden eine starke genetische Assoziation zwischen Pemphigus und bestimmten HLA Klasse II Antigenen (2, 65, 69). Im Einzelnen wurde bei Patienten mit PV eine erhöhte Häufigkeit von Allelen DRB1*0402 und DRB1*0503 gefunden, während bei Patienten mit PF ein überwiegendes Vorkommen von DRB1*0102 und DRB1*0404 festgestellt wurde. Diese HLA Klasse II Antigene scheinen als wichtige Suszibilitätsgene zu fungieren, die die Entwicklung einer T-Zell-vermittelten Autoimmunantwort gegen Desmogleine bei den Haplotypträgern fördern (27). Histologisch findet sich beim PV eine intraepidermale suprabasale akantolythische Spaltbildung (58). Bei Hahn et al. (25) fand sich in 59% der Biopsien dieses typische histologische Bild. Bei unseren Patienten zeigte sich in einem der histologisch untersuchten Fälle eine für das PV typische intraepidermale suprabasale akantolythische Spaltbildung.

In der direkten IF finden sich beim PV interzelluläre IgG-Ablagerungen, die in 50% der Fälle von C3- und bis zur 30% der Fälle von IgM- oder IgA-Ablagerungen begleitet werden (58). Die direkte IF wurde bei 3 von 4 unserer Patienten mit PV durchgeführt und wies in allen diesen Fällen IgG- und C3-Ablagerungen im Epithel nach. Bei einem Patienten fanden sich zusätzlich IgA-Ablagerungen.

Bei allen unseren PV-Patienten konnten in der indirekten IF auf Affenösophagus zirkulierende IgG-Autoantikörper nachgewiesen werden. Schon Beutner et al. (9) fand dies in 60% der Fälle. Sabolinski et al. (55) arbeiteten den Affenösophagus schließlich als sensitivstes Substrat aus, da sie die zirkulierenden Autoantikörper in 95% der Fälle mit dessen Hilfe nachweisen konnten. Tatsächlich erwies sich die indirekte IF auf humaner Spalthaut in allen unseren Fällen als negativ. Die Titer der indirekten IF auf Affenösophagus korrelieren mit der Krankheitsaktivität und sind für die Bedeutung des Therapiebedarfs und -erfolgs von großer Relevanz (30).

Noch sensitiver und spezifischer soll ein ELISA mit rekombinanten Formen von Desmoglein 1 und 3 sein. Bereits Amagai et al. berichteten über eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität des Verfahrens (3). Der Desmoglein 1 ELISA fiel bei 97,9% von PF-

Patienten positiv aus. Für PV lag die Sensitivität von Desmoglein 3 ELISA bei 97,5% (3). Interessanterweise ließen sich nur bei 2 unserer 4 PV-Patienten Autoantikörper gegen Desmoglein 3 nachweisen. Bei einer der Patientinnen lag eine Schleimhautbeteiligung vor. Antikörper gegen Desmoglein 1 konnten bei keinem unserer Patienten mit PV nachgewiesen werden, während bei beiden Patienten mit PF Autoreaktivität gegen Desmoglein 1 mittels ELISA gefunden wurde.

Diese Befunde zeigen, dass die Wertigkeit von Desmoglein ELISA zur Diagnose von Pemphigus nicht überschätzt werden darf. Bei fortbestehendem klinischen Verdacht ist ein sicherer Ausschluß einer Pemphiguserkrankung nur unter Heranziehung vom ELISA, der indirekten und v.a. der direkten IF möglich. Dieses Vorgehen ließ die Diagnose auch in beiden ELISA-negativen Fällen von PV i.R. der vorliegenden Arbeit sichern. Die Pathogenese des Pemphigus könnte bei Patienten ohne Autoantikörper gegen Desmogleine durch Reaktivität gegen sog. nichtdesmosomale Pemphigus-Autoantigene möglicherweise erklärt werden (22).

6. Zusammenfassung

Die blasenbildenden Autoimmundermatosen sind durch Autoantikörper gegen bestimmte Strukturproteine der Haut gekennzeichnet. Das Ziel dieser Arbeit war es, Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen an der Klinik für Dermatologie der Universität zu Lübeck bezüglich der Inzidenz, Klinik und Diagnostik retrospektiv zu erfassen. Es wurden nur Patienten aus dem unmittelbaren Einzugsgebiet der Klinik zur Datenerfassung herangezogen, um eine relevante epidemiologische Aussage zu treffen.

Im Zeitraum vom 01.06.2004 bis zum 01.08.2007 wurden insgesamt 65 Patienten mit der Erstdiagnose einer bullösen Autoimmundermatose in unsere Untersuchung eingeschlossen. Die Gesamtinzidenz der bullösen Autoimmundermatosen betrug im Einzugsgebiet der Klinik 23,8 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr. Die Erkrankung mit der höchsten Inzidenz in unserem Patientenkollektiv war das bullöse Pemphigoid (BP) mit 16,8 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr, gefolgt von Pemphigus vulgaris (PV) mit der Inzidenz von 1,5, Schleimhautpemphigoid und Anti-p200-Pemphigoid (Inzidenz jeweils 1,1) sowie Pemphigus foliaceus (PF), Dermatitis herpetiformis (DH), Pemphigoid gestationis (PG) und der linearen IgA-Dermatose (LAD) (Inzidenz jeweils 0,7). Eine Inzidenz von 0,4 Neuerkrankungen/Million Einwohner/Jahr wurde für Lichen ruber pemphigoides (LRP) ermittelt.

Bei der geschlechtsspezifischen Inzidenz zeigte sich jeweils eine Verteilung von Frauen zu Männern 2,3:1 für BP, 2:1 für Schleimhautpemphigoid, 1:2 für Anti-p200-Pemphigoid, 0:4 für PV, 2:0 für PF, 0:2 für DH, 1:0 für LRP und PG und 1:1 für die LAD.

Klinisch manifestierte sich das BP bei 91,3% der Patienten mit kutanen Blasen, in 4,3% der Fälle konnte eine Mundschleimhautbeteiligung beobachtet werden. Bei allen 4 PV Patienten zeigten sich Mundschleimhauterosionen. Beim Schleimhautpemphigoid war die Erkrankung immer auf die Schleimhäute beschränkt. Alle 3 Patienten mit Anti-p200-Pemphigoid wiesen kutane Blasen auf, bei 2 Patienten war zusätzlich die Schleimhaut betroffen. Der PF manifestierte sich stets mit Blasenbildung ohne Schleimhautbeteiligung. Bei beiden DH-Patienten wurde ebenfalls eine Hauterkrankung ohne Befall der Schleimhäute dokumentiert. Bei der LRP-Patientin zeigten sich sowohl eine Haut- als auch eine Schleimhautbeteiligung. Die PG-Patientinnen zeigten keine Schleimhautbeteiligung. Beide Patienten mit LAD wiesen Blasen an der Haut auf. Ein Patient zeigte zusätzlich auch Erosionen der Mundschleimhaut.

Mittels direkter Immunfluoreszenz (IF) kutaner Biopsien konnte bei allen untersuchten

Patienten mit Pemphigoiderkrankungen Ablagerungen von C3 und/oder IgG an der Basalmembran nachgewiesen werden. Die direkte IF der Biopsien von Pemphigus-Patienten ergab interzelluläre Immunglobulin- und C3-Ablagerungen im Epithel. Bei beiden LAD-Patienten zeigten sich lineare Ablagerungen von IgA linear entlang der Basalmembran, während DH-Patienten granuläre IgA-Ablagerungen in den Papillenspitzen aufwiesen.

Mittels indirekter IF ließen sich in 93,8% der Fälle von blasenbildenden Autoimmundermatosen zirkulierende Autoantikörper entweder auf Affenösophagus oder auf humaner Spalthaut nachweisen (für BP in 97,8% der Fälle, für PV, PF, PG, Anti-p200-Pemphigoid, LRP und LAD in 100%, für Schleimhautpemphigoid in 67%, für DH in 50% der Fälle). In 92,3% aller Fälle konnte mittels Immunblot bzw. ELISA auch das Zielantigen der Autoantikörper genau identifiziert werden (für BP in 88,8%, für PV in 50%, für PF, Anti-p200-Pemphigoid, LRP und PG in 100%, für Schleimhautpemphigoid in 66,7%, für LAD in 50%).

Unsere Arbeit liefert die ersten Daten zur Epidemiologie blasenbildender Autoimmundermatosen in Norddeutschland. Sie belegt, dass die in anderen europäischen Ländern zu beobachtende rasche Zunahme der Inzidenz für BP in der Region um Lübeck ebenfalls stattfindet. Diese Entwicklung spiegelt in erster Linie den demographischen Wandel der deutschen Bevölkerung wieder und bedeutet, dass künftig auch Nichtdermatologen mit dieser Erkrankung gut vertraut sein müssen. Bei einem vorhandenen klinischen Verdacht lässt sich die Diagnose in den meisten Fällen mittels einer einfachen serologischen Untersuchung sicher stellen.

7. 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. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, Alper CA (1990) Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 7658-62
3. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, Kitajima Y, Ohya K, Iwanami H, Nishikawa T (1999) Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 140: 351-7
4. 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.
5. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria 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
6. Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, Nouria R, Fazaa B, Jomaa B, Zahaf A, Osman AB, Souissi R, Hemon D, Roujeau JC, Kamoun MR (2002) Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 155: 249-56
7. Bernard P, Vaillant L, Lebeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C (1995) Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin disease in three French regions. *Arch Dermatol* 131: 48-52
8. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E (2009) Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7: 434-40

9. Beutner EH, Jordon RE (1964) Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescence staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 117: 505-10
10. Bolotin D, Petronic-Rosic V (2011) Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 64: 1017-24
11. Camilleri M, Pace JL (1998) Drug-induced linear immunoglobulin-A bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 16: 389-91
12. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, Bazregari M, Akhiani M, Ghodsi Z, Mortazavi H, Naraghi Z (2005) Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 44(6): 470-6
13. Chang YT, Liu HN, Wong CK (1996) Bullous pemphigoid – a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 21: 20-2
14. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, Delmonte S, Barile M, Nigro A, Priano L, Troiano G, Patri PL; Gruppo Ligure di Studi in Dermatologia (GLISID) (2001) Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 317-9
15. Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, Ishii N, Sanzen N, Hayashi M, Shimono C, Taniguchi Y, Koga H, Karashima T, Yasumoto S, Zillikens D, Sekiguchi K, Hashimoto T (2009) Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 2800-6
16. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tudermann L, Reunala T, Karpati S, Zagoni T, Riecken EO, Schuppan D (1999) Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 113: 133-6
17. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I (2007) Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 34:1-8
18. Fine JD, Neises GR, Katz SI (1984) Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 82: 39-43
19. Fry L (2002) Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 12: 523-31
20. Georgi M, Jainta S, Brocker EB, Zillikens D (2001) Autoantigene subepidermal blasenbildender Autoimmundermatosen. *Hautarzt* 52: 1079-89

21. Goebeler M, Zillikens D (2003) Bullöse Autoimmunerkrankungen des Kindesalters. *Hautarzt* 54: 14-24
22. Grando SA, Pittelkow MR, Shultz LD, Dmochowski M, Nguyen VT (2001) Pemphigus: an unfolding story. *J Invest Dermatol* 117:990-5
23. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI (2003) Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 115: 191-5
24. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD (2005) Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 153: 424-7
25. Hahn K, Kippes W, Amagai M, Rzany B, Bröcker EB, Zillikens D (2000) Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus. *Hautarzt* 51: 670-7
26. Harting MS, Hsu S (2006) Lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 12: 10
27. Hertl M, Eming R, Veldman C (2006) T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest* 116: 1159-66
28. Ionnides D, Lazaridou E, Rigopoulos D (2008) Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 1478-96
29. Ishii K, Amagai M, Hall RP (1997) Characterisation of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 159: 2010-7
30. Jainta S, Schmidt E, Bröcker E-M, Zilikens D (2001) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen der Haut. *Dtsch Arztebl* 20: 1123-8
31. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Courville P, Bravard P, Remond B, Doffoel-Hantz V, Benichou J (2012) Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 132: 19998-2004
32. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B (1999) Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 41: 266-8

33. Kelly SE, Wojnarowska F (1988) The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 118: 31–40.
34. Kelly M, Blickle MD (2002) Autoimmune bullous dermatoses: A review. *Am Fam Phy* 65: 1861-70
35. Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Bröcker E-B, Zillikens D (1999) Immunpathologische Veränderungen bei 115 Patienten mit bullösem Pemphigoid. *Hautarzt* 50: 866-872
36. Kneisel A, Hertl M: (2011) Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 10: 844-56
37. Kuechle MK, Stegemeir E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS (1994) Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 30:187-92
38. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J (2008) Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 337: a180
39. Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos J (1982) Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris. A comparative clinical survey of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 54: 656-62
40. Lever WF (1953) Pemphigus. *Medicine* 32: 1-23
41. Mahe A, Flageul B, Cisse I, Keita S, Bobin P (1996) Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 134: 114-9
42. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L (2009) Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 161: 861-8
43. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR, et al. (1998) Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 37: 197-200

44. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ (2007) Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in Northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol* 46: 356-61
45. Mulyowa GK, Jaeger G, Sitaru C, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E (2006) Scarring autoimmune bullous disease in a Ugandan patient with autoantibodies to BP180, BP230, and Laminin 332. *J Am Acad Dermatol* 54: S43-6
46. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA (2004) Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 43: 876-81
47. Ogilvie P, Trautmann A, Dummer W, Rose C, Bröcker E-B, Zillikens D (2000) Pemphigoid gestationis ohne Blasenbildung. *Hautarzt* 51: 25-30
48. Pisanti S, Sharav Y, Kauman E, Posner LN (1974) Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 38: 382-7
49. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Albert S, Bhogal B, Kaneko F, Nishikawa T, Black MM (2005) Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 141: 705-10
50. Rauz S, Maddison PG, Dart JK (2005) Evaluation of mucous membrane pemphigoid with ocular involvements in young patients. *Ophthalmology* 112: 1268-74
51. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I (2009) Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 61: 39-43
52. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Eninger V, Bernhard P (1998) High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 134: 465-469
53. Rzany B für die „Bullous-Skin-Diseases“-Studiengruppe (1999) Epidemiologie des bullösen Pemphigoids. *Hautarzt* 50: 24-27

54. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, Prudlo C, Pawelczyk B, Messmer EM, Schuhmann M, Sinkgraven R, Büchner L, Büdinger L, Pfeiffer C, Sticherling M, Hertl M, Kaiser HW, Meurer M, Zillikens D, Messer G (2002) Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 138: 903-908
55. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, Huang J, Chorzelski TP, Sampaio S, Bystryń JC (1987) Substrate specificity of antiepithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence testes on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol* 88: 545-9
56. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N (2002) Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 195: 747-57
57. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D (2000) Serum levels of antibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 136: 174-8
58. Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens D (2000) Pemphigus - Loss of desmosomal cell-cell contact. *Hautarzt* 51: 309-18
59. Schmidt E, Meyer-Ter-Vehn T, Zillikens D, Geerling G (2008) Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement. Part I: Clinical manifestations, pathogenesis and diagnosis. *Ophthalmologe* 105: 285-97
60. Schmidt E, Zillikens D. (2013) Pemphigoid diseases. *Lancet* 381: 320-32
61. Shibahara M, Nanko H, Shimizu M, Kanda N, Kubo M, Ikeda M, Matsumoto M, Nonaka S, Shimizu H (2002) Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatology* 204: 37-42
62. Shimanovich I, Hirako Y, Sitaru C, Hashimoto T, Bröcker EB, Butt E, Zillikens D (2003) The autoantigen of anti-p200 pemphigoid is an noncollagenous N-linked glycoprotein of the cutaneous basement membrane. *J Invest Dermatol* 121: 1402-8
63. Shornick JK, Bangert LJ, Freeman RG, Gilliam JN (1983) Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 8:214-24

64. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R (1980) Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 116: 1035-7
65. Sinha AA, Brautbar C, Szafer F, Friedmann A, Tzfon E, Todd JA, Steinmann L, McDevitt HO (1988) A newly characterized HLA DQ beta allele associated with pemphigus vulgaris. *Science* 239: 1026-9
66. Sitaru C, Kromminga A, Hashimoto T, Bröcker EB, Zillikens D (2002) Autoantibodies to type VII collagen mediate Fcγ-dependent neutrophil activation and induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *Am J Pathol* 16: 301-11
67. Sitaru C, Mihai S, Otto C, Chiriac MT, Hausser I, Dotterweich B, Saito H, Rose C, Ishiko A, Zillikens D (2005) Induction of dermal-epidermal separation in mice by passive transfer of antibodies specific to type VII collagen. *J Clin Invest* 115: 870-8
68. Sitaru C, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Blöcker I, Schmidt E, Schlumberger W, Rose C, Stöcker W, Zillikens D (2007) Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol* 16: 770-7
69. Stanley JR (1993) Cell adhesions molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. *Adv Immunol* 53: 291-325
70. Venning VA, Wojnarowska F (1992) Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 16: 585-9
71. Venning VA (2012) Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am* 32: 245-53
72. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, Zlotkin M, Zvulunov A (2008) Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 58: 41-8
73. Wong SN, Chua SH (2002) Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 147: 476-80
74. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, Imamura K, Okamoto E, Yasumoto S, Hashimoto T (2006) Enzyme-linked immunosorbent

assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 41: 21-30

75. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB (1995) Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatosis in a region in central Germany. *Arch Dermatol* 131: 957-58
76. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, Liu Z, Giudice GJ, Tran HH, Marinkovich MP, Brocker 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: 1333-8
77. Zillikens D, Giudice GJ, Diaz LA (1996) Bullous pemphigoid: An autoimmune blistering disease of the elderly. *J Geriatr Dermatol* 4: 35-41
78. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ (1997) Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol* 109: 573-579
79. Zillikens D, Giudice GJ (1999) BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders of the dermal-epidermal junction. *Arch Dermatol Res* 291: 187-94
80. Zillikens D, Herzele K, Georgi M, Schmidt E, Chimanovitch I, Schumann H, Mascaro JM Jr, Diaz LA, Bruckner-Tuderman L, Bröcker EB, Giudice GJ (1999) Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180 *J Invest Dermatol* 113:947-53
81. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, Callen JP, Bröcker EB, Diaz LA, Giudice GJ (1999) Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180 *J Invest Dermatol* 113:117-21
82. Zillikens D (2002) BP180 as the common autoantigen in blistering diseases with different clinical phenotypes. *Keio J Med* 51: 21-8

8. Abkürzungsverzeichnis

BM - Basalmembran

BP - bullöses Pemphigoid

BP180 - bullöses Pemphigoid Antigen 180

BP230 - bullöses Pemphigoid Antigen 230

C3 - Komplementfaktor 3

DH - Dermatitis herpetiformis

Dsg - Desmoglein

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay

FITC - Fluoresceinisothiocyanat

IF - Immunfluoreszenz

Ig - Immunglobulin

LAD - lineare IgA-Dermatose

M - männlich

NB - nicht bekannt

Neg. - negativ

PF - Pemphigus foliaceus

PG - Pemphigoid gestationis

PV - Pemphigus vulgaris

SP – Schleimhautpemphigoid

W - weiblich

9. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Detlef Zillikens, der mir die Möglichkeit zur Dissertation an seiner Klinik gegeben hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Iakov Shimanovich für seinen unermüdlichen Einsatz und sein jederzeit offenes Ohr beim Erstellen dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht auch an die liebe Frau Hammermeister, die mir mit ihren sicheren Kenntnissen der Grammatik und Rechtschreibung, aber auch ihrem Motivationstalent hilfreich zur Seite stand.

Ohne die Hilfe aller Mitarbeiter der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch bei ihnen möchte ich mich herzlich bedanken.

10. Lebenslauf

Persönliche Information

Elena Margolina

geboren am 23.05.1978 in Dnepropetrovsk (Ukraine)



Schulbildung und Studium

1985-1995	Mittelschule mit Hochschulreife in Dnepropetrovsk
1995-1996	Studium an der Hochschule für Körperkultur und Sport in Dnepropetrovsk
Juni 1996	Auswanderung nach Deutschland
1996-1997	Deutsch-Sprachlehrgang in Fulda
1997-1998	Studienkolleg für ausländische Studierende an der Gesamthochschule Kassel
1998-2004	Studium an der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
2004-2006	Studium an der medizinischen Fakultät der Universität Lübeck
Mai 2006	Staatsexamen Medizin

Berufliche Tätigkeit

Juni 2006 – September 2012	Assistenzärztin Klinik für Augenheilkunde, Universität Lübeck
seit September 2012	Fachärztin Klinik für Augenheilkunde, Universität Lübeck

Lübeck, 27.08.2013