

**Klinische, histologische und immunhistochemische Untersuchungen
zur Chondrodermatitis nodularis chronica helicis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Kristine Mørch Winter geb. Mørch
aus Karlsruhe
2008

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Bierhoff
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. ès sci. T. Bieber

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.10.2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Aus dem Institut für Pathologie
der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. R. Büttner

PD Dr. med. Thomas Dirschka

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	13
1.1	Anatomie des äußeren Ohres	13
1.2	Ontogenese	14
1.2.1	Präimplantationsphase	14
1.2.2	Embryonalphase	15
1.2.2.1	Gesichtsentwicklung	15
1.2.2.2	Entwicklung des äußeren Ohres	16
1.2.3	Fetalperiode	17
1.2.4	Fehlbildungen	17
1.3	Normale Histologie der Haut	18
1.3.1	Epidermis	18
1.3.2	Dermis (Korium)	21
1.3.3	Subcutis	22
1.4	Definition der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	24
1.5	Geschichte der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	25
1.6	Pathogenese der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	27
1.7	Morphologie der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	34
1.7.1	Epidermale Veränderungen	34
1.7.2	Dermale Veränderungen	34
1.7.3	Perichondriale Veränderungen	35
1.7.4	Knorpelveränderungen	35
1.7.5	Histopathologische Veränderungen bei der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis im Einzelnen mit Erklärung der Begriffe	36

1.7.5.1	Akanthose	36
1.7.5.2	Parakeratose	37
1.7.5.3	Orthokeratose	37
1.7.5.4	Hyperkeratose	37
1.7.5.5	Hypergranulose	37
1.7.5.6	Ulkus	38
1.7.5.7	Kruste	38
1.7.5.8	Fibrosierung	38
1.7.5.9	Entzündungszellinfiltrat	38
1.7.5.10	Teleangiektasien	39
1.7.5.11	Solare Elastose	39
1.8	Differentialdiagnosen der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides	39
1.8.1	Histopathologische Befunde bei einigen der Differentialdiagnosen der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides mit Erklärung der Begriffe	41
1.8.1.1	Dyskeratose	41
1.8.1.2	Hypogranulose	42
1.8.1.3	Papillomatose	42
1.8.1.4	Pleomorphie	42
1.8.1.5	Spongiose	42
1.8.1.6	Akantholyse	43
1.8.2	Klinik und Histopathologie der häufigsten Differentialdiagnosen der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides	44
1.8.2.1	Prurigo nodularis	44
1.8.2.1.1	Klinik der Prurigo nodularis	44
1.8.2.1.2	Histopathologie der Prurigo nodularis	45
1.8.2.2	Aktinische Keratose	46
1.8.2.2.1	Klinik der Aktinischen Keratose	46
1.8.2.2.2	Histopathologie der Aktinischen Keratose	46
1.8.2.3	Spinozelluläres Karzinom (Plattenepithelkarzinom)	48

1.8.2.3.1	Klinik des Spinozellulären Karzinoms	48
1.8.2.3.2	Histopathologie des Spinozellulären Karzinoms	49
1.8.2.4	Morbus Bowen und Bowenoides Karzinom	50
1.8.2.4.1	Klinik des Morbus Bowen und des Bowenoiden Karzinoms	50
1.8.2.4.2	Histopathologie des Morbus Bowen und des Bowenoiden Karzinoms	50
1.8.2.5	Keratoakanthom	52
1.8.2.5.1	Klinik des Keratoakanthoms	52
1.8.2.5.2	Histopathologie des Keratoakanthoms	53
1.8.2.6	Cornu cutaneum	54
1.8.2.6.1	Klinik des Cornu cutaneums	54
1.8.2.6.2	Histopathologie des Cornu cutaneums	55
1.8.2.7	Basalzellkarzinom	56
1.8.2.7.1	Klinik des Basalzellkarzinoms	56
1.8.2.7.2	Histopathologie des Basalzellkarzinoms	56
1.8.2.8	Malignes Melanom	58
1.8.2.8.1	Klinik des Malignen Melanoms	58
1.8.2.8.2	Histopathologie des Malignen Melanoms	61
1.8.2.9	Verruca seborrhoeica	62
1.8.2.9.1	Klinik der Verruca seborrhoeica	62
1.8.2.9.2	Histopathologie der Verruca seborrhoeica	63
1.9	Therapie der Chondrodermatitis nodularis chronica helices	64
1.10	Ziel der Studie	65
2.	Material	66
2.1	Präparate	66
2.2	Patientengut	66

2.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	66
2.2.2	Lokalisation, Mehrfacherkrankung und Präparateverteilung	67
2.3	Fragebogen	68
3.	Methode	68
3.1	Aufarbeitung der Gewebeproben	68
3.2	Konventionelle Färbungen	69
3.3	Immunhistochemische Färbungen	71
3.4	Färbeprotokoll	77
3.5	Rezepturen	78
3.6	Beurteilungskriterien in den konventionellen Färbungen	78
3.7	Beurteilungskriterien in den immunhistochemischen Färbungen	80
3.8	Erläuterung zum Fragebogen	82
4.	Ergebnisse	83
4.1	Auswertung der histopathologischen und immunhistochemischen Befunde der Gesamtpräparate (n=50)	83
4.1.1	Konventionelle Färbungen	83
4.1.1.1	Oberfläche	83
4.1.1.2	Epidermis	84

4.1.1.3	Junktionszone	85
4.1.1.4	Dermis	86
4.1.1.5	Perichondrium	90
4.1.1.6	Chondrium	91
4.1.1.7	Infundibulum	91
4.1.2	Immunhistochemische Färbungen	94
4.2	Auswertung des klinischen Fragebogens	102
4.2.1	Rücklauf der Fragebögen	102
4.2.2	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, die einen Fragebogen beantworteten	103
4.2.3	Mehrfacherkrankungen und Anzahl der Chondrodermatitis nodularis chronica helices Läsionen	104
4.2.4	Lokalisation der Chondrodermatitis nodularis chronica helices	104
4.2.5	Die Chondrodermatitis nodularis chronica helices Präparate im Einzelnen	105
4.2.6	Ergebnisse des Fragebogens im Einzelnen	106
4.2.6.1	Kriterium: Händigkeit, bevorzugte Schlafseite und Telefonierseite	106
4.2.6.2	Kriterium: Schmerzhaftigkeit	107
4.2.6.3	Kriterium: Familiäre Häufung	108
4.2.6.4	Kriterium: Manipulationen an der Chondrodermatitis nodularis chronica helices Läsion	108
4.2.6.5	Kriterium: andere Hauterkrankungen	108
4.2.6.6	Kriterium: Asthma	109
4.2.6.7	Kriterium: Heuschnupfen	109
4.2.6.8	Kriterium: Neurodermitis	109
4.2.6.9	Kriterium: Nickelallergie	109
4.2.6.10	Kriterium: Erfrierungen am Ohr	109
4.2.6.10	Kriterium: Sonnenbrand am Ohr	110
4.2.6.11	Kriterium: Hauttyp (nach Fitzpatrick)	110

4.3	Vergleichende Auswertung einiger klinischer Angaben aus den Fragebögen mit ausgewählten histopathologischen Ergebnissen der entsprechenden Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis Präparate	110
4.3.1	Klinisches Kriterium der Manipulation an der Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis Läsion und histopathologisches Vorkommen von Ulkus und Kruste	110
4.3.2	Klinisches Kriterium der mechanischen Manipulation und das Auftreten der histologischen Kriterien der mechanischen Irritation	111
4.3.3	Klinisches Kriterium der mechanischen Manipulation und das Auftreten von Mastzellen in der Giemsa Färbung	113
4.3.4	Klinisches Kriterium des Schmerzes und die Vermehrung von Nervenfasern in der immunhistochemischen Färbung mit dem Marker S-100	113
5.	Diskussion	115
5.1	Anatomische und embryologische Aspekte	115
5.2	Vergleich der Zusammensetzung des Patientengutes (n=39) mit der Literatur	115
5.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung der Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis Patienten	115
5.2.2	Lokalisation der Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis	116
5.2.3	Mehrfacherkrankung	117
5.3	Vergleich klinischer Angaben zur Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis aus den Fragebögen (n=26) mit der Literatur	117
5.3.1	Angaben zur Häufigkeit der Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis Patienten	117

5.3.2	Angaben zur bevorzugten Schlafseite der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Patienten	118
5.3.3	Angaben zur bevorzugten Telefonierseite der Patienten	118
5.3.4	Angaben zur mechanischen Manipulation an der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	119
5.3.5	Angaben zur Schmerzsymptomatik an der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	119
5.4	Histologische/Morphologischer Vergleich der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Präparate (n=50) mit der Literatur	120
5.4.1	Vergleich von epidermalen, dermalen, perichondralen und chondralen Veränderungen in den Präparaten mit der Literatur	120
5.4.2	Vergleich der immunhistochemischen Untersuchungen mit konventionellen Färbungen und der Klinik der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis	122
5.4.3	Klinischer, histopathologischer und immunhistochemischer Vergleich der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis mit der Prurigo nodularis	122
6.	Zusammenfassung	124
7.	Anhang	127
	Anhang A: Klinischer Fragebogen	128
	Anhang B: Patientenkollektiv (n=50 Präparate)	129
	Anhang C: Patientenkollektiv aus Fragebogen (n=26)	130
8.	Literaturverzeichnis	131

9. Danksagungen

139

1. Einleitung

1.1 Anatomie des äußeren Ohres

Das äußere Ohr besteht aus der Ohrmuschel (Auricula), dem äußeren Gehörgang (Meatus acusticus externus) und der äußeren Schicht des Trommelfells. Es dient der Schallaufnahme und ist in Form und Größe sehr unterschiedlich ausgebildet. Bioakustisch gesehen sind Form und Stellung der Ohrmuschel besonders wichtig für die Lokalisation einer Schallquelle.

Das Gerüst der Ohrmuschel ist stark gegliedert und besteht aus einem Skelett elastischen Knorpels, welcher in den Knorpel des Gehörgangs übergeht. Außer im Bereich der Ohrrückseite und des Ohrläppchens (Lobulus), welches keinen Knorpel sondern nur Fettgewebe enthält, liegt die Haut dem Knorpel direkt auf (Kennedy, 1998). Sie weist verhältnismäßig wenige Schweißdrüsen auf und ist außen fest, innen locker mit dem Knorpel verbunden. Der Grad der Einrollung des Helixrandes, die Entwicklung des Tragus und Antitragus sowie die Ausbildung des Ohrläppchens sind sehr variabel. Am Helixrand kann ein Darwin'sches Höckerchen (Tuberculum auriculae) ausgebildet sein, das der Ohrspitze des Säugetierohres entspricht (Firbas, 1994). Die Ohrmuschel ist durch fibröse Ligamente an das Os temporale geheftet. Durch einige Ohrmuskeln, die vom N. facialis innerviert werden, ist die Ohrmuschel mit dem Schädel verbunden und steht in einem Winkel von 25 bis 45 Grad von ihm ab. Insgesamt gibt es zehn Ohrmuskeln, drei äußere und sieben innere. Die äußeren sind für die Bewegung der Ohrmuschel zuständig und werden als Mm. auricularis anterior, superior und posterior bezeichnet. Die Epidermis der Ohrhaut besitzt eine deutlich ausgeprägte dermoepitheliale Junctionszone, ein auffälliges Stratum granulosum und ein kompaktes, verdicktes Stratum corneum (Montagna und Giacometti, 1969). Die Dermis ist reich an elastischem Bindegewebe. Am Tragus und am Lobus sind zahlreiche Talgdrüsen zu finden, und an der Helix sowie ebenfalls am Tragus findet man feine Vellus- oder Terminalhaare. Ekkrine Schweißdrüsen sind unregelmäßig verteilt, aber im äußeren Gehörgang fehlen diese. Stattdessen finden sich zahlreiche apokrine Drüsen, die Cerumen bilden (Kennedy, 1998).

Die sensible Innervation der Außenseite der Ohrmuschel erfolgt durch den N. mandibularis (N. auriculotemporalis), die der Innenseite durch den Plexus cervicalis (N. auricularis magnus). Die Blutversorgung der Ohrmuschel wird von mehreren zum Teil anastomosierenden Gefäßästen aus den Arterien A. temporalis superficialis, A. occipitalis und A. auricularis posterior übernommen. Die A. auricularis posterior versorgt mit einigen Ästen die Hinterseite der Ohrmuschel und tritt mit einem perforierenden Ast auch an die Außenseite. Bisweilen übernimmt aber die A. occipitalis fast die gesamte Versorgung der Rückseite (Firbas, 1994). Der venöse Abfluss geschieht über die V. auricularis posterior und die V. temporalis superficialis, V. maxillaris und V. facialis in die V. jugularis interna. Die Lymphdrainage erfolgt über die retroaurikulären und oberflächlichen cervikalen Lymphknoten.

Die nervale Versorgung des Ohres ist sehr komplex und bezieht Anteile der Hirnnerven N. trigeminus, N. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus mit ein. Die Ohrrückseite wird vom N. auricularis magnus aus dem Plexus cervicalis versorgt, die Concha durch den Ramus auricularis aus dem N. vagus und die Ohrvorderseite vom N. auriculotemporalis des N. trigeminus.

In der Epidermis sind zahlreiche Nervenfasern vorhanden, vor allem in Umgebung der Haarfollikel, wo sie netzartige Geflechte bilden. Freie Nervenendigungen finden sich ebenfalls (Sinclair et al., 1952).

1.1 Ontogenese

Die Ontogenese lässt sich in die Entwicklungsphasen Präimplantationsphase, Embryonalphase und Fetalperiode einteilen.

1.2.1 Präimplantationsphase

Die Präimplantationsphase bezieht sich auf den Zeitraum der ersten Schwangerschaftswoche. Während dieser Zeit entwickelt sich die befruchtete Eizelle, die einzellige Zygote, über eine mehrzellige Morula, die aus omnipotenten Zellen

besteht, zur vielzelligen Blastozyste. Die äußere Zellschicht der Blastozyste bildet den Trophoblasten, die innere Zellschicht den Embryoblasten (Sperber, 1992).

1.2.2 Embryonalphase

Die Embryonalphase bezieht sich auf den Zeitraum von der zweiten bis zur achten Schwangerschaftswoche und es entwickeln sich die drei Keimblätter Ektoderm, Endoderm und Mesoderm, welche die Grundlage für die Differenzierung der verschiedenen Gewebe und Organe bilden. Es treten die metameren Segmente hervor, die das grundlegende Entwicklungsmuster der großen Organsysteme, wie Herz-Kreislauf-System, Magen-Darm-Trakt, Respirationssystem, Nervensystem und Urogenitaltrakt bilden. Während der späten Embryonalphase bilden die Pharyngealbögen das vorläufige Gesicht und den Hals. Die Augen-, Nasen- und Ohranlagen werden durch Plakoden abgegrenzt. Die grundlegende Organogenese ist sehr störanfällig, und Umwelteinflüsse wie Viruserkrankungen der Mutter, Bestrahlung oder Medikamente können zu Entwicklungsstörungen führen. Am Ende der Embryonalphase prägt sich vor allem die äußere Form des Embryos aus. Die Entwicklung des Kopfes und des Gesichts steht im Vordergrund.

Die ursprünglich lateral ausgerichteten Augen verringern ihren Abstand zueinander deutlich und erreichen ihre endgültige Lage in der frontalen Gesichtsregion. Die Ohren verlagern sich aus der ursprünglichen mandibulozervikalen Lage auf die Höhe der Augenanlage (Sperber, 1992).

1.2.2.1 Gesichtsentwicklung

Das Gesicht entsteht aus fünf Gesichtswülsten. Die unpaarige Prominentia frontonasalis (Stirnfortsatz) bildet die kraniale Grenze des primitiven Mundes, Stomatodeum genannt. Die paarigen Maxillarfortsätze des ersten Pharyngealbogens bilden die seitliche Grenze und die paarigen Mandibularfortsätze desselben Pharyngealbogens die kaudale Grenze des Stomatodeums. Die Vereinigung der Gesichtswülste ist auf zwei unterschiedliche

Entwicklungsprozesse zurückzuführen, die an verschiedenen Stellen ablaufen. Zum einen verschmelzen Stirn-, Mandibular- und Maxillarfortsätze, zum anderen verwachsen die zentralen maxillonasalen Anteile. Das Verschmelzen der ursprünglich teilweise getrennten Gesichtswülste ist durch das Verschwinden der sich zwischen ihnen befindlichen Gesichtsspalten gekennzeichnet. Die Gesichtsspalten schließen sich durch Mesenchymproliferation (Sperber, 1992).

Die Gesichtsentwicklung beginnt in der Embryonalphase und hängt eng mit der Differenzierung der sechs Pharyngealbögen zusammen. Diese sind dorsoventral angeordnet und durch Pharyngealfurchen, welche durch das Einstülpen von Oberflächenektoderm von außen zwischen benachbarte Pharyngealbögen entstehen, voneinander getrennt. Sie werden von kranial nach ventral durchnummeriert, wobei der fünfte und sechste Pharyngealbogen nur rudimentär angelegt und sehr klein sind. Im Inneren stülpt sich das Entoderm des primitiven Schlundes zwischen die Pharyngealbögen und bildet so die Pharyngealtaschen (Sperber, 1992).

1.2.2.2 Entwicklung des äußeren Ohres

In der vierten Schwangerschaftswoche sind Ohrplakoden erkennbar, die die Anlagen des inneren Ohrs darstellen. Es werden die paarigen ersten und zweiten Pharyngealbögen sichtbar, die maßgeblich zur Entwicklung des äußeren Ohres beitragen.

In der fünften Schwangerschaftswoche entwickeln sich sechs kleine Erhebungen um die Öffnung der ersten Pharyngealfurche herum. Sie erscheinen am dorsalen Ende des ersten und zweiten Pharyngealbogens, wobei drei von ihnen aus dem ersten und drei aus dem zweiten Pharyngealbogen stammen. Diese sechs Erhebungen stellen die sogenannten Ohrhöckerchen dar. Sie verschmelzen allmählich miteinander und bilden die Ohrmuschel, welche den Meatus acusticus externus, der sich aus der ersten Pharyngealfurche entwickelt, umgibt. Anfänglich befinden sich die Ohranlagen in der Nackenregion, verlagern sich anschließend während der Kieferentwicklung kranialwärts bis auf Höhe der Augen (Sperber, 1992).

1.2.3 Fetalperiode

Diese Entwicklungsphase bezieht sich auf den Zeitraum von der neunten Schwangerschaftswoche bis zu Geburt. In dieser Phase treten Verknöcherungszentren auf, und es findet ein starkes Wachstum des gesamten Fetus und eine Proportionierung der einzelnen Körperteile statt. Es werden kaum neue Gewebe und Organe gebildet.

1.2.4 Fehlbildungen

Fehlbildungen der Pharyngealbögen führen zu Missbildungssyndromen, die anhand des Pharyngealbogens bzw. der Pharyngealbögen, die betroffen sind, benannt werden. Demnach gibt es das Syndrom des ersten, zweiten, dritten usw. Pharyngealbogens. Beispiele für ein Syndrom des ersten Pharyngealbogens sind Dysostosis mandibulofacialis oder Treacher-Collins-Syndrom (kleine Mandibula, Hypoplasie der Molaren und fehlgebildete Ohren) und das Pierre-Robin-Syndrom (Mikrognathie kombiniert mit einer Gaumenspalte). Diese Anomalien beruhen auf der unvollständigen Einwanderung kranialer Neuralleistenzellen aus dem ersten Pharyngealbogen während der vierten Woche (Moore, 1996). Weitere Missbildungen des ersten Pharyngealbogens sind die Agnathie, die Synotie, die Mikrostomie, die Anotie und Mikrotie und bleibende Pharyngealspalten oder -zysten (Sperber, 1992).

Mikrotie ist häufig mit anderen Syndromen assoziiert, wie z.B. dem Down-Syndrom (Kennedy, 1998). Bei der Entwicklung des äußeren Ohres, insbesondere bei der Entwicklung der Ohrmuschel können bei einer unvollständigen Fusion der sechs Ohrhöckerchen präaurikuläre Zysten entstehen, die mit der Haut über präaurikuläre Sinus in Verbindung stehen. Solche Zysten treten häufig als autosomal dominante Anomalie mit familiärer Häufung auf (Gualandri, 1969) und können mit Taubheit assoziiert sein (Fourman und Fourman, 1955).

Bei der Entstehung des Tragus aus dem dorsalen Anteil des ersten Pharyngealbogens und der Migration dieser Anteile nach ventral, können entlang dieses Migrationsweges

akzessorische Tragi, die als kleine hautfarbene Knötchen nahe am Tragus, aber auch bis hin zum Mundwinkel erscheinen.

1.3 Normale Histologie der Haut

Die Haut gliedert sich in die Schichten Epidermis, Dermis (Korium) und Subcutis.

1.3.1 Epidermis

Die Epidermis besteht aus vier verschiedenen Zelltypen, den Keratinozyten, Melanozyten, Langerhanszellen und Merkel Zellen. Sie gliedert sich in fünf Schichten, dem Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum lucidum und Stratum corneum.

1.3.1.1 Zelltypen der Epidermis

1.3.1.1.1 Keratinozyten

Die Keratinozyten machen den Hauptteil (80%) der Epidermis aus und stehen untereinander durch Interzellularbrücken, die Desmosomen, in Verbindung. Sie entstehen aus pluripotenten basophilen Stammzellen in der untersten Epidermisschicht, dem Stratum basale, an der Grenze zur Dermis. Nach der Teilung einer solchen Stammzelle beginnt eine der Tochterzellen einen Reifungsprozess, bei der sie im Zellverband mit weiteren neu gebildeten Keratinozyten eine Zeit lang jeder der Schichten der Epidermis angehört und deren Aufgabe übernimmt. Durch nachrückende Zellverbände kommen die Keratinozyten in immer oberflächlicheren Epidermisschichten zu liegen, sie verlieren nach und nach ihre Kerne und bilden das Stratum corneum, das als Hornschicht der äußeren Haut mechanischen Schutz bietet. Die Lage der

Keratinocyten in den verschiedenen Epidermisschichten hat zu unterschiedlichen Bezeichnungen dieser Zellen geführt (siehe unten).

Die andere Tochterzelle bleibt als pluripotente Stammzelle in der Basalzellschicht liegen und tritt erneut in einen Zellzyklus ein, der wiederum zu einer neuen Mitose führt, ein (Ackermann, 2005a).

1.3.1.1.2 Melanozyten

Die Melanozyten liegen in normaler Haut in der Basalzellschicht der Epidermis, es kommt ungefähr ein Melanozyt auf sieben Keratinozyten. Melanozyten sind Zellen neuroektodermalen Ursprungs, die meist kuboidal geformt sind und ein helles Zytoplasma aufweisen. Sie synthetisieren das Pigment Melanin, welches in Form von Melanosomen über dendritische Zellausläufer an Keratinozyten abgegeben wird. Das Melanin schützt anschließend den Nukleusinhalt der Keratinozyten vor drohenden Schäden am genetischen Material durch UV-Strahlung. Melanozyten können sich stark vermehren, sowohl im Rahmen benigner als auch maligner Veränderungen an der Haut. Sie lassen sich besonders gut mit den immunhistochemischen Markern S100, HMB 45 und Melan A anfärben (Ackermann, 2005a).

1.3.1.1.3 Langerhanszellen

Die Langerhanszellen ähneln histologisch den Melanozyten und kommen in normaler Haut hauptsächlich suprabasal vor. Sie gehören zu den neuroendokrinen Zellen und stammen aus dem Knochenmark. Sie sind mit den Monozyten und Makrophagen verwandte Zellen, die an immunologischen Prozessen der Haut beteiligt sind. Sie besitzen weit verzweigte Zellausläufer, die den Kontakt mit Allergenen erleichtern und spielen bei der allergischen Typ IV-Reaktion, wie sie z.B. beim allergischen Kontaktekzem auftritt, eine Rolle. Sie lassen sich mit dem immunhistochemischen Marker S100 und CD1a gut anfärben (Ackermann, 2005a).

1.3.1.1.4 Merkelzellen

Die Merkelzellen liegen einzeln oder gruppiert in der Basalzellschicht und in der äußeren Haarwurzelscheide. Es sind ovaläre Zellen neuralen Ursprungs, die mit einem Neuriten in Verbindung stehen und die Tastempfindung vermitteln (Ackermann, 2005a).

1.3.1.2 Zellschichten der Epidermis

1.3.1.2.1 Stratum basale

Das Stratum basale, die Basalzellschicht, liegt direkt an der dermoepithelialen Junctionszone und besteht aus nur einer Zellschicht. Hauptteil der Zellen sind Keratinozyten, die aufgrund ihrer Lage auch Basalzellen genannt werden. Diese kuboiden Basalzellen mit basophilem Zytoplasma sind pluripotente Stammzellen und Vorläufer der Keratinozyten aller weiteren Epidermisschichten. Sie können unterschiedliche Mengen von Melanin, einem Pigment, enthalten, welches von Melanozyten, die ebenfalls im Stratum basale vorkommen, gebildet wird. Vereinzelt kommen auch Merkelzellen und Langerhanszellen vor (Ackermann, 2005a).

1.3.1.2.2 Stratum spinosum

Das Stratum spinosum liegt über der Basalzellschicht und besteht aus mehreren Zellschichten polygonaler Keratinozyten mit eosinophilem Zytoplasma. Sie sind über stachelartige Interzellularbrücken miteinander verbunden, und daher werden die Keratinozyten auch als Stachelzellen und die Zellschicht als Stachelzellschicht bezeichnet. Es können hier auch physiologischerweise vereinzelt Langerhanszellen vorkommen.

Maligne Neoplasien, die von den Zellen des Stratum spinosum ausgehen, nennt man spinözelluläre Karzinome (Ackermann, 2005a).

1.3.1.2.3 Stratum granulosum

Das Stratum granulosum ist ein bis fünf Zellschichten dick und besteht aus flachen Keratinozyten, die basophile Granula, sogenannte Keratohyalingranula, enthalten. Eine Erhöhung der Zellschichten des Stratum granulosum wird als Hypergranulose, eine Verminderung als Hypogranulose bezeichnet. Es können physiologischerweise vereinzelt Langerhanszellen in dieser Schicht vorkommen (Ackermann, 2005a).

1.3.1.2.4 Stratum lucidum

Das Stratum lucidum besteht aus platten, kernlosen Keratinozyten, die eine elastische Verschiebeschicht zum Stratum corneum bilden. Das Stratum lucidum wird nicht immer als eigene Schicht berücksichtigt (Ackermann, 2005a).

1.3.1.2.5 Stratum corneum

Das Stratum corneum ist die oberflächlichste Schicht der Epidermis und besteht aus extrem abgeflachten, festgepackten kernlosen Keratinozyten, die in der histologischen Aufarbeitung typischerweise eine korbgeflechtartige Struktur aufweisen und die Hornschicht der Haut bilden (Ackermann, 2005a).

1.3.2 Dermis (Korium)

Die Dermis wird in das Stratum papillare und das Stratum reticulare unterteilt. In beiden Schichten finden sich Kollagenfasern und elastische Fasern und eine Matrix aus Glycoproteinen (Ackermann, 2005a).

1.3.2.1 Stratum papillare

Das Stratum papillare, die papilläre Dermis, befindet sich direkt unter der Epidermis und enthält feine Kollagenfaserbündel. Sogenannte dermale Papillen verzahnen sich mit Ausläufern der Epidermis. Sie enthalten Meissnersche Tastkörperchen, die Vibration registrieren und neural weiterleiten. Das Stratum papillare wird von Adnexstrukturen durchzogen, die zum größten Teil bis in die retikuläre Dermis und die Subkutis hinunterreichen, wie z.B. Haarfollikel und Schweißdrüsenausführungsgänge, Blutgefäße und Nervenstränge.

Anschnitte von quergestreifter Muskulatur der *Mm. arrectores pilorum* können vorkommen (Ackermann, 2005a).

1.3.2.2 Stratum reticulare

Das Stratum reticulare, die retikuläre Dermis, befindet sich unter der papillären Dermis und enthält netzartig angeordnete Kollagenfaserbündel, die gröber sind als im Stratum papillare. Es enthält Haarfollikel, Talgdrüsen, ekkrine Schweißdrüsen, Blutgefäße und Nervenstränge. Anschnitte von quergestreifter Muskulatur der *Mm. arrectores pilorum* können vorkommen (Ackermann, 2005a).

1.3.3 Subcutis

Die Subcutis befindet sich unterhalb des Stratum reticulare der Dermis und besteht hauptsächlich aus Läppchen von Fettzellen, die von lockerem Bindegewebe umgeben werden. Das Bindegewebe wird zwischen den Läppchen von den die Haut versorgenden Blut- und Lymphgefäßen und Nervenfasern durchzogen (Ackermann, 2005a).

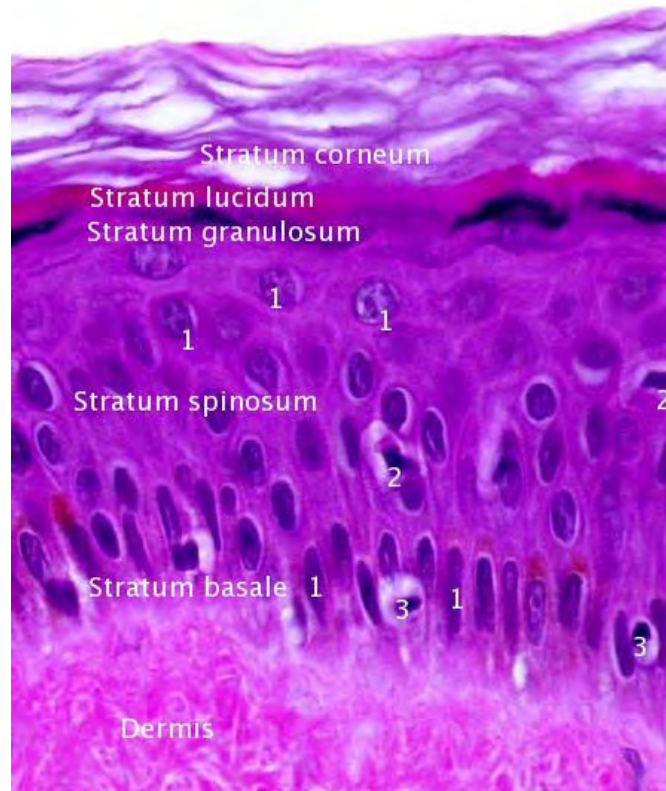


Abb. 1: Histologie der Haut und Zellen der Epidermis in HE-Färbung
1 Keratinozyten, **2** Langerhans-Zellen, **3** Melanozyten

1.4 Definition der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

Die Chondrodermatitis nodularis chronica helicis, im folgenden Text Chondrodermatitis oder CNCH genannt, ist eine schmerzhafte, 4–6mm große Papel an der äußeren Ohrmuschel. Sie tritt überwiegend solitär, selten auch multipel als kleines, leicht rötliches Knötchen meist am oberen Rand der Helix, aber auch an der Antihelix auf. Die Knötchen sind normalerweise nicht verschieblich, da sie fest an der Knorpelunterlage anhaften. Die Läsionen entwickeln häufig im Zentrum ein Ulkus, das krustig belegt und von einem erhöhten Randwall umgeben ist. Dieser Randwall lässt klinisch an die Differentialdiagnose Basalzellkarzinom denken. Gelegentlich ist auch die Umgebung entzündlich gerötet. Auffallend ist die hochgradige Druckempfindlichkeit des Knötchens. Der Schmerz ist typischerweise so stark, dass die Patienten davon nachts aufwachen, wenn das betroffene Ohr auf dem Kissen aufliegt. Bei den meisten Patienten bestehen die Symptome über einen Zeitraum von 2-3 Jahren (Santa Cruz, 1980).

Die betroffenen Patienten sind laut Literatur meist über 50 Jahre alt sowie männlich, und das rechte Ohr ist häufiger betroffen als das linke (Burns und Calnan, 1978). Die Krankheit kommt bei Frauen seltener vor und ist dann häufiger an der Antihelix zu finden (Barker et al., 1960; Burns und Calnan, 1978; Tatnall, 1984; Dean und Bernhard, 1988). Bei Kindern ist die Chondrodermatitis äußerst selten (Sasaki et al., 1999; Rogers et al., 2003), eine genetische Ursache ist bisher nicht bekannt.

Als Ursache der Krankheitsentstehung finden sich in der Literatur unterschiedliche Ansätze. Es wird hauptsächlich von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die unter anderem chronische Druckbelastung, UV-Schädigung, Erfrierungen und geringe Gefäßversorgung am oberen Ohrmuschelpol mit einbezieht. Eine Assoziation mit systemischen Erkrankungen und Autoimmunkrankheiten, die auch mikrovaskuläre Strukturen betreffen, ist ebenfalls beschrieben worden und wird von einigen Autoren in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung der CNCH gesehen (Bottomley und Goodfield, 1994, Sasaki et al., 1999; Margo et al., 2005). Der genaue Mechanismus der Entstehung der CNCH ist ungeklärt (Ackermann, 2001).



*Abb. 2: Chondrodermatitis nodularis chronica helicis
am oberen Ohrhelixrand*

1.5 Geschichte der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

Winkler hat 1915 als erster seine Beobachtungen an acht männlichen Patienten, die an einem schmerzhaften Ohrknötchen litten, veröffentlicht. Klinisch beschrieb er ein linsen- bis kirschkerngroßes flaches Knötchen von derber Konsistenz mit einer zentralen Kruste.

Im histologischen Material der Biopsien bzw. Exzidate beschrieb er eine Wucherung der Epidermis, zum Teil mit Verlängerung der interpapillären Zapfen, eine Hyper- und

Parakeratose und eine zentrale Einsenkung bzw. ein Ulkus in der Läsion mit darunter liegendem degenerierten Kollagen. In der Cutis beobachtete er eine dichte Infiltration mit Entzündungszellen, erweiterte Blutgefäße und den Schwund von elastischen Fasern. Die von ihm beobachtete Knorpeldegeneration hielt er für die primäre Ursache der chronisch verlaufenden knotenförmigen Läsionen an der Helix, und er nannte daher die Erkrankung Chondrodermatitis nodularis chronica helicis (Winkler, 1915).

Foerster hat 1918 ohne Kenntnis der Arbeit Winklers vier und 1925 nochmals acht Patienten mit ganz ähnlichen klinischen und histopathologischen Befunden untersucht und die Bezeichnung „A Painful Nodular Growth of the Ear“ verwendet (Foerster, 1918 und 1925). Viele andere Autoren beschrieben später ebenfalls die Krankheit, und in der Literatur tauchten unterschiedliche Synonyme für die Erkrankung auf. Roxburgh (1927) verwendet die Bezeichnung „Parakeratotischer Propf“. In der französischen Literatur verwendeten Autoren in Anlehnung an Foersterns Bezeichnung den Begriff „Nodule douloureux de l'oreille“ (Dubreuilh, 1936; Dupont, 1949; Témime, 1969; Leonforte, 1979). In der italienischen Literatur tauchte dementsprechend die Bezeichnung „I noduli dolorosi del orecchio“ auf (Della Loggia, 1958).

Carol und van Haren (1941) hielten die Veränderung für eine Art Clavus, da sie in ihrem Patientengut überwiegend Veränderungen an der Epidermis und am Perichondrium, aber nicht regelmäßig am Knorpel feststellten und nannten den Befund demnach „Clavus Helicis“. Ebenius (1941) verwendete eine veränderte Variante der von Winkler geprägten Bezeichnung und sprach von „Chondrodermatitis chronica helicis auriculare“. Es verwendeten diverse Autoren für die Erkrankung vereinfachte Bezeichnungen wie „Chondrodermatitis nodularis chronica“ (Elste, 1965), „Chondrodermatitis helicis“ (Shuman und Helwig, 1954; Biber, 1955; Barker et al., 1960) oder „Chondrodermatitis nodularis“ (Lawrence, 1991). Goette (1980a,b) hielt die Läsion für ein aktinisch induziertes nekrobiotisches Granulom, da er den Vorgang der transepidermalen Elimination (Mehregan 1970) von geschädigten Kollagenfasern beobachtet hatte und bezeichnete die Chondrodermatitis daraufhin als „Necrobiotic perforating granuloma“. In der englischen Literatur ist auch die Bezeichnung „Winkler's syndrome“ zu finden (Cannon, 1985) und in der deutschen Literatur ist vereinzelt vom „Morbus Winkler“ die Rede (Rickli und Hardmeier, 1988). Hurwitz (1987) verwendet den Begriff „Painful papule of the ear“, wohl in Anlehnung an den von Foerster geprägten Begriff von 1918.

An Abkürzungen für die Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis erscheinen in der Literatur hauptsächlich CNCH (Bard, 1981; Goette, 1980a,b), CN (Friederich und Seib, 1969; Lawrence 1991), CNH (Dean and Bernhard, 1988; Bogenrieder, 2002) aber auch CDN (de Ru et al., 2002) und CDNH (Bottomley und Goodfield, 1994). Für das Auftreten der Chondrodermatitis an der Antihelix wird von der Chondrodermatitis nodularis antiheliciis gesprochen und diese auch mit CNA abgekürzt (Tatnall, 1984; Burns und Calnan, 1977; Dean und Bernhard, 1988).

1.6 Pathogenese der Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis

Winkler (1915) vermutete, dass die Anatomie des Ohres eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis spiele und thermische, traumatische oder chemische Einflüsse an den Ohren seiner Patienten zu einer degenerativen Veränderung des Ohrknorpels geführt hatten. Diese degenerativen Knorpelveränderungen hätten anschließend zu einer Fremdkörperreaktion geführt und einen entzündlichen Stimulus aufrechterhalten.

Foerster (1918, 1925) sah im Gegensatz zu Winkler keinen Zusammenhang zwischen thermischer Schädigung an den Ohren und dem Auftreten der schmerzhaften Ohrknötchen bei seinen Patienten, ging aber wie dieser vom Knorpel als Ursprung der Läsion aus. Er teilte, wie auch Ceilly (1979) und Tatnall (1984), die Auffassung Winklers zur Rolle der Anatomie des äußeren Ohres bei der Krankheitsentstehung. Tatnall (1984) sah in einer prägnanten anatomischen Ausprägung der Ohrmuschel eine Prädisposition für die CNCH und beschrieb bilaterales Auftreten von CNCH bei Patienten mit prominenter Antihelix.

Zweifel an der These Winklers, die CNCH ginge vom Knorpel aus, kamen auf, als zahlreiche Patienten mit CNCH ohne Knorpelbeteiligung beobachtet wurden (Carol und Van Haren, 1941; Newcomer et al., 1953; Metzger und Goodman, 1976). Newcomer et al. (1953) beobachteten in einer Patientenkontrollgruppe von Männern über vierzig, die gar nicht von CNCH betroffen waren, jene Veränderungen am Knorpel, die Winkler 1915 als Ursprung der CNCH gedeutet hatte. Daraus folgerten sie, dass es sich bei der Knorpelveränderung lediglich um einen altersbedingten Prozess handelte. Dennoch sind

manche Autoren auch in jüngster Zeit noch von der maßgeblichen Rolle des Knorpels bei der Entstehung der Chondrodermatitis überzeugt und halten diese für eine druckinduzierte, sterile Chondritis (de Ru et al., 2002).

Dubreuilh (1936) sah die Ursache der CNCH in einer gestörten Verhornung der Epidermis, welche zu einem Hornhautknoten führt, der in die Haut gedrückt wird.

Carol und Van Haren (1941) sahen ebenfalls in epidermalen Veränderungen den primären pathologischen Befund bei der Chondrodermatitis und beschrieben Hyperkeratose und einen abnormen Verhornungsprozess, der vom Stratum corneum zum Stratum basale fortschreitet. Sie erklärten die epidermalen Veränderungen an der Ohrmuschel durch dauerhafte mechanische Druckbelastung, die beispielsweise durch den Telefonhörer bei Telefonistinnen oder aufgrund von Druckstellen durch das Tragen von Kopfhäuben bei Nonnen zustande kommt.

Shumann und Helwig (1954) untersuchten, ob die Chondrodermatitis ihren Ursprung in Kollagendefekten haben könnte, aber fanden keine Anhaltspunkte hierfür. Dagegen hielten jedoch Delacretaz und Gattlen (1976) die Kollagendefekte für maßgeblich in der Pathogenese der CNCH und beobachteten den Vorgang der transepidermalen Elimination von traumatisch verändertem Kollagen in ihren untersuchten Fällen. Diesen Vorgang hatte Mehregan (1968, 1970) eingehend beschrieben. Pippione et al. (1974), Leonforte (1979), Santa Cruz (1980), Goette (1980a,b) und Bard (1981) beobachteten ebenfalls diesen Vorgang in CNCH Präparaten und rechneten die CNCH daher zur Gruppe von Erkrankungen, die als gemeinsames Merkmal den Mechanismus der transepithelialen Elimination von alterierten Kollagenfasern aufweisen. Diese Gruppe beinhaltet laut Literatur Erkrankungen wie Calcinosis cutis, Osteoma perforans (Goette 1980a,b), reaktive perforierende Kollagenose (Bardach, 1976), perforierendes Granuloma annulare (Bardach, 1977), Elastosis perforans serpingiosa (Mehregan, 1968), perforierende Follikulitis, Keratoakanthom, Lupus erythematoses (Mehregan, 1968), Necrobiosis lipoidica diabetorum (Parra, 1977) und kutane Chromomykose (Batres et al., 1978).

Goette (1980a,b) war der Ansicht, dass der Prozess der transepithelialen Elimination von pathogenetischer Bedeutung für die CNCH sei. Für den primären pathologischen Faktor hielt er die Entstehung eines nekrobiotischen Granuloms, welches sekundär Epitheldefekte induziert, die zur transepidermalen Elimination nekrotischen Materials

führen. Seine Hypothese war, dass die CNCH ein aktinisch induziertes nekrobiotisches Granulom darstellt, welches sich durch den Vorgang der transepithelialen Elimination des degenerierten Bindegewebes entledigt (Goette 1980a,b).

Barker et al. (1960) gingen vom Perichondrium als Ursprungsort der CNCH aus und sahen die Ursache in einer Perichondritis, welche die darüber liegenden Hautschichten sekundär mit in den entzündlichen Prozess einbezieht.

Halter (1936) und Ebenius (1941) vermuteten die Ursache in einer Labilität der Gefäß- und Nervenstrukturen, sowie Entwicklungsstörungen an betroffener Lokalisation. Shuman und Helwig (1954) ebenso Cannon (1985) sahen ebenfalls in der geringen Blutversorgung an der Helix einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung der CNCH. Sie vermuteten, dass die geringe Blutzirkulation, bedingt durch nur spärlich ausgeprägtes subepidermales Bindegewebe an der Helix, eine Prädisposition für die CNCH darstellt und folgerten, dass durch diese anatomischen Begebenheiten der Knorpel und das Perichondrium unterversorgt würden. Für Cannon stellte diese Ischämie auch die Erklärung für die heftigen Schmerzen bei der CNCH dar, und er zog den Vergleich zu anderen schmerzhaften Erkrankungen mit ischämischen Symptomen, wie z.B. das Raynaud-Syndrom. Shuman und Helwig (1954) erklärten den starken Schmerz bei der CNCH mit der glomoiden Proliferation kleiner Kapillaren. Zimmermann (1958) ging von einer Kombination ätiologischer Faktoren für die Entstehung der CNCH aus. Er nahm an, dass eine Exposition des Ohres bezüglich Kälte oder Druck die CNCH initiiert und dass diese sich im weiteren Verlauf durch die anatomische Ausprägung der Ohrhelix, insbesondere durch das nicht vorhandene polsternde subkutane Bindegewebe und eine defizitäre Blutversorgung im betroffenen Gebiet, ausprägt.

Calnan und Rossatti (1959) verglichen die Chondrodermatitis klinisch und histopathologisch aufgrund dieser Proliferationsvorgänge mit einem Glomustumor.

Hurwitz (1987) behauptete, die Entstehung der Chondrodermatitis habe einen follikulären Ursprung, und er begründete dies mit seinen histopathologischen Untersuchungen, in denen er Fragmente von Haarschäften und Follikelepithel in einer verdickten Dermis und in darüber liegenden Schichten nachweisen konnte.

Das Auftreten der CNCH zusammen mit systemischen Erkrankungen haben verschiedene Autoren beschrieben und versucht, daraus Schlüsse auf die Pathogenese

der CNCH zu ziehen. Bottomley und Goodfield (1994) beobachteten CNCH bei drei Patienten, die an Systemischer Sklerose litten und stellten die Frage, ob diese zur Entstehung der CNCH beitragen könnte, indem sie zusammen mit anderen Faktoren, wie dem Raynauds-Syndrom, die Blutzirkulation im betroffenen Gebiet einschränkt.

Sasaki et al. (1999) berichteten von einem Fall bilateraler CNCH bei einem achtjährigen Mädchen, welches unter Dermatomyositis litt. Auch sie sahen die Veränderungen der Blutgefäße bei dieser Erkrankung als Ursache für subepitheliale Spaltbildung und Degeneration von dermalem Bindegewebe und Knorpelstrukturen, welche zur Entstehung der CNCH geführt hatten.

Margo et al. (2005) untersuchten 24 CNCH-Patienten, die alle zusätzlich an einer systemischen Erkrankung litten, welche mit mikrovaskulären Einschränkungen einhergehen, wie z.B. Herz-Kreislauf Erkrankung, Lupus erythematodes, Sklerodermie mit CREST-Syndrom, Hashimoto Thyreoiditis, Diabetes mellitus und Rheumatoide Arthritis. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 43 Jahren, welches deutlich unter dem bisher beschriebenen Durchschnittsalter von über 50 Jahren der CNCH Patienten liegt. Desweiteren konnten Margo et al. (2005) keinerlei Anzeichen auf chronische Traumata wie Druckeinwirkung oder solare Schäden feststellen, so dass die Autoren von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CNCH und den verschiedenen Erkrankungen sahen. Vieles deutet auch in dieser Studie daraufhin, dass vaskuläre Fehlfunktionen zu einer Unterversorgung der Helix führen und zur Entstehung der CNCH beitragen.

Della Loggia (1954) vermutete eine virale Genese der Chondrodermatitis, aber bisher konnten keine Viruspartikel in den Läsionen nachgewiesen werden (Metzger und Goodman, 1976).

Ein Fall von CNCH nach Bestrahlung wurde von Pandaya et al. (1988) beschrieben.

Rogers et al. (2003) berichteten über einen Fall von Chondrodermatitis bei einer 16jährigen Patientin, bei der sich weder ein lokales Trauma noch eine Beziehung zu einer internistischen Erkrankung nachweisen lies. Sie gingen daher von einer idiopathischen juvenilen Chondrodermatitis aus.

Als Ursache der CNCH vermuteten zahlreiche Autoren lokal ausgeübten, chronischen Druck als maßgeblichen ätiologischen Faktor (Carol und Van Haren, 1941; Newcomer et al., 1953; McConell, 1957; Elste, 1965; Kromann et al., 1983; Dean und Bernhard,

1988; Greenbaum, 1991; Hudson-Peacock et al., 1999; Camacho, 1996; Ackermann, 2001; Cox, 2002; Timoney und Davison, 2002). Carol und Van Haren (1941) erklärten die Veränderungen an der Ohrmuschel durch dauerhafte mechanische Druckbelastung, die beispielsweise durch den Telefonhörer bei Telefonistinnen oder aufgrund von Druckstellen durch das Tragen von Kopfhäuben bei Nonnen zustande kommt.

Elste (1965) führte zu dieser These einen Tierversuch durch und konnte mit mechanischen Dauerreizen die bei der CNCH typischen histopathologischen Veränderungen auslösen. Er vermutete, dass das Schlafen auf einer bestimmten Seite das jeweilige Ohr einer dauerhaften Druckbelastung aussetzt und somit die CNCH auslösen könnte. Diese Vermutung bestätigte sich in seiner Untersuchung und Befragung von insgesamt 77 Patienten mit CNCH. 52 von diesen Patienten, waren am rechten Ohr von CNCH betroffen, und von diesen gaben 43, d.h. 82,7%, an, auf dem rechten Ohr zu schlafen. Von 25 Patienten, die am linken Ohr von CNCH betroffen waren, gaben 21, d.h. 84%, an, auf dem linken Ohr zu schlafen. In einer Studie von Kromann et al. (1983) betrug diese Korrelation 78%. Dean und Bernhard (1988) beschrieben einen Fall, in dem bei einer Patientin nach Implantation eines Herzschrittmachers bilateral CNCH auftrat, da sie ihre Schlafgewohnheiten nach der Operation verändert hatte. Bis zur Entstehung der linksseitigen CNCH hatte sie ausschließlich auf der linken, dann nur noch auf der rechten Seite geschlafen, bis rechtsseitige CNCH am Ohr auftrat.

Hudson-Peacock et al. (1999) kamen ebenfalls zu der Überzeugung, dass der chronische Druck auf das bevorzugte Ohr beim Schlafen der entscheidende Faktor in der Pathogenese der CNCH sei und sahen die altersbedingte Verhärtung des Ohrknorpels hierbei als einen Triggerfaktor, wogegen Greenbaum (1991) eher die mangelnde Polsterung durch subkutanes Bindegewebe an der Helix für die entscheidende Prädisposition zur Entstehung der CNCH durch chronischen Druck hielt. Daraus leitete er seine Behandlungsmethode zur Druckentlastung der Läsion durch Unterspritzung mit Kollagen ab. Die These der druckinduzierten CNCH sahen Camacho (1996), der einen Fall von CNCH bei einem Ehepaar beschrieb, welches regelmäßig beim Einschlafen Kopfhörer trug und beide Partner an identischer Lokalisation am rechten Ohr CNCH aufwiesen, und Cox (2002), der von einem Fall von Chondrodermatitis an der Rückseite des Ohres eines Patienten berichtete, der die

Angewohnheit hatte, sein Ohr beim Schlafen nach vorn umzufalten, ebenfalls als bestätigt an. Auch für Timoney und Davison (2002) erhärtete sich diese These, als sie in ihrer Studie bei ca. 70% ihrer CNCH-Patienten eine Remission der CNCH beobachteten, nachdem sie diese zuvor zum Polstern der Ohren beim Schlafen angehalten hatten.

Newcomer et al. (1953) hielten außer chronischem Druck auch die dünne Haut an der Helix, vaskuläre und degenerative Veränderungen des höheren Lebensalters, sowie exogene Faktoren wie UV-Strahlung, mechanische Traumata und Kälte für prädisponierende Faktoren. Sie vertraten hiermit die Auffassung einer multifaktoriellen Genese der CNCH. Ackermann (2000, 2001) führte die Ursache der CNCH ausschließlich auf exogene Einflüsse zurück, wobei er ebenfalls chronischen Druck auf den Helixknorpel, aber auch die solare Schädigung der Dermis besonders hervorhob, deren zentrale Rolle er u.a. darin bestätigt sah, dass die CNCH so gut wie nie bei dunkelhäutigen, weniger sonnenempfindlichen Menschen vorkommt. Er beschrieb starke morphologische Ähnlichkeiten zwischen der CNCH und anderen, durch exogene Einflüsse entstehende Hautveränderungen, wie z.B. die Prurigo nodularis. Ackermann zählt die CNCH zur Gruppe der fibrosierenden Dermatosen (Ackermann, 2005b).

Eine Übersicht zu den angenommenen Ursachen der CNCH und ihrer Vertreter zeigt Tabelle 1.

Abbildung 3 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild einer CNCH.

Tab. 1: Angenommene Ursachen der CNCH und ihre Vertreter

Angenommene Ursache		Autoren
Morphologische Einflüsse	Anatomische Verhältnisse am Ohr	Winkler, 1915; Foerster, 1918; Zimmermann, 1958; Ceilly, 1979; Tatnall, 1984; de Ru et al., 2002; Newcomer et al., 1953; Greenbaum, 1991
	Gefäß- und Nervenstrukturen bzw. geringe Blutversorgung am Ohr	Halter, 1936; Ebenius, 1941; Shuman und Helwig, 1954; Cannon, 1985; Newcomer et al., 1953; Zimmermann, 1958
Exogene Einflüsse	Druck	Carol und Van Haren, 1941; Newcomer et al., 1953; McConell, 1957; Zimmermann, 1958; Elste, 1965; Kromann et al., 1983; Dean und Bernhard, 1988; Greenbaum, 1991; Hudson-Peacock et al., 1999; Camacho, 1996; Ackermann, 2001; Cox, 2002; Timoney und Davison, 2002; de Ru et al., 2002
	Trauma, Thermische- und chemische Einflüsse	Winkler, 1915; Newcomer et al., 1953; Zimmermann, 1958
	Aktinische bzw. solare Schädigung	Newcomer et al., 1953 Goette, 1980a,b, Ackermann, 2001

Tab. 1 Fortsetzung

Angenommene Ursache		Autoren
Pathologische Vorgänge in der Haut	Verhornungsstörung	Dubreuilh, 1936; Carol und Van Haren, 1941
	Kollagendefekte	Delacretaz und Gattlen, 1976
Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen		Bottomley und Goodfield, 1994; Sasaki et al., 1999; Margo et al., 2005
Virale Genese		Della Loggia, 1954
Idiopathische Ursachen		Pandaya et al., 1988
Iatrogene Ursachen		Rogers et al., 2003

1.7 Morphologie der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides

1.7.1 Epidermale Veränderungen

Die Epidermis zeigt Akanthose bis hin zur pseudoepithelialen Hyperplasie, kompakte Ortho- und Hyperkeratose, Hypergranulose und stellenweise Parakeratose. Die Läsion erstreckt sich ungefähr über die Breite von drei bis fünf Reteleisten, welche verlängert sind (Santa Cruz, 1980; Ackermann, 2001). Im Zentrum der Läsion ist ein Epitheldefekt in Form einer Erosion oder eines Ulkus zu sehen, welches mit degenerierten dermalen Bestandteilen und parakeratotischem Restmaterial gefüllt ist und von einer Kruste aus hyperkeratotischem Material, degenerativem dermalen Gewebe und Exsudat bedeckt wird. Interzelluläres und intrazelluläres Ödem kann vorkommen.

1.7.2 Dermale Veränderungen

Die Dermis ist ödematös und enthält Entzündungszellen wie Lymphozyten, Histiocyten, vereinzelt Plasmazellen und neutrophile Granulozyten. Meist sind auch Teleangiektasien und eine ausgeprägte solare Elastose in der Dermis zu finden (Goette,

1980a,b; Santa Cruz, 1980). Die retikuläre Dermis weist oft eine Fibrose auf. In frühen Stadien reicht das Ulkus nur bis in die obere Dermis hinein, später reicht es fast bis zum Knorpel. Im Zentrum des Ulkus ist das Bindegewebe durch den degenerativen Prozess nekrotisch und erscheint homogen. Seitlich ist die Läsion von Granulationsgewebe mit Gefäßneubildungen umgeben, und es kann ein perivaskuläres Entzündungszellinfiltrat zu sehen sein. Gelegentlich finden sich glomusartige arteriovenöse Anastomosen, die von einigen Autoren als die Ursache der starken Schmerzhaftigkeit der CNCH angesehen werden (Santa Cruz, 1980). Unter der Erosion bzw. Ulzeration finden sich Fibrinablagerung und unmittelbar unterhalb des Fibrins findet sich Fibrose oder Sklerose.

Eine infundibuläre Hyperplasie mit Hypergranulose und Hyperkeratose im betroffenen Gebiet wurde ebenfalls beschrieben (Ackermann, 2001).

1.7.3 Perichondrale Veränderungen

Eine Perichondritis wird bei der CNCH häufig beobachtet, wobei das chronische Entzündungszellinfiltrat, welches in der Dermis vorherrscht, auch in das Perichondrium vordringt.

Es kann perichondrale Fibrose, Sklerose und ödematöse Verquellung vorkommen, und einige Autoren beschrieben Kalzifikation und Ossifikation in distalen Anteilen des Perichondriums (Garcia e Silva et al., 1980).

1.7.4 Knorpelveränderungen

Der Knorpel kann mit in die Läsion einbezogen sein und Nekrosezonen und Entzündungszellen aufweisen. Er kann aber auch gänzlich intakt und von der Läsion nicht angegriffen sein.

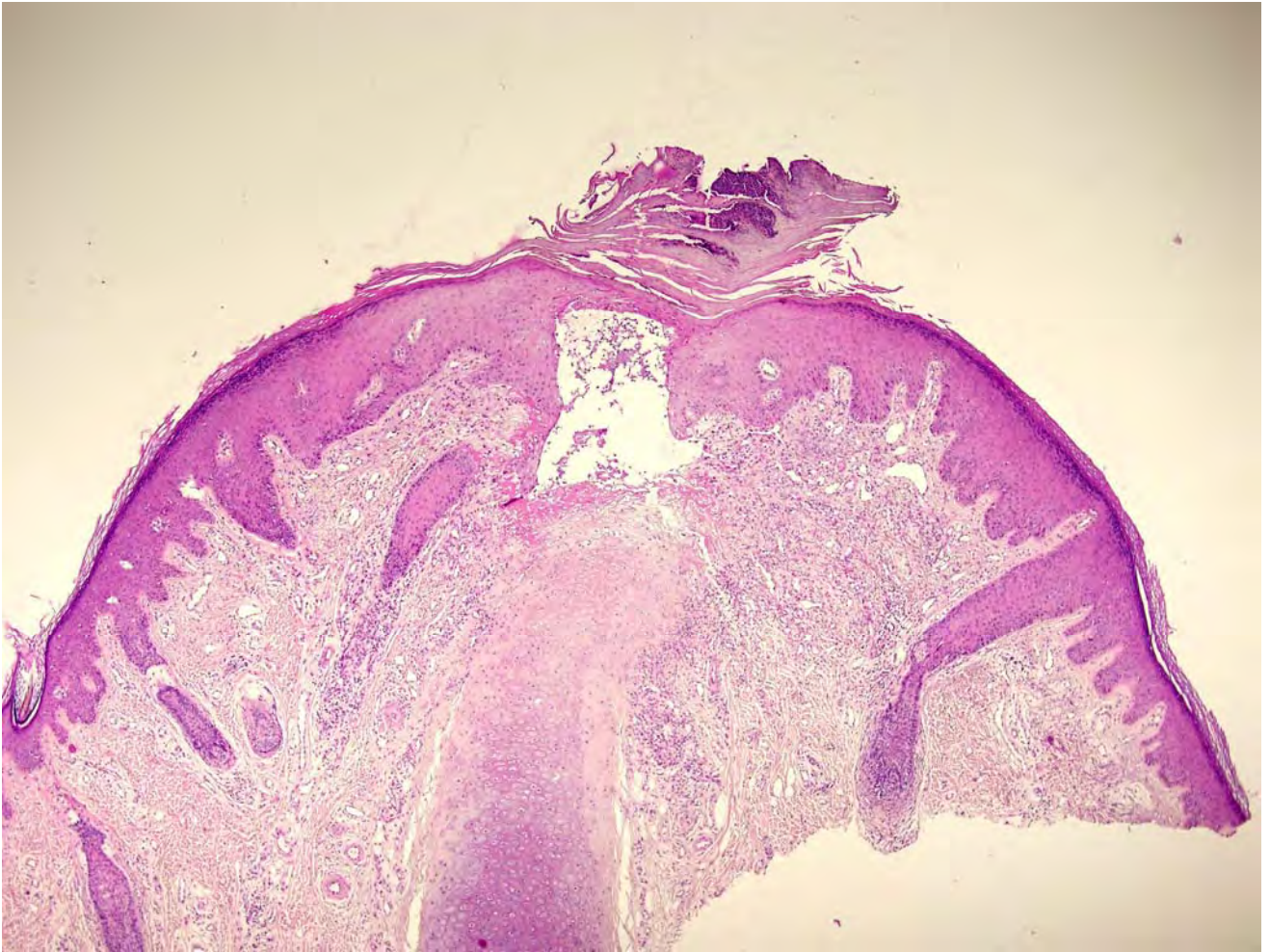


Abb. 3: Chondrodermatitis nodularis chronica helicis in HE-Färbung

1.7.5 Histopathologische Befunde bei der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis im Einzelnen mit Erklärung der Begriffe

1.7.5.1 Akanthose

Der Begriff Akanthose beschreibt die Verdickung der Epidermis durch Hypertrophie oder Hyperplasie des Stratum spinosum (Ackermann, 2005b).

1.7.5.2 Parakeratose

Der Begriff Parakeratose beschreibt eine Verdickung des Stratum corneum, wobei die Keratinozyten noch kernhaltig sind. Dies kommt zustande, wenn aufgrund von erhöhtem Zellumsatz und erhöhter Durchwanderungsgeschwindigkeit der Keratinozyten durch die Schichten der Epidermis der Kernzerfall nicht mehr regelrecht stattfindet (Ackermann, 2005b).

1.7.5.3 Orthokeratose

Der Begriff der Orthokeratose beschreibt ein regelrechtes, korbgeflechtartiges Verhornungsmuster (Ackermann, 2005b).

1.7.5.4 Hyperkeratose

Der Begriff Hyperkeratose beschreibt, wie die Parakeratose, eine Verdickung des Stratum corneum. Die Hyperkeratose zeichnet sich jedoch durch überschießende, aber orthokeratotische Verhornung aus, bei der die Keratinozyten kernlos sind (Ackermann, 2005b).

1.7.5.5 Hypergranulose

Der Begriff Hypergranulose beschreibt eine Erhöhte Anzahl der Zellschichten im Stratum granulosum. Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff der Hypogranulose eine Verminderung dieser Anzahl (Ackermann, 2005b).

1.7.5.6 Ulkus

Ein Ulkus ist ein Defekt, der die Epidermis und Dermis betrifft, aber auch bis in die Subcutis reichen kann. Ulzera können durch mechanische Belastung oder durch Traumata, die von außen auf die Haut einwirken, entstehen, aber auch durch maligne Prozesse in der Haut, die eine Nekrose der physiologischen Hautstruktur bewirken, verursacht werden.

1.7.5.7 Kruste

Eine Kruste kann sich auf einem vorbestehenden Hautdefekt bilden und besteht meist aus Fibrin, Blutplättchen und abgeschilferten Epithelzellen. Sie kann auch überschüssiges Hornmaterial enthalten.

1.7.5.8 Fibrosierung

Eine Fibrosierung ist ein Vorgang, der in der Dermis und auch in der Subcutis zu finden sein kann, bei dem die Fibroblasten in erhöhter Anzahl vorliegen und vermehrt Kollagen bilden. Im Gegensatz dazu beschreibt die Sklerose eine erhöhte Menge Kollagen im Bindegewebe, ohne dass eine Fibroblastenvermehrung vorliegt.

1.7.5.9 Entzündungszellinfiltrat

Entzündungszellinfiltrate können aus ganz unterschiedlichen Zellen der Entzündungsreaktion bestehen. Man unterscheidet Zellen der akuten Entzündung, wie z.B. neutrophile Granulozyten und Makrophagen und Zellen der chronischen Entzündung, wie z.B. Lymphozyten und Plasmazellen. Die Zellen können sich in allen

Schichten der Haut befinden und die verschiedenen Schichten der Epidermis durchwandern. Sie können in und um Blutgefäße zu finden sein, vereinzelt oder gruppiert vorliegen.

1.7.5.10 Teleangiektasien

Der Begriff Teleangiektasie beschreibt eine Ausweitung des Gefäßlumens von kleinen Blutgefäßen. Diese können klinisch oder auch nur histologisch sichtbar werden.

1.7.5.11 Solare Elastose

Die solare Elastose beschreibt eine Veränderung des kollagenen Bindegewebes, die durch chronische Lichtschädigung der Fibroblasten in der Dermis entsteht. Klinisch wird sie durch eine Erschlaffung der Haut und des Bindegewebes sichtbar, histologisch zeigen sich in der HE-Färbung graue, statt eosinophile Faserbündel (Ackermann, 2005b).

1.8 Differentialdiagnosen der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis

Es gibt verschiedene Differentialdiagnosen der CNCH. Einige lassen sich klinisch, andere erst durch histopathologische Untersuchung sicher von der CNCH abgrenzen. Eine Übersicht über einige der infrage kommenden klinischen Differentialdiagnosen ist in Tabelle 2, und eine Übersicht über Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der CNCH und ihren Differentialdiagnosen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 2: CNCH und mögliche klinische Differentialdiagnosen

Läsion/Erkrankung	Benigne	in situ Läsion	Maligne
Epitheliale Tumoren	Prurigoknoten, Seborrhoische Keratose	Cornu cutaneum, Aktinisch Keratose, Morbus Bowen,	Plattenepithelkarzinom, Bowenoides Karzinom, Keratoakanthom
Melanozytäre Tumoren	Kongenitaler Naevus, Dermaler Naevus, Naevus Clark, Naevus Unna,	Melanoma in situ	Malignes Melanom, Amelanotisches Melanom
Mesenchymale Tumoren	Dermatofibrom, Fibrom, Angiom, Chondrom, Neurofibrom, Granuloma pyogenicum		Dermatofibrosarkom, Fibrosarkom, Angiosarkom, Chondrosarkom, Merkelzellkarzinom, Atypisches Fibroxanthom, Malignes fibröses Histiozytom, Kaposi Sarkom
Tumoren der Adnexstrukturen	Pilomatrixom, Trichofollikulom		Noduläres/ Sklerodermiformes Basalzellkarzinom

Tab. 2 Fortsetzung

Läsion/Erkrankung	Benigne	Präkanzerös/ in situ Läsion	Maligne
Erregerbedingte Hauterkrankungen	Verruca vulgaris, Verruca plana, Herpesvirus- infektion, Herpes Zoster, Impetigo contagiosa, Molluscum contagiosum, Sekundäre Syphilis, Leishmaniose		
Autoimmun bedingte Erkrankungen	Bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Lupus erythematodes, Sklerodermie,		
Andere	Psoriasis, Narbe, Keloid, Lichen simplex chronicus, Arthropodenreaktion, Kontaktallergische Dermatitis, Arzneimittelreaktion, Erfrierung, Akzessorischer Tragus		Mykosis fungoides, B-Zell Lymphome, Metastasen

1.8.1 Histopathologische Befunde der häufigsten Differentialdiagnosen der Chondrodermatitis nodularis chronica helices mit Erklärung der Begriffe

1.8.1.1 Dyskeratose

Der Begriff Dyskeratose beschreibt eine inkomplette oder pathologische Reifung von einzelnen Keratinozyten. Histologisch sehen diese Zellen geschrumpft aus und färben sich in der HE-Färbung durch ihre starke Eosinophilie intensiv rot. Sie können basophile

Kernreste enthalten und in jeder Schicht der Epidermis vorkommen (Ackermann, 2005b).

1.8.1.2 Hypogranulose

Der Begriff der Hypogranulose beschreibt eine Ausdünnung des Stratum granulosum der Epidermis und kommt z.B. in neoplastisch veränderter Epidermis vor. Im Gegensatz dazu beschreibt die Hypergranulose eine erhöhte Anzahl von Zellschichten im Stratum granulosum (Ackermann, 2005b).

1.8.1.3 Papillomatose

Die Papillomatose beschreibt eine Proliferation der Epidermis und des Stratum papillare der Dermis, die zu einer Verdickten, wellenartig erscheinenden Epidermis führt (Ackermann, 2005b).

1.8.1.4 Pleomorphie

Der Begriff Pleomorphie beschreibt eine Variation in Form und Größe von Zellen einer Art.

1.8.1.5 Spongiose

Die Spongiose beschreibt ein interzelluläres epidermales Ödem, bei dem die Keratinozyten auseinandergedrängt werden. Dies bewirkt einen starken Zug auf die Interzellularverbindungen, wodurch intraepidermale Spalträume entstehen und zu so genannten spongiotische Vesikeln verschmelzen können (Ackermann, 2005b).

1.8.1.6 Akantholyse

Der Begriff Akantholyse beschreibt einen Vorgang, der durch pathologische Veränderungen oder durch den Verlust der Desmosomen bedingt wird. Hierbei lösen sich die Keratinozyten voneinander ab und nehmen eine kugelige Gestalt an. Dies führt zur Spaltbildung innerhalb der Epidermis (Ackermann, 2005b).

Tab. 3: Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der CNCH und ihren Differentialdiagnosen

	Epidermale Veränderung					
	Akanthose	Parakeratose	Ortho-/ Hyperkeratose	Hypergranulose	Ulkus/ Kruste	Zellatypien
CNCH	+	+	+	+	+/-	-
Prurigo Papel	+	+	+	+	+/-	-
Lichen simplex chronicus	+	-	+	+	-	-
Verruca seborrhoica	+	+	+	-	-	-
Verruca vulgaris	+	+	+	+	-	-
Verruca plana	+	+	+	+	-	-
Aktinische Keratose	+	+	+	-	+/-	+
Keratoakanthom	+	+	+	+/-	+/-	+
Cornu cutaneum	+	+	+	-	-	+/-
Morbus Bowen	+	+	+/-	-	+/-	+
Spinozelluläres Karzinom	+	+	+/-	-	+/-	+
Basalzellkarzinom	-	-	+	-	+/-	+
Malignes Melanom	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+
Kongenitaler Naevus	-	-	-	-	-	-
Dermaler Naevus	-	-	-	-	-	-
Fibrom	-	-	-	-	-	-
Neurofibrom	-	-	-	-	-	-
Narbe/ Keloid	-	-	-	-	-	-
Dermatophytose	+	+/-	+	-	+/-	-
Psoriasis vulgaris	+	+	+	-	+/-	-
chronische Kontaktdermatitis	+	+	+	-	+/-	-
Arthropodenreaktion	+	+/-	+	-	+/-	-
Sekundäre Syphilis	+	+	-	-	+/-	-

Tab. 3 Fortsetzung

	Dermale Veränderungen			
	Fibrosierung/ Fibroblasten- vermehrung	Entzündungszell- infiltrat	Teleangiektasien	Solare Elastose
CNCH	+	+	+	+/-
Prurigo Papel	+	+	+	+/-
Lichen simplex chronicus	+	+	-	+/-
Verruca seborrhoica	-	+/-	+	+/-
Verruca vulgaris	-	+/-	+	+/-
Verruca plana	-	+/-	+	+/-
Aktinische Keratose	-	+	-	+
Keratoakanthom	-	+	-	+
Cornu cutaneum	-	+/-	-	+/-
M. Bowen	-	+	-	+
Spinozelluläres Karzinom	-	+	-	+
Basalzellkarzinom	+/-	+/-	+/-	+
Malignes Melanom	+	+	-	+
Kongenitaler Naevus	+/-	-	-	-
Dermaler Naevus	+/-	-	-	-
Fibrom	+	-	+	-
Neurofibrom	-	-	-	-
Narbe/ Keloid	+	+	-	
Psoriasis vulgaris	-	+	+	-
chronische Kontaktdermatitis	-	+	-	-
Arthropodenreaktion	-	+	-	-
Sekundäre Syphilis	-	+	-	-

1.8.2 Klinik und Histopathologie der häufigsten Differentialdiagnosen der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides

1.8.2.1 Prurigo nodularis

1.8.2.1.1 Klinik der Prurigo nodularis

Prurigoknoten treten an Körperstellen auf, die dem Patienten für wiederholte Manipulationen zugänglich sind und entstehen durch kontinuierlich ausgeübten

mechanischen Reiz an der betroffenen Stelle. Die Patienten beschreiben in der Regel einen starken lokalen Juckreiz, der spontan nachlässt, sobald die Haut aufgekratzt ist und die exkorierte Stelle zu bluten beginnt. Nach erfolgter Krustenbildung kehrt der Juckreiz zurück und der Patient verspürt erneut den Drang zur Manipulation an der nun verdickten Hautstelle, wodurch sich ein schwer zu unterbrechender Kreislauf bildet. Wird die Möglichkeit zur mechanischen Manipulation unterbunden, verschwindet ein Prurigo-Knoten im Laufe einiger Wochen.

1.8.2.1.2 Histopathologie der Prurigo nodularis

Histopathologisch fällt die Prurigo nodularis durch viele Veränderungen, die denen der CNCH ähneln oder gleichen, auf (siehe Tabelle 3) (Ackermann, 2005c). Im Unterschied zur CNCH weist die Prurigo nodularis jedoch keine chondroiden Strukturen im histologischen Präparat auf, die bei der CNCH durch die Lokalisation an der Ohrhelix bedingt sind.

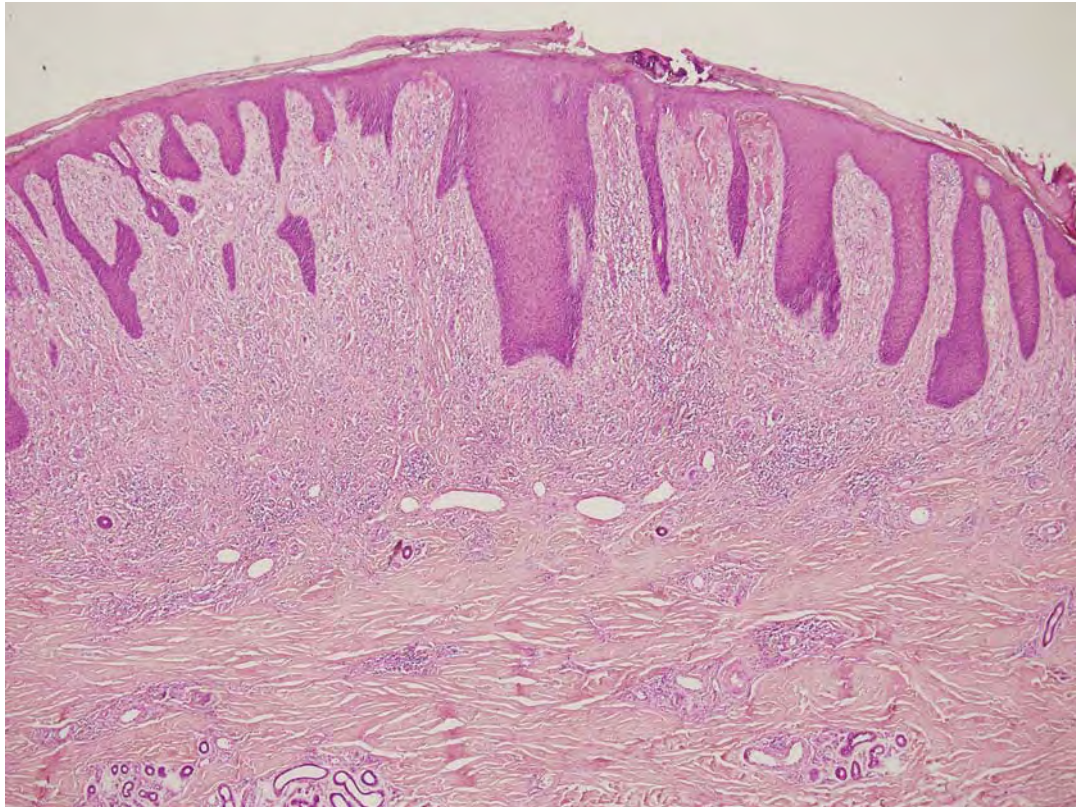


Abb. 4: Prurigo nodularis in HE-Färbung

1.8.2.2 Aktinische Keratose

1.8.2.2.1 Klinik der Aktinischen Keratose

Bei der Aktinischen Keratose handelt es sich morphologisch um eine epitheliale Neoplasie.

Sie stellt ein Carcinoma in situ des Spinozelluläre Karzinoms dar. Aktinische Keratosen entstehen durch langjährige UV-Exposition und kommen sehr häufig vor. Die UV-Strahlung verursacht direkte Schäden an der DNA der Keratinozyten und bei Überschreitung der Reparaturkapazität der Enzyme, kommt es zu einem epithelialen Tumor. Die Läsionen entstehen vor allem auf den Sonnenterrassen des Körpers, das heißt bevorzugt auf z.B. der unbehaarten Kopfhaut, Ohrhelix, Stirn, Nase, Wangen, Lippen (hier wird die Aktinische Keratose als Cheilitis actinica bezeichnet), auf dem Decollete und den Schultern. Am häufigsten sind hellhäutige, über 50-jährige Menschen betroffen. Klinisch fallen rötliche, trockene, teils mit einer verdickten Hornschicht oder Kruste versehene, ovale oder runde Läsionen auf, die berührungsempfindlich bis schmerzhaft sind. Die Aktinischen Keratosen können der CNCH sowohl in ihrer Gestalt als auch in ihrer schmerzhaften Symptomatik sehr ähnlich sein, so dass nur eine histopathologische Untersuchung die Differentialdiagnose sichern kann (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

1.8.2.2.2 Histopathologie der Aktinischen Keratose

Histopathologisch zeigt die Aktinische Keratose in den unteren Anteilen der Epidermis eine Proliferation von atypischen Keratinozyten, die große pleomorphe Kerne und ein eosinophiles Zytoplasma aufweisen. Die Anzahl der Keratinozyten, die Mitosefiguren aufweisen, ist besonders in den basalen und suprabasalen Epidermisschichten erhöht. Die Granularzellschicht ist dünner im Sinne einer Hypogranulose und das Stratum

corneum zeigt alternierend Parakeratose und Orthokeratose. Das Epithel der Adnexostien ist normalerweise nicht von pathologischen Veränderungen betroffen.

In der Dermis fällt eine solare Elastose und ein chronisches Entzündungszellinfiltrat auf (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen der Aktinischen Keratose und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 5 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild einer Aktinischen Keratose.

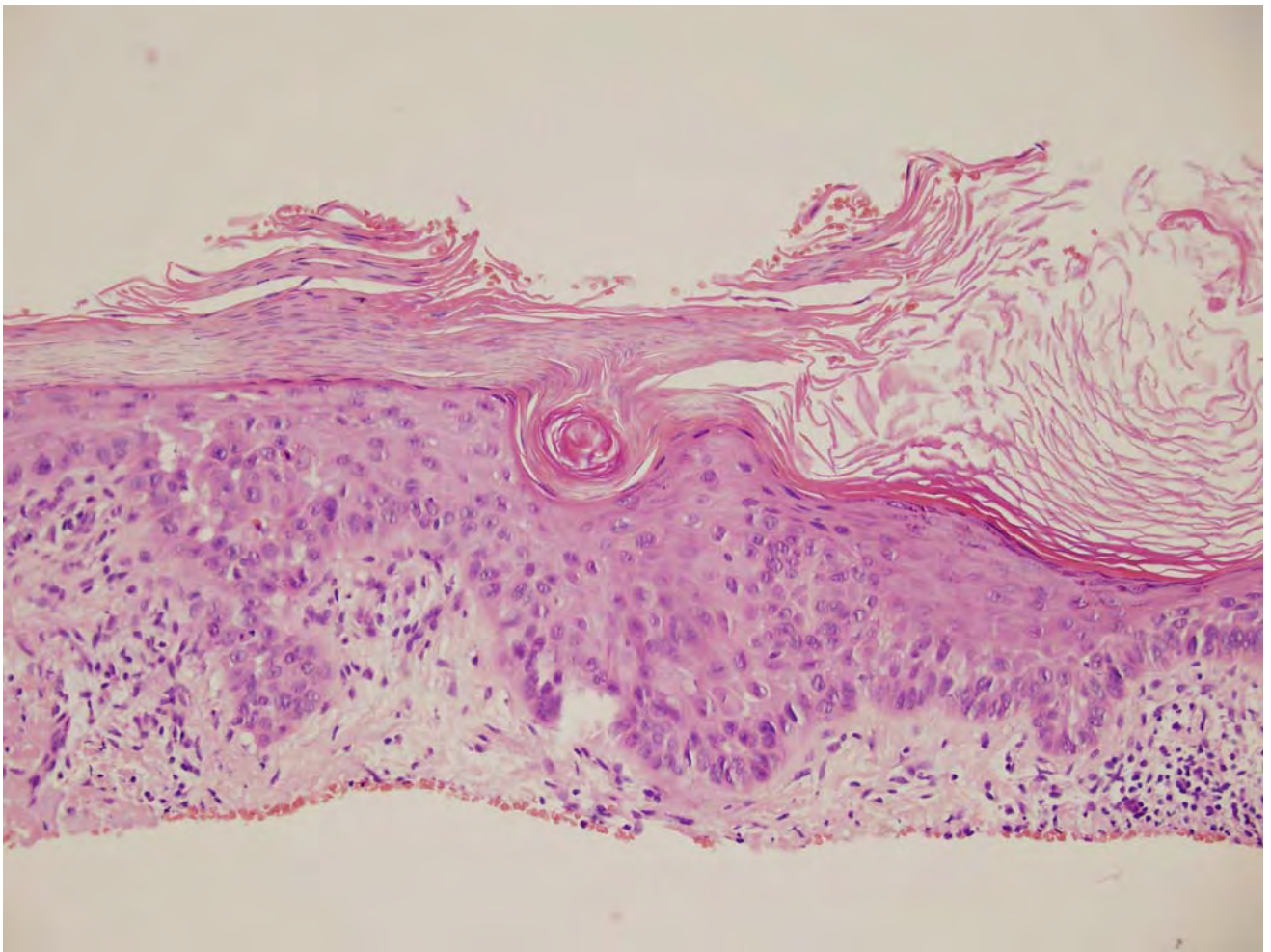


Abb. 5: Aktinische Keratose in HE-Färbung

1.8.2.3 Spinozelluläres Karzinom (Plattenepithelkarzinom)

1.8.2.3.1 Klinik des Spinozellulären Karzinoms

Die Pathogenese Spinozellulärer Karzinome (Plattenepithelkarzinome) ist vielfältig. An sonnenexponierter Haut können sie sich aus Aktinischen Keratosen entwickeln, deren Pathogenese unter 1.8.2.2.1 nachzulesen ist. Spinozelluläre Karzinome sind auch häufig im Bereich der Schleimhäute und Übergangsschleimhäute zu finden. Ihre Entstehung wird im oropharyngealen Bereich unter anderem mit Nikotin- und Alkoholabusus in Verbindung gebracht und sie entwickeln sich häufig über präkanzeröse Leukoplakien und chronischen Entzündungen. Im anogenitalen Bereich gelten spitze Kondylome als Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen. Ein weiterer Risikofaktor ist eine wiederholte Arsenexposition der Haut. Bei der früher üblichen externen Psoriasisstherapie wurden lokal Arsenverbindungen auf die Haut aufgetragen, und durch diesen wiederholten Kontakt der Haut mit Arsen, können sich über Jahre bis Jahrzehnte hinweg iatrogen verursachte Spinozelluläre Karzinome an den betroffenen Hautarealen entwickeln.

Spinozelluläre Karzinome wachsen invasiv und destruierend und können zu Ulzerationen führen. Ihre Tumormassen können ein exophytisches Wachstum zeigen und in tiefere und benachbarte Strukturen eindringen. Sie respektieren weder die physiologischen Gewebegrenzen noch natürliche Zellbarrieren. Spinozelluläre Karzinome der Schleimhaut neigen früh, die der übrigen Haut selten zur Metastasierung. Spinozelluläre Karzinome zeigen somit alle Eigenschaften maligner Tumoren. Wenn sie an der Ohrhelix vorkommen, können sie der CNCH sowohl in ihrer Gestalt als auch in ihrer schmerzhaften Symptomatik sehr ähnlich sein, so dass nur eine histopathologische Untersuchung die Differentialdiagnose sichern kann (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

1.8.2.3.2 Histopathologie des Spinozellulären Karzinoms

Beim Spinozellulären Karzinom zeigen sich in der Epidermis eine asymmetrische Proliferation von atypischen Keratinozyten. Diese atypischen Keratinozyten weisen eine starke Pleomorphie auf und können in jeder Schicht der Epidermis zu finden sein. Sie können eine Ulzeration der Epidermis verursachen und auch die Basalmembran am Übergang zur Dermis durchbrechen und invasiv in tiefere Strukturen der Haut eindringen. Die Keratinozyten zeigen zahlreiche Mitosen und Dyskeratosen und häufig finden sich zwischen ihnen parakeratotische Hornzysten. Das Stratum corneum weist vermehrt Parakeratose auf. In der Dermis überwiegt ein chronisches Entzündungsinfiltrat, und je nach Invasivität des Spinozellulären Karzinoms kommen Zellgruppen und Zellstränge atypischer Keratinozyten und in ihr enthaltene Hornzysten vor (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen dem Spinozellulären Karzinom und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 6 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Spinozellulären Karzinoms.

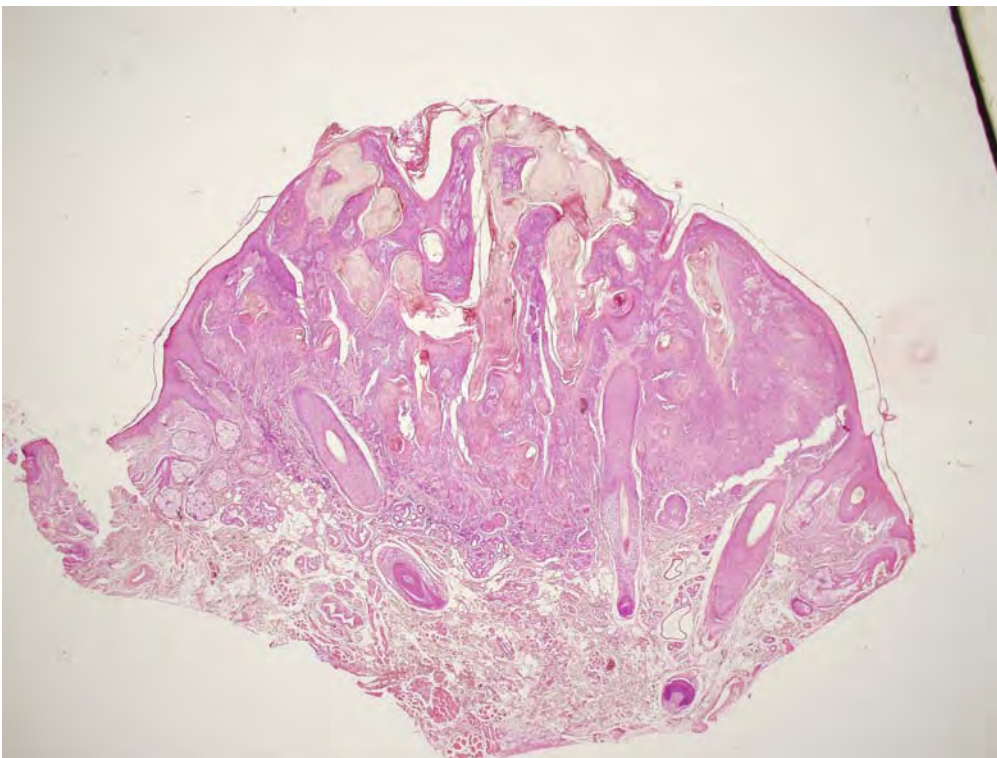


Abb. 6 Spinozelluläres Karzinom in HE-Färbung

1.8.2.4 Morbus Bowen und Bowenoides Karzinom

1.8.2.4.1 Klinik des Morbus Bowen und des Bowenoiden Karzinoms

Der Morbus Bowen ist ein Carcinoma in situ, eine Vorstufe eines Bowenoiden Karzinoms und die malignen Zellen sind Keratinozyten. Die Hautveränderung kann klinisch einer Psoriasis oder einem nummulären Ekzem ähneln. Es finden sich scharf begrenzte, braunrote schuppige Plaques, die hauptsächlich am Stamm, Unterschenkel, Hand oder Fingerrücken lokalisiert. An entsprechender Lokalisation am Ohr kann differentialdiagnostisch auch an eine CNCH gedacht werden.

Der Morbus Bowen kann in ein Bowenoides Karzinom, einer Sonderform des Spinozellulären Karzinoms, übergehen.

Wenn ein Morbus Bowen oder ein Bowenoides Karzinom an der Ohrhelix vorkommen, können sie der CNCH ähnlich sein, so dass eine histopathologische Untersuchung zur Sicherung der Differentialdiagnose hilfreich sein kann (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

1.8.2.4.2 Histopathologie des Morbus Bowen und des Bowenoiden Karzinoms

Beim Morbus Bowen finden sich Proliferation atypischer Keratinozyten, ausgeprägte Zell- und Kernpleomorphie auf gesamter Epidermisbreite sowie Keratinozytennekrosen und suprabasale Mitosen. Wenn die Proliferation atypischer Keratinozyten sich auf die Epidermisbreite beschränkt, spricht man vom Morbus Bowen. Ist die Proliferation atypischer Keratinozyten dicker als die Epidermisbreite und sind Proliferate auch in der Dermis vorhanden, dann spricht man vom Bowenoiden Karzinom, einer Sonderform des Spinozellulären Karzinoms (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003). Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen dem Morbus Bowen, bzw. dem Bowenoiden Karzinom und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 7 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Morbus Bowen.

Abbildung 8 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Bowenoiden Karzinoms.

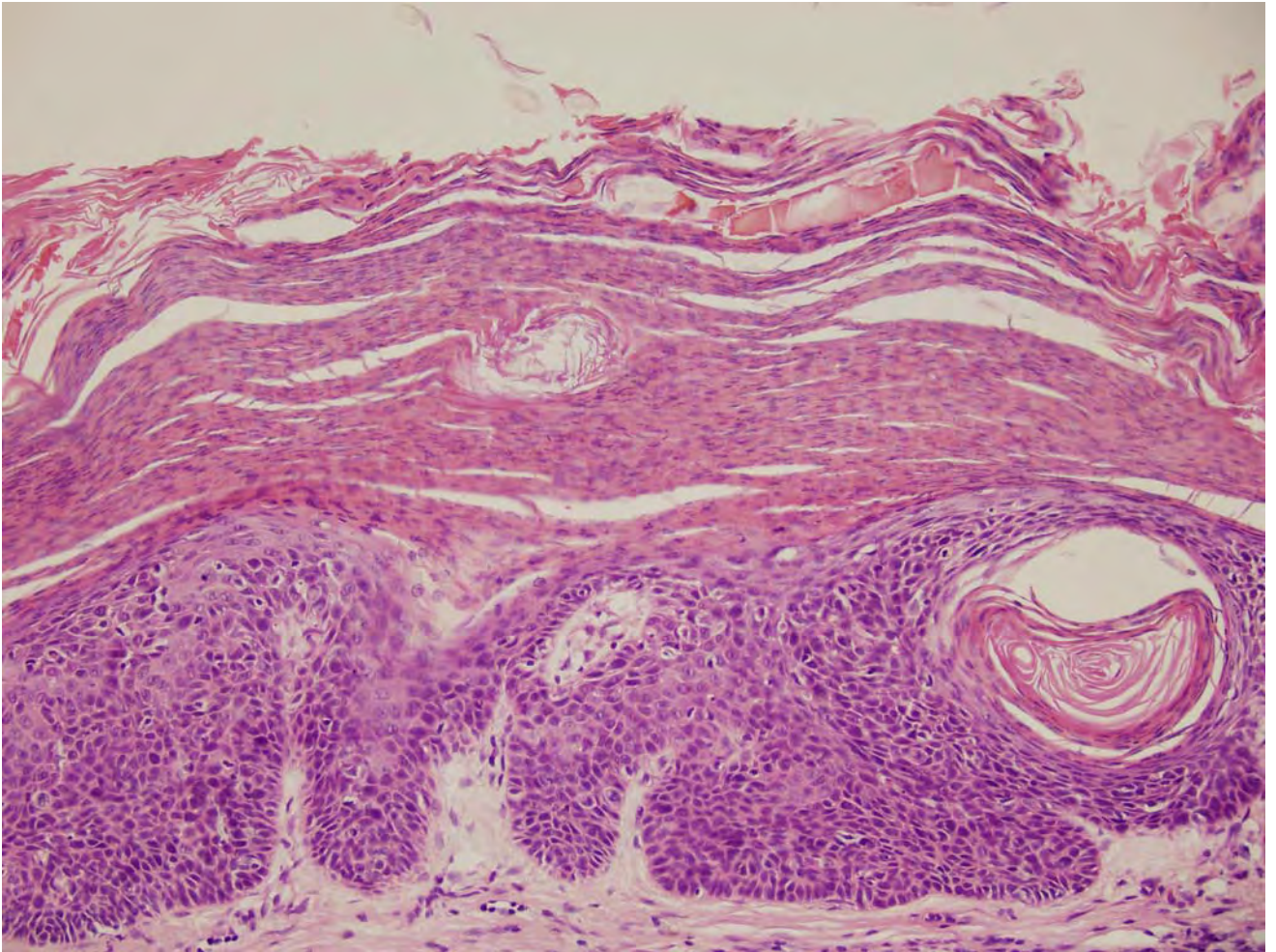


Abb. 7 : Morbus Bowen in HE-Färbung

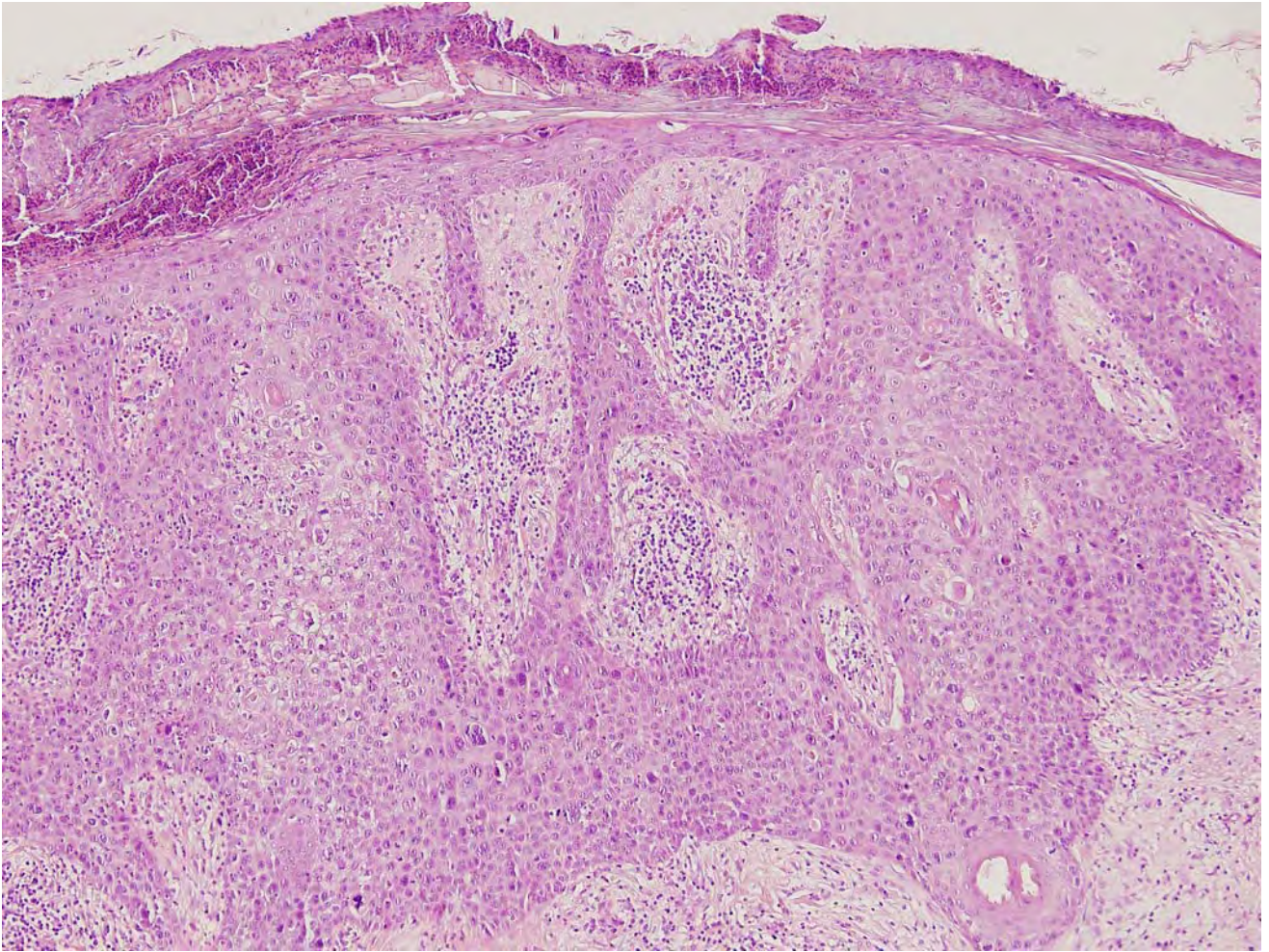


Abb. 8: Bowenoides Karzinom in HE-Färbung

1.8.2.5 Keratoakanthom

1.8.2.5.1 Klinik des Keratoakanthoms

Das Keratoakanthom ist ein schnell wachsender keratinozytärer Tumor. In den meisten Lehrbüchern wird es noch als benigne eingestuft, da es oft eine spontane Regressionstendenz zeigt. Aufgrund histopathologischer Gesichtspunkte (s.u.) kann es aber auch als gut differenziertes Spinozelluläres Karzinom eingestuft werden. Es ähnelt auch klinisch einem Spinozellulären Karzinom, entwickelt sich allerdings im Gegensatz zu diesem innerhalb von nur wenigen Wochen. Das Keratoakanthom ragt über das

Hautniveau hinaus und besitzt einen zentralen Hornkegel. Der Tumor, der zentral ulzerieren kann, bildet sich oft spontan über mehrere Monate zurück. Die meisten Patienten sind männlich und jenseits des 60. Lebensjahres. Keratoakanthome entwickeln sich bevorzugt im Gesicht, an Nacken, Händen und Unterarmen. Die Pathogenese der Erkrankung ist nicht genau bekannt. Man vermutet dass humane Papillomaviren (HPV) eine Rolle spielen, denn HPV -9, -16, -19, -25 und -37 konnten in Keratoakanthomgewebe nachgewiesen werden. Aber auch andere Faktoren können die Entstehung dieser Tumoren verursachen oder begünstigen. Dazu gehören die ultraviolette Strahlung und chemische Kanzerogene wie Pech und Teer (Stadler und Hartig, 2003).

Bei entsprechender Lokalisation am Ohr können Keratoakanthome als Differentialdiagnose der CNCH in Betracht kommen.

1.8.2.5.2 Histopathologie des Keratoakanthoms

Das Keratoakanthom ist charakteristischer Weise eine kraterförmige Läsion mit zentralem Hornpropf, randständigen atypischen Keratinozyten mit Zell- und Kernpleomorphien und atypischen Mitosen. Im Zentrum der Proliferate finden sich eosinophile zytoplasmareiche Keratinozyten. Im Präparat sind häufig Einzelzellnekrosen, Dyskeratosen und Entzündungszellinfiltrate zu finden (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen dem Keratoakanthom und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 9 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Keratoakanthoms.

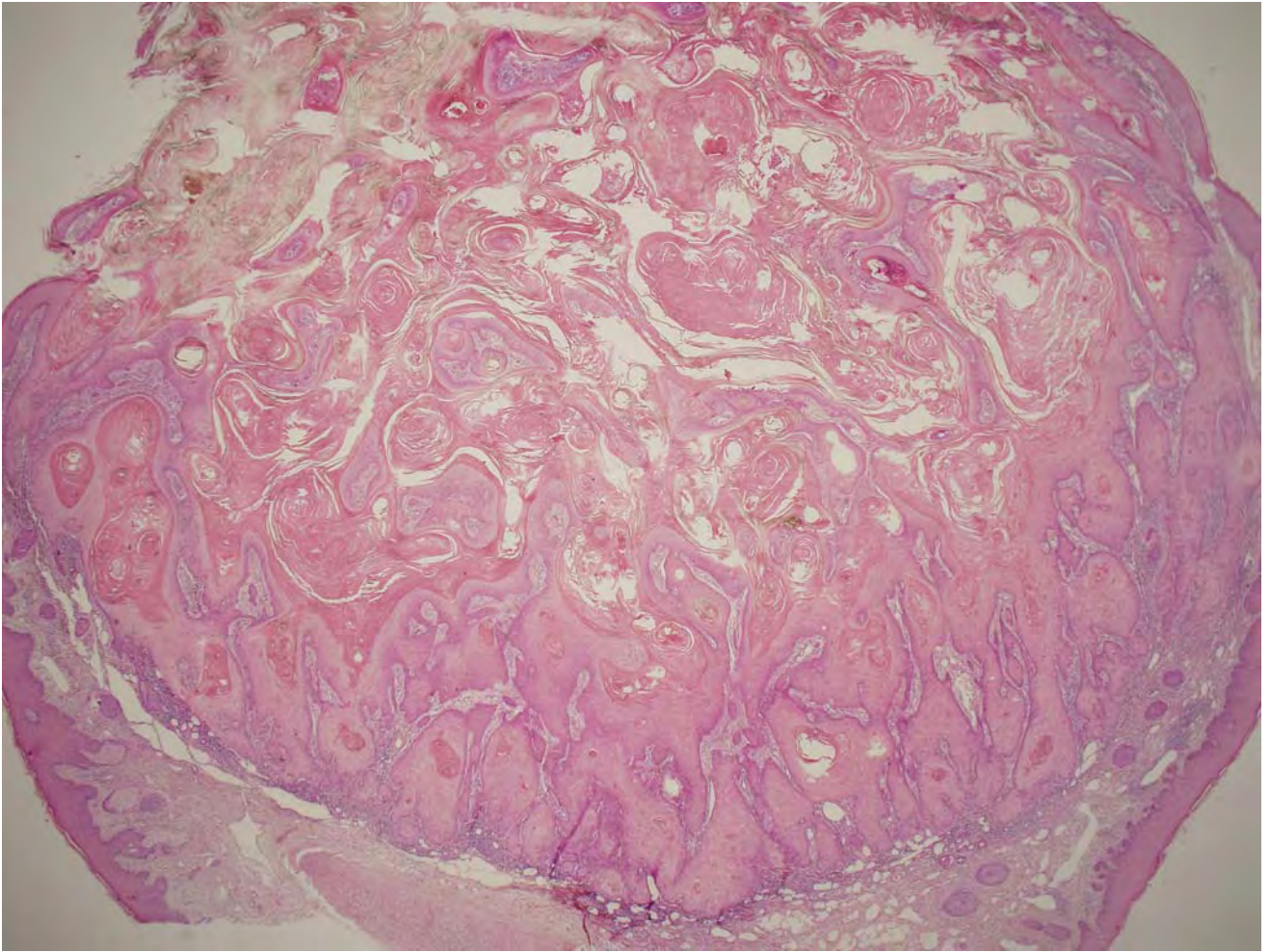


Abb. 9: Keratoakanthom in HE-Färbung

1.8.2.6 Cornu cutaneum

1.8.2.6.1 Klinik des Cornu cutaneums

Das Cornu cutaneum kommt häufig am Ohr vor und hat seinen Namen von seiner klinischen Ähnlichkeit mit einem kleinen Horn. Es besteht aus überschießendem Hornmaterial, welches exophytisch und spitz zulaufend auf meist sonnengeschädigter Haut wächst. Die geschädigten Zellen sind Keratinozyten. Das Epithel unter einem Cornu cutaneum kann Veränderungen im Sinne einer Aktinischen Keratose oder eines Spinozellulären Karzinoms aufweisen (Ackermann, 2005a,b; Stadler und Hartig, 2003).

Klinisch kann ein Cornu cutaneum an der Ohrhelix einer CNCH ähneln und kommt als Differentialdiagnose dieser in Betracht.

1.8.2.6.2 Histopathologie des Cornu cutaneums

Die Epithelveränderungen unter einem Cornu cutaneum entsprechen entweder der Histopathologie einer Aktinischen Keratose oder der eines Spinozellulären Karzinoms. Das Cornu cutaneum an sich besteht aus dicht gepackten Schichten von Keratin (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen dem Cornu cutaneum und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 10 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Cornu cutaneums.

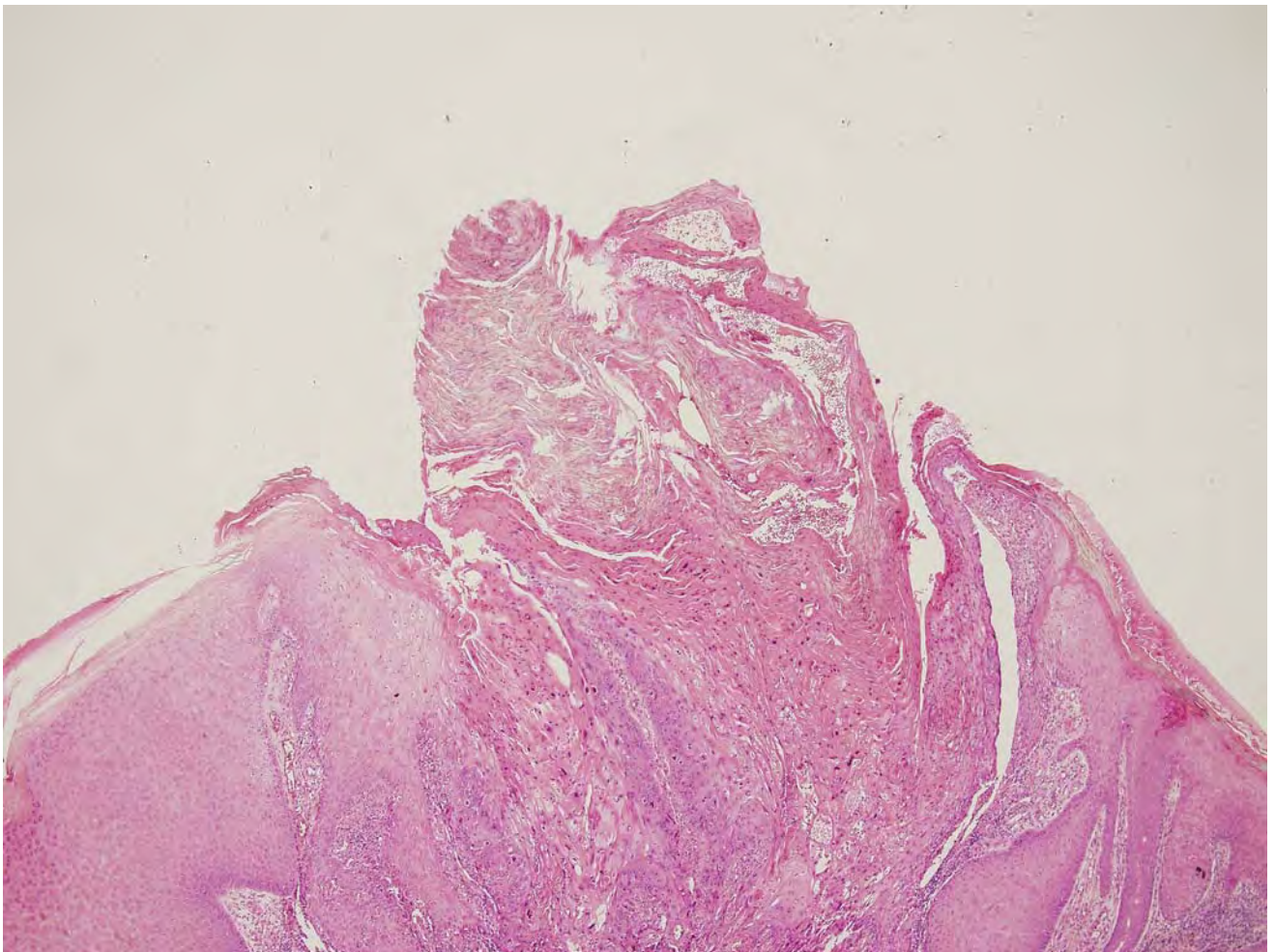


Abb. 10: Cornu cutaneum in HE-Färbung

1.8.2.7 Basalzellkarzinom

1.8.2.7.1 Klinik des Basalzellkarzinoms

Basalzellkarzinome (Basaliome) sind die häufigsten Tumore der Haut und treten vor allem im 6.-8. Lebensjahrzehnt auf. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und erhöhter Sonnenbestrahlung. Basaliome sind meist im sonnenexponierten zentrofazialen Bereich lokalisiert und kommen nur an behaarter Haut vor. Sie wachsen langsam lokal invasiv und destruierend, metastasieren aber nur äußerst selten, weshalb sie auch als semimaligne Tumoren bezeichnet werden. Man kann verschiedene Formen unterscheiden, z.B. das großnoduläre, das kleinnoduläre, das zystische, das sklerodermiforme und das pigmentierte Basalzellkarzinom, wobei noduläre Basalzellkarzinome am häufigsten sind. Es können sich auch Anteile verschiedener Formen gemeinsam in einer Läsion befinden.

Basalzellkarzinome sind in der Regel hautfarbene, wenig schmerzhaft Tumoren. Die meisten Läsionen weisen einen perlschnurartigen Randwall, Teleangiektasien und ein ulzeriertes Zentrum auf, welches nicht heilt und eine aufgelagerte Kruste zeigen kann. (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003). Klinisch können Basalzellkarzinome am Ohr der CNCH sehr ähneln und sind nur durch eine histopathologische Untersuchung mit Sicherheit von der CNCH abzugrenzen (siehe Abbildung 12).

1.8.2.7.2 Histopathologie des Basalzellkarzinoms

Das Basalzellkarzinom entsteht aus einer maligne entarteten pluripotenten epithelialen Stammzelle. Histologisch zeigen sich Proliferate von basaloid differenzierten Keratinozyten in der Dermis, die meist eine Verbindung zur Epidermis vorweisen. Die Zellen zeigen eine mäßige Zell- und Kernpleomorphie und sind an der Peripherie der Proliferate pallisadenartig angeordnet. Zwischen dem umliegenden Stroma und den

Zellproliferaten sind meist artefizielle Spaltbildungen zu beobachten. Häufig finden sich solare Elastose und Muzinablagerungen im dermalen Bindegewebe. Keloidales Kollagen kann gelegentlich in sklerodermiformen Basalzellkarzinomen zu sehen sein. Eine Ulzeration mit oder ohne aufgelagerter Kruste an der Epidermisoberfläche kann vorkommen, ein Durchbruch der Zellproliferate in Blut- oder Lymphgefäße der Dermis ist nicht zu beobachten (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen dem Basalzellkarzinom und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 11 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Basalzellkarzinoms. Abbildung 12 zeigt ein sklerodermiformes Basalzellkarzinom an der Ohrhelix.

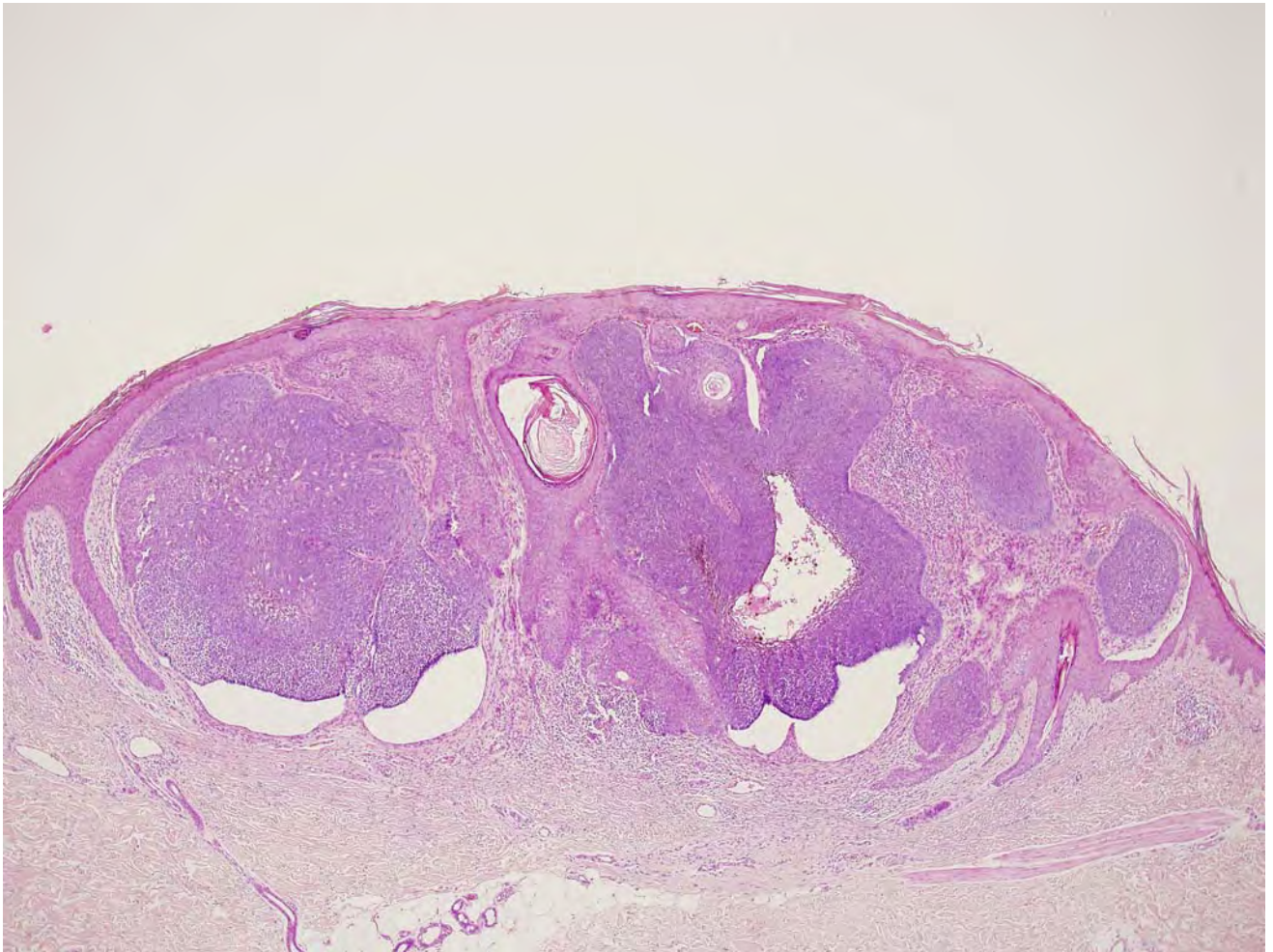


Abb. 11: Basalzellkarzinom in HE-Färbung

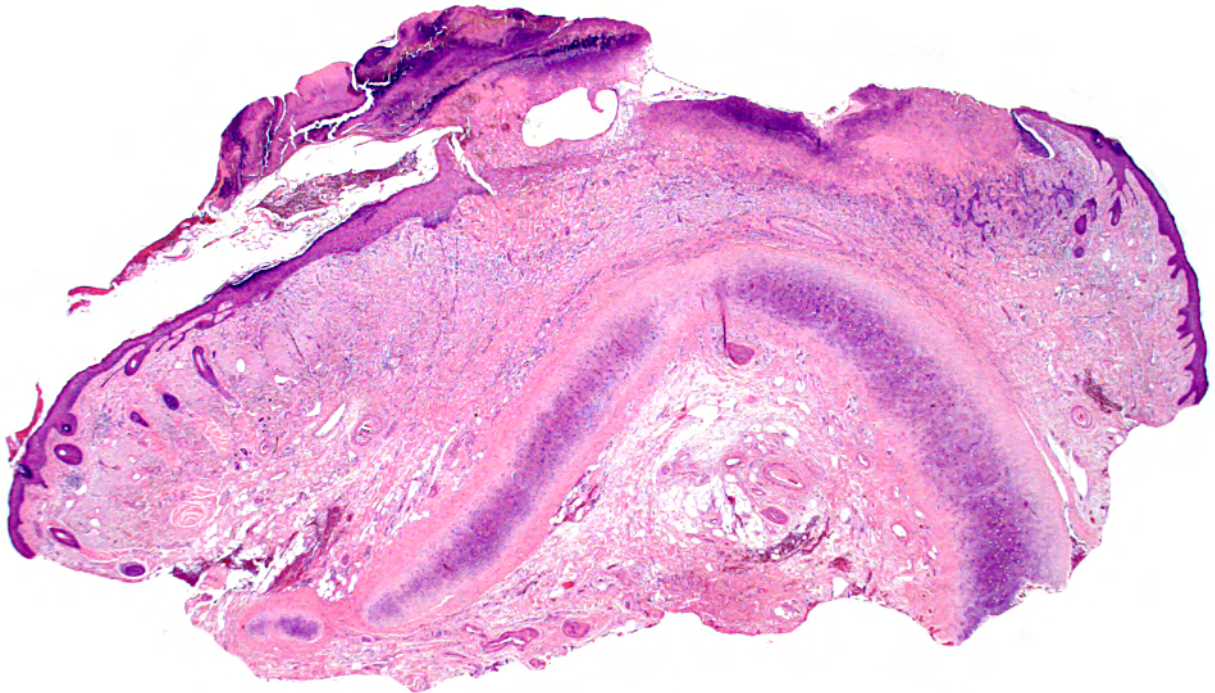


Abb. 12: Sklerodermiformes und koloidales Basalzellkarzinom an der Ohrhelix in HE-Färbung

1.8.2.8 Malignes Melanom

1.8.2.8.1 Klinik des Malignen Melanoms

Die zunehmende UV-Bestrahlung wird als wesentlicher pathogenetischer Faktor für die zunehmende Inzidenz des Malignen Melanoms verantwortlich gemacht. Dafür spricht die hohe Morbidität lichtempfindlicher Menschen, die einer hohen Sonnenbelastung ausgesetzt sind. Insbesondere kurz dauernde, starke UV-Exposition, wie sie bei Sonnenurlaube und Solarienbesuchen auftritt, spielt dabei eine Rolle. Ein hohes Risiko stellen vor allem schwere Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend dar.

Weitere Risikofaktoren für das Maligne Melanom sind eine genetische Prädisposition, die sich als Dysplastisches Nävus-Syndrom bemerkbar machen kann, eine positive Familienanamnese und eine helle Haut.

Für die Prognose beim Malignen Melanom ist neben Geschlecht und Lokalisation die Stadieneinteilung von Bedeutung. Die Tumordicke nach Breslow bezieht sich auf die maximale Tumordicke und ist von entscheidender prognostischer Relevanz. Bei der Beurteilung der Prognose nach dem Clark-Schema wird die Eindringtiefe nicht in absoluten Zahlen, sondern nach Hautschichten angegeben (Garbe et al., 2003).

Maligne Melanome kommen in verschiedenen Varianten vor.

a) Superfiziell spreitendes Melanom

Das Superfiziell spreitende Melanom macht mit 70% den größten Anteil der Melanomtypen aus. Es weist zunächst ein relativ langsamens horizontales Wachstum auf. Erst wenn erhabene Anteile auf der Läsion entstehen, liegt vertikales Wachstum vor. Ein Superfiziell spreitendes Melanom ist unregelmäßig pigmentiert und unregelmäßig begrenzt. Es kann zu depigmentierten, grauweißlichen Regressionszonen kommen. Bei Frauen ist das Superfiziell spreitende Melanom typischerweise am Unterschenkel lokalisiert, bei Männern bevorzugt am Rücken, im Brustbereich am Hals und im Kopfbereich. Dieses Melanom hat im Vergleich zu anderen Melanomformen einen günstigeren Verlauf (Garbe et al., 2003). Das Vorkommen von Regressionszonen und eventuellen Ulzerationen kann die Diagnostik des Superfiziell spreitenden Melanoms erschweren, so dass es als mögliche Differentialdiagnose der CNCH in Betracht gezogen werden sollte. Durch eine histopathologische Untersuchung kann die Differentialdiagnose gesichert werden

b) Lentigo maligna Melanom

Das Lentigo maligna Melanom findet sich bei ca. 5% der Melanompatienten, zu denen vorwiegend ältere Menschen zählen. Auffällige Zeichen sind schwärzliche, leicht infiltrierte Oberflächenveränderungen oder kleine schwärzliche Knötchen. Die anschließende Bildung erhabener Elemente deutet auf ein vertikales Tumorwachstum hin (Garbe et al., 2003).

Das Vorkommen von Ulzerationen und Knötchen kann das Lentigo maligna Melanom an entsprechender Lokalisation einer CNCH ähnlich erscheinen lassen, so dass es als Differentialdiagnose der CNCH in Betracht gezogen werden muss. Durch eine histopathologische Untersuchung kann die Differentialdiagnose gesichert werden.

c) Noduläres Melanom

Das Noduläre Melanom ist ein brauner bis tiefschwarzer, glatter, halbkugeliger Tumor, der bevorzugt an Rücken, Brust und Extremitäten auftritt. Es macht ungefähr 16% der Melanome aus und sein Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Bei pigmentlosen Vorkommen spricht man von einem amelanotischen Nodulären Melanom. Noduläre Melanome haben durch ihr schnelles Wachstum die schlechteste Prognose aller Melanome (Garbe et al., 2003).

Das noduläre, kugelige Aussehen und eventuell eine zusätzliche Ulzeration, kann das noduläre Melanom an entsprechender Lokalisation einer CNCH ähnlich erscheinen lassen, so dass es als Differentialdiagnose der CNCH in Betracht gezogen werden sollte. Durch eine histopathologische Untersuchung kann die Differentialdiagnose gesichert werden.

d) Akrolentiginöses Melanom

Das Akrolentiginöse Melanom macht nur einen kleinen Prozentsatz aller Melanome aus und kommt an den Phalangen, Handinnenflächen und Fußsohlen vor. Es kann auch unter den Nägeln wachsen und mit einem subungualen Hämatom verwechselt werden. Das Akrolentiginöse Melanom hat eine schlechte Prognose, da es oftmals an versteckten Lokalisationen erst spät entdeckt wird, das umgebende Gewebe meist reichlich durchblutet ist und einer Metastasierung somit Vorschub geleistet wird (Garbe et al., 2003). Es kommt aufgrund seiner Lokalisation nicht als Differentialdiagnose der CNCH in Betracht und wird nur vollständigheitshalber als weiterer Melanomtyp erwähnt.

1.8.2.8.2 Histopathologie des Malignen Melanoms

Beim malignen Melanom sind es die Melanozyten, die maligne entarten. Eine Unterscheidung zu gutartigen melanozytären Läsionen, wie z.B. verschiedene Formen von Naevi, kann mitunter auch histopathologisch sehr schwierig sein. Es gibt eine Vielzahl von Malignitätskriterien bei melanozytären Läsionen wie z.B. asymmetrische Proliferation von atypischen Melanozyten in der Epidermis (beim in situ Melanom) und in der Dermis (beim invasiven Melanom), unregelmäßige und konfluierende Melanozytennester entlang der Basalzellreihe und entlang der Adnexstrukturen, suprabasal angeordnete Einzelmelanozyten („pagetoide Durchsetzung“ der Epidermis), Pleomorphie der Melanozyten und häufige Mitosefiguren in diesen, Zellnekrosen, fehlende Ausreifungstendenz der Melanozytenproliferation zur Tiefe hin, ausgeprägte Solare Elastose, lichenoides Infiltrat (Ackermann, 2005b,c; Garbe et al., 2003).

Liegen ein oder mehrere dieser Kriterien vor, ist eine Läsion malignitätsverdächtig und muss genauestens histopathologisch untersucht werden. Hierzu können auch immunhistochemische Marker herangezogen werden, wie z.B. S-100, Melan A oder HMB 45. Diese Marker geben weder einzeln noch zusammen eine eindeutige Antwort auf die Frage der Dignität einer melanozytären Läsion, aber sie können das differentialdiagnostische Bild weiter eingrenzen und zur Diagnosefindung entscheidend beitragen.

Je mehr der Malignitätskriterien erfüllt sind, umso wahrscheinlicher liegt eine maligne melanozytäre Läsion vor. Maligne Melanome können allerdings auch vorliegen, wenn nur wenige Malignitätskriterien erfüllt sind und es gibt auch benigne Läsionen, die Malignitätskriterien aufweisen können, aber dennoch gutartig sind (z.B. Naevus Spitz).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen dem Malignen Melanom und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 13 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild eines Superfiziell spreitenden malignen Melanoms.

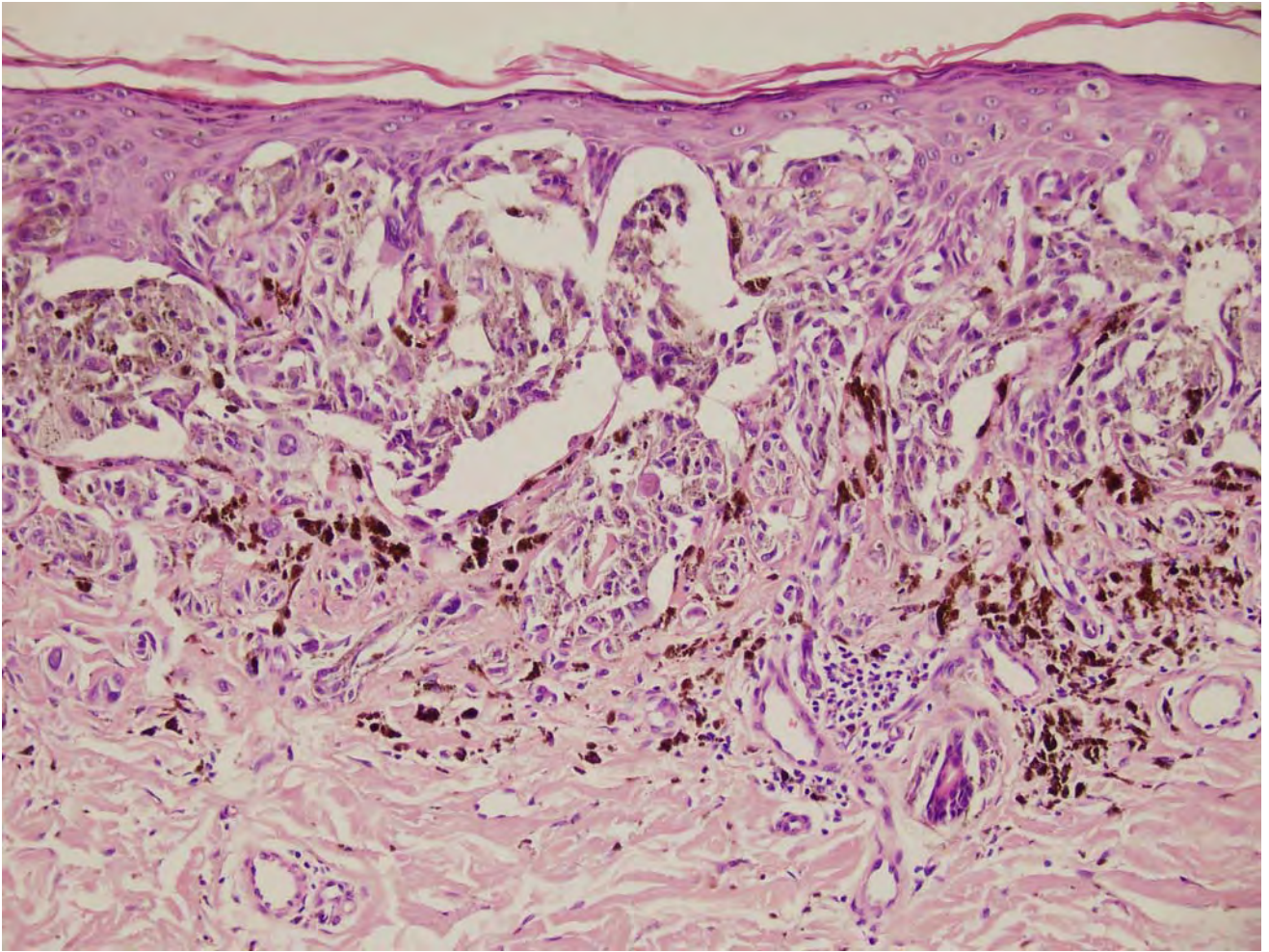


Abb. 13: Malignes Melanom, superfiziell spreitend, in HE-Färbung

1.8.2.9 Verruca seborrhoica

1.8.2.9.1 Klinik der Verruca seborrhoica

Die Verruca seborrhoica, auch Seborrhoische Warze oder Seborrhoische Keratose genannt, ist die häufigste benigne Neoplasie der Haut und tritt besonders in höherem Alter auf. Es handelt sich um harmlose gelbliche oder bräunliche bis schwarze, breitbasig aufsitzende Papillome mit einer rauhen Oberfläche. Seborrhoische Areale wie die vordere und hintere Schweißrinne und das Gesicht sind bevorzugt betroffen. Die Schleimhäute werden nicht befallen. Je nach genetischer Prädisposition können sich im

Laufe der Jahre einige wenige oder hunderte dieser Hautveränderungen ausbilden. Bisher sind keine Ursachen für die Entstehung von Seborrhoischen Warzen bekannt und es konnten keine Viren in den Läsionen nachgewiesen werden. Als Differentialdiagnosen kommen z.B. *Verrucae vulgaris*, verschiedene Naevi, Maligne Melanome, pigmentierte Basaliome und Fibrome in Frage (Stadler und Hartig, 2003). An entsprechender Lokalisation am Ohr kann differentialdiagnostisch auch an eine CNCH gedacht werden.

1.8.2.9.2 Histopathologie der *Verruca seborrhoica* (Seborrhoische Keratose)

Es handelt sich bei der *Verruca seborrhoica* um eine gutartige Neoplasie, die von den Keratinozyten ausgeht. Es findet sich im histologischen Präparat eine deutliche Proliferation von Keratinozyten, die keine zellulären Atypien aufweisen und breitbasig auf der Dermis aufsitzen. Sie sind teils basaloid, teils spinozellulär differenziert. Die Epidermis ist akanthotisch verbreitert und beinhaltet charakteristischer Weise sogenannte Pseudohornzysten, d.h. Einsenkungen, die infundibuläre Differenzierung aufweisen. Die Papillen zeigen eine Hypervaskularisation (Ackermann, 2005b,c; Stadler und Hartig, 2003).

Gemeinsame histopathologische Merkmale zwischen der Seborrhoischen Keratose und der CNCH sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 14 zeigt beispielhaft das histopathologische Bild einer Seborrhoischen Keratose.

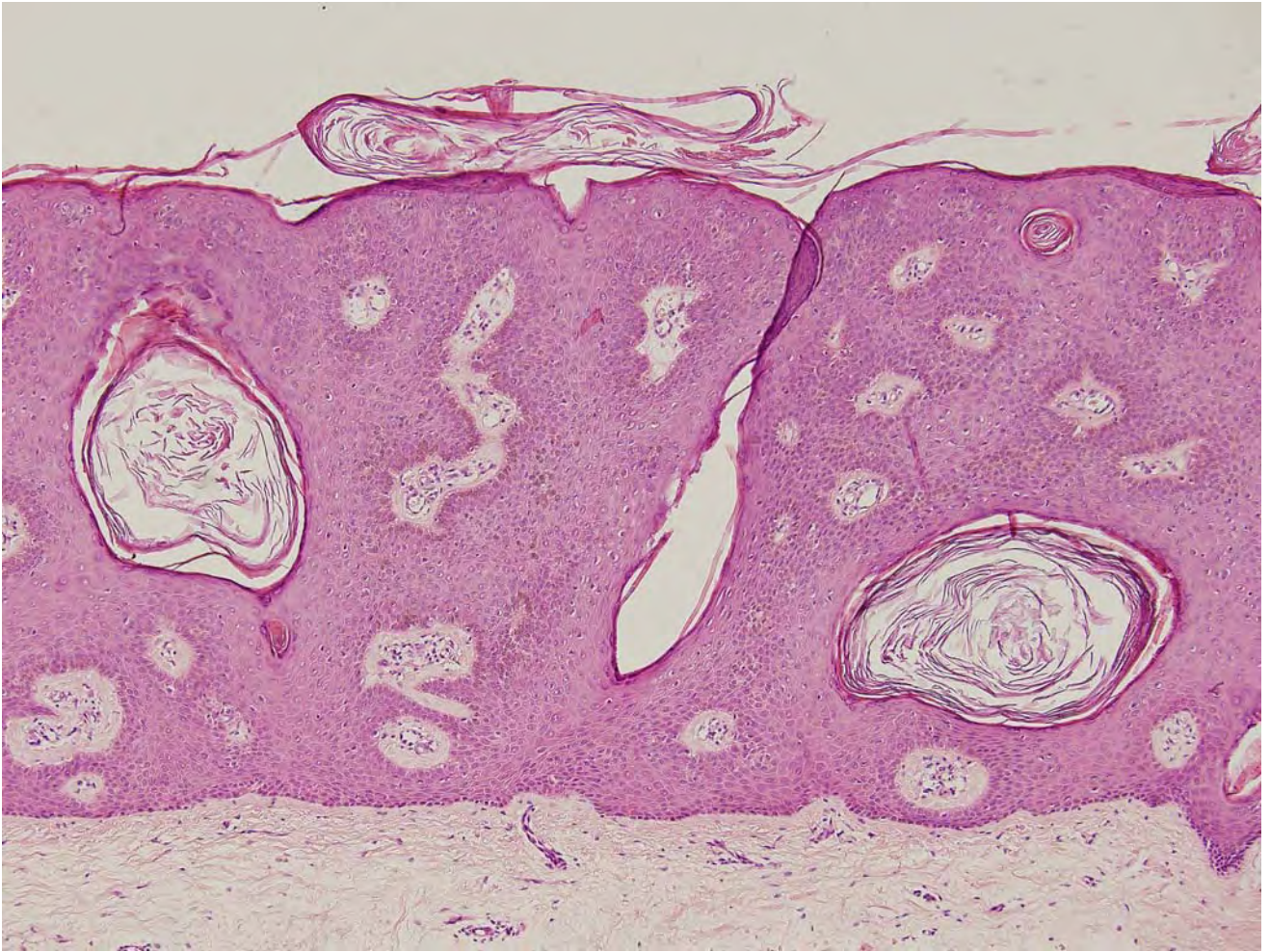


Abb. 14: Seborrhoische Keratose in HE-Färbung

1.9 Therapie der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

Als Therapie werden in der Literatur Keilexzision (Friedrich und Seib, 1969), Druckentlastung durch Polsterung der Ohren (Timoney und Davison, 2002), Kollagenunterspritzung (Greenbaum, 1991), Behandlung mit CO₂-Laser (Tayler, 1991), Exzision ausschließlich des betroffenen Knorpels (Lawrence, 1991) und Kürettage (Coldiron, 1991) vorgeschlagen. Überwiegend wird jedoch die Exzision des betroffenen Areals mitsamt des darunter liegenden Knorpels empfohlen und die Therapie mit Steroiden nur initial vorgeschlagen (Shuman und Helwig, 1954; Barker et al., 1960).

1.10 Ziel der Studie

Im Hinblick auf die in der Literatur nicht eindeutig geklärte Pathogenese der CNCH war das Ziel dieser Studie, die Korrelation zwischen klinischem und morphologischem Erscheinungsbild der Krankheit zu untersuchen und mit den bisherigen Erkenntnissen über die Krankheit zu vergleichen. Hierzu wurden sowohl klinische als auch, histologische und immunhistochemische Untersuchungsmethoden herangezogen und die vorhandene Literatur eingehend studiert. Verschiedene Differentialdiagnosen der CNCH wurden auf histopathologischer Ebene mit der CNCH verglichen. 50 CNCH Präparate wurden histologisch und immunhistochemisch gefärbt und ausgewertet. 33 dieser Präparate wurden zusätzlich mit klinischen Angaben aus beantworteten Fragebögen verglichen und ausgewertet.

2. Material

2.1 Präparate

Für die morphologische Untersuchung stand ein Kollektiv von 50 CNCH-Präparaten (Exzisionsmaterial n=50) von 39 Patienten zur Verfügung.

2.2 Patientengut

2.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Die 50 CNCH-Präparate stammten von insgesamt 39 Patienten. 34 Präparate (68%) stammten von 25 weiblichen Patienten im Alter zwischen 41 und 91 Jahren, Mittelwert 65 Jahre, Median 67 Jahre. 16 Präparate (32%) stammten von 14 männlichen Patienten im Alter zwischen 45 und 97 Jahren, Mittelwert 65,5 Jahre, Median 66,5 Jahre. Insgesamt ergab sich für die Altersverteilung ein Mittelwert von 66,82 Jahren und ein Median von 65 Jahren (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

	Anzahl Patienten	Anzahl CNCH Präparate	Altersmittelwert	Altersmedian
Weibliche Patienten	25	34	65	67
Männliche Patienten	14	16	65,5	66,5
Gesamt	39	50	66,82	65

2.2.2 Lokalisation, Mehrfacherkrankung und Präparateverteilung

Von den 39 Patienten erkrankten 30 (77%), 18 weibliche und 12 männliche, einfach an CNCH, sieben Patienten (18%), fünf weibliche und zwei männliche, erkrankten zweifach und zwei Patienten (5%), beide weiblich, erkrankten dreifach an CNCH.

Bei neun (23%) der untersuchten 39 Patienten traten demnach Mehrfacherkrankungen auf (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Mehrfacherkrankung

	Anzahl Patienten	Einfach erkrankt	Zweifach erkrankt	Dreifach erkrankt
Weibliche Patienten	25	18	5	2
Männliche Patienten	14	12	2	0
Gesamt	39	30	7	2

Von den 39 Patienten waren 21 (54%), 14 weibliche und sieben männliche Patienten, ausschließlich am rechten Ohr erkrankt. 15 Patienten (38%), acht weibliche und sieben männliche, waren ausschließlich am linken Ohr und drei Patienten (8%), alle weiblich, bilateral erkrankt (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: Lokalisation

	Anzahl Patienten	Ausschließlich rechts erkrankte Patienten	Ausschließlich links erkrankte Patienten	Bilateral erkrankte Patienten
Weibliche Patienten	25	14	8	3
Männliche Patienten	14	7	7	0
Gesamt	39	21	15	3

Von den 50 CNCH Präparaten stammten 28 Präparate (56%) vom rechten Ohr, davon 21 von weiblichen und sieben von männlichen Patienten. 22 CNCH Präparate (44%) stammten vom linken Ohr, davon 13 von weiblichen und neun von männlichen Patienten (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Präparateverteilung

	Anzahl Patienten	Anzahl CNCH Präparate	Vom rechten Ohr	Vom linken Ohr
Weibliche Patienten	25	34	21	13
Männliche Patienten	14	16	7	9
Gesamt	39	50	28	22

2.3 Fragebogen

Jeder der 39 der CNCH Patienten erhielt einen klinischen Fragebogen u.a. mit Fragen bezüglich der individuellen Symptomatik und Lokalisation der CNCH (siehe Anhang 1). Es antworteten 26 Patienten, von denen insgesamt 33 Präparate stammten und für einen klinisch-morphologischen Vergleich zur Verfügung standen.

3. Methode

3.1 Aufarbeitung der Gewebeproben

Die 50 CNCH Präparate wurden nach der Operation in 4%iger Formalinlösung (10% wässrige Lösung einer 40%igen Formalinlösung) 24-48 h lang fixiert, anschließend in einer aufsteigenden Alkoholreihe und Xylol entwässert und in Paraffin eingebettet. Von den Paraffinblöcken wurden mit einem Mikrotom 5 µm dicke Schnitte angefertigt, die auf warmem Wasser gestreckt und anschließend auf einen Glasobjektträger aufgezogen und 12h lang bei 58°C getrocknet wurden. Es folgte die Entparaffinierung in Xylol und die Rehydrierung über eine absteigende Alkoholreihe (100%, 96%, 70%), bevor die

konventionellen bzw. immunhistochemischen Färbungen der Gewebeschnitte vorgenommen wurden.

3.2 Konventionelle Färbungen

3.2.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) werden Zellkerne, Bakterien und Kalk blau (Hämatoxylin), Zytoplasma, Bindegewebe, Osteoid, Exsudat und Muskulatur rot (Eosin) gefärbt. Die HE-Färbung ist die allgemeine Routinefärbung in der histologischen Beurteilung von Hautpräparaten.

3.2.2 Van Gieson-Färbung

Bei der van Gieson-Färbung werden Zytoplasma, Eiweiß, Muskulatur, Amyloid, Fibrin und Fibrinoid gelb (Pikrinsäure), Zellkerne schwarz (Eisenhämatoxylin), Bindegewebe und Hyalin rot (Fuchsin) gefärbt. Es ist eine Routinefärbung für Bindegewebe, Gefäß- und Lungenerkrankungen.

3.2.3 Giemsa-Färbung

Bei der Giemsa-Färbung (May-Grünwald-Giemsa-Färbung) werden Zellkerne, Bakterien, basophile Granula und Schleim blau (Methylviolett), Zytoplasma, eosinophile Granula und Erythrozyten rot (Azur-Eosin) gefärbt. Es handelt sich um eine hämatologische Routinefärbung, die guten Farbkontrast zwischen Zellen und Interzellulärsubstanz von Weich- und Hartgewebe darstellt. Sie wird häufig in der Lymphomdiagnostik verwendet.

3.2.4 Perjodsäure-Schiff-Färbung

Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS-Reaktion) beruht auf der Darstellung von zwei dicht gelagerten Aldehydgruppen mit Hilfe der fuchsinschwefeligen Säure. Perjodsäure hydrolysiert zuvor Kohlenhydrate zu Aldehydgruppen. Es werden dadurch Polysaccharide, Schleim, Basalmembran und Pilze purpurrot (Schiff-Reagenz) und Zellkerne blau (Hämalaun) gefärbt. Auch Cerebroside, Ganglioside, Mukoproteine und Glykoproteine geben eine positive Reaktion. Bei wasserfreier Behandlung ist Glykogen ebenfalls positiv.

3.2.5 Elastika-Färbung

Hierbei werden elastische Fasern schwarz (Resorchin-Fuchsin), Zellkerne, Erythrozyten, Fibrin, Fibrinoid und Zytoplasma rot (Azokarmin) gefärbt.

3.2.6 Alcianblau (Astra)-Färbung

Alcianblau 8GX, ein wasserlöslicher Phthalocyaninfarbstoff, dient zur selektiven Färbung von Mukosubstanzen. Saure Mukosubstanzen treten leuchtend blau hervor, Zellkerne werden von Alcianblau nicht angefärbt.

3.2.7 Eisen-Färbung

In der Eisen-Färbung wurden die Präparate auf das Vorhandensein von Eisenablagerungen untersucht.

3.3 Immunhistochemische Färbungen

Für die immunhistochemischen Färbungen wurden die Schnittpräparate nach der Entparaffinierung und Rehydrierung 5 min lang mit Tris-Pufferlösung (Tris-Buffer-Saline, TBS) gespült. Zur Demaskierung der antigenen Epitope und der sich daraus ergebenden besseren Färberegebnisse wurden die Schnittpräparate 4 min lang im Dampfdruckkochtopf in Zitratpufferlösung (pH-Wert 6,1) gekocht.

Durch diese hitzeinduzierte Antigendemaskierung können Antikörper auch solche Epitope erkennen, die zuvor, z.B. durch Aldehydvernetzungen, maskiert waren, und auch die durch die Formalinfixierung verursachte Proteinvernetzung wird durch Erhitzen der Schnitte in einer kalziumpräzipitierenden Lösung (Zitratpuffer) wieder aufgehoben.

Nach dem Kochvorgang wurden die Schnittpräparate wiederum mit Tris-Puffer (pH-Wert 7,2-7,6) gespült, bevor die Inkubation mit dem jeweiligen Primärantikörper erfolgte.

Als Färbetechnik wurde aufgrund ihrer hohen Spezifität und einfachen Handhabung die Labeled-Streptavidin-Biotin-Methode, LSAB-Methode, ausgewählt und für die Färbungen wurde das ChemMate DetectionKit, Code Nr. K 5005 der Firma DAKO verwendet.

Die LSAB-Methode macht sich die Affinität von Avidin zu Biotin zunutze. Bei Biotin handelt es sich um ein wasserlösliches Vitamin, und Avidin ist ein aus Hühnereiweiß gewonnenes Glykoprotein (Tetramer) mit vier Bindungsstellen für Biotin. Das Molekulargewicht des Avidins beträgt 68 kDa. Da es teilweise zu unspezifischen Reaktionen bei der Verwendung von Avidin kommt, wurde es im weiteren Verlauf zweckmäßig, ein reineres Produkt auf gentechnischem Wege zu gewinnen. Dieses neuere Produkt heißt Streptavidin und wird aus dem Bakterium *Streptomyces avidinii* isoliert. Für die LSAB-Methode verwendet man als sogenannten Sekundärantikörper einen Brückenantikörper, welcher mit Biotin markiert (biotinyliert) ist. Da es sich bei dem verwendeten Brückenantikörper um eine sogenannte „Multi-Link-Brücke“ handelt, lässt sich das Verfahren sowohl bei Primärantikörpern von der Maus als auch bei Primärantikörpern vom Kaninchen anwenden. Im nächsten Schritt folgt das Auftragen eines mit alkalischer Phosphatase markierten (labeled) Streptavidins, welches mit hoher Affinität an den biotinylierten Brückenantikörper bindet (siehe Abbildung 15). Als immunhistochemische Farbstoffe kommen Chromogene, z.B. Chromogen Fast Red,

zum Einsatz, welche mit der alkalischen Phosphatase am Streptavidin reagieren. Zur Gegenfärbung eignen sich z.B. Meyers Hämatoxylin, Gills Hämatoxylin, Methylgrün oder Methylenblau.

Die Inkubationszeit für den Primärantikörper, den Brückenantikörper und für das mit alkalischer Phosphatase markierte Streptavidin betrug stets 30 min. Zwischen den einzelnen Schritten wurden die Gewebsschnitte mit Tris-Puffer gründlich gespült, um ungebundene Antikörper und Komplexe zu entfernen. Als Positivkontrolle der immunhistochemischen Färbungen wurden die von der Firma DAKO bereitgestellten Kontrollschnitte verwendet. Als Negativkontrolle wurde anstelle des Primärantikörpers Normalserum (mit Immunglobulin eines nicht gegen ein spezielles Antigen immunisierten Tieres) der gleichen Spezies, aus welcher der Primärantikörper entstammte, eingesetzt, vor allem zum Ausschluss unspezifischer Bindungen von Tierproteinen. Desweiteren wurden Schnitte des zu färbenden Präparats als Leerwert mitgeführt, wobei der Primärantikörper durch Puffer ersetzt wurde, vor allem zum Ausschluss unspezifischer enzymatischer Reaktionen. Nach der Inkubation mit sowohl Primär- als auch Sekundärantikörper wurden die Schnittpräparate mit dem immunhistochemischen Farbstoff Chromogen Fast Red inkubiert. Um eine zu starke Färbung zu verhindern, betrug die Inkubationszeit nur 5-10 min und wurde durch Spülen mit destilliertem Wasser beendet. Es folgte die Gegenfärbung mit Meyers Hämatoxylin, das Eintauchen in eine aufsteigende Alkoholreihe und die Eindeckung der Proben im Medite Eindeckautomaten.

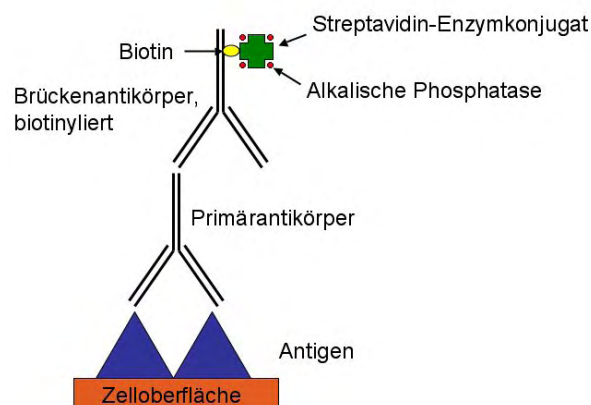


Abb. 15: Schema der LSAB-Methode mit Darstellung von Primärantikörper, biotinyliertem Brückenantikörper und Streptavidin-Enzymkonjugat

Folgende Primärantikörper wurden verwendet:

3.3.1 CD3-Färbung

Dieser polyklonale Rabbit Anti-Human Antikörper der Firma DAKO, Bestellnummer A0452, ist ein universeller T-Zell-Marker zum Nachweis von normalen und neoplastischen T-Zellen. Er ist gut geeignet, T-Zellen in Geweben mit lymphoiden Infiltraten und T-Zell-Neoplasien nachzuweisen. Der polyklonale CD3 Antikörper kreuzreagiert mit T-Zellen vieler Tierarten (Jones et al., 1993) und zeigt ein stärkeres Reaktionsvermögen als entsprechende monoklonale CD3 Antikörper.

Zur Vorbehandlung der Schnitte ist entweder eine ausgedehnte proteolytische Behandlung oder Kochen der Präparate in Zitratpufferlösung, pH 6,1, nötig.

Zusammen mit dem monoklonalen Antikörper CD20cy der Firma DAKO ist der polyklonale CD3 Antikörper sehr gut zur Differenzierung zwischen T- und B-Zellen in formalinfixiertem Gewebe geeignet (Chadburn und Knowles, 1994; Kurtin und Roche, 1993).

3.3.2 CD20cy (L26) -Färbung

Dieser monoklonale Mouse Anti-Human Antikörper, Klon L26, Isotyp IgG2a, kappa der Firma DAKO, Bestellnummer M0755, reagiert mit einem intrazytoplasmatischen Epitop, welches auf den CD20 Antigenen gelegen ist (Mason et al., 1990). Zusammen mit dem monoklonalen Antikörper CD3 der Firma DAKO ist er sehr gut zur Differenzierung zwischen B- und T-Zellen in formalinfixiertem Gewebe geeignet (Chadburn und Knowles, 1994; Mason et al., 1990).

3.3.3 CD30-Färbung

Dieser monoklonale Mouse Anti-Human Antikörper, Klon Ber-H2, Isotyp IgG1, kappa der Firma DAKO, Bestellnummer M0751, kennzeichnet eine Gruppe von Lymphomen, die zu den anaplasischen, großzelligen Lymphomen (ALCL) gehören, die von aktivierten lymphoiden Zellen abstammen. Der Antikörper führt dazu, dass diese Lymphome sich von malignen histiozytischen Erkrankungen und von Lymphomen, die aus lymphozytischen Vorläuferzellen entstanden sind und auch von anaplastischen Karzinomen unterscheiden lassen. Der Antikörper ermöglicht auch die Markierung von Sternberg-Reed-Zellen, mononukleären Hodgkinzellen, Plasmazellen und aktivierten B-Lymphozyten. CD30 wird außer in lymphatischen Gewebe auch in embryonalen Karzinomzellen exprimiert (Pileri et al., 1994; Fallini et al., 1995; Harris et al., 1994)

3.3.4 CD31-Färbung

Dieser monoklonale Mouse Anti-Human Antikörper, Klon JC70A, Isotyp IgG1, kappa der Firma DAKO, Bestellnummer M0823, reagiert mit einem 130kDa Glykoprotein, genannt PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1). Es ist ein Antikörper, der sehr stark mit Endothelzellen reagiert und somit sehr gut geeignet ist, Blutgefäße und Neoplasien, die von den Endothelzellen ausgehen, darzustellen (Parums et al., 1990; Horak et al., 1992; Kuzu et al., 1992; Ohsawa et al., 1995; Fox et al., 1994). Somit kann u.a. eine quantitative Beurteilung der Gefäßstrukturen im Hinblick auf Proliferation und Teleangiektasien vorgenommen werden.

CD31 ist häufig in Hämangioendotheliomen und Angiosarkomen nachweisbar.

3.3.5 CD68-Färbung

Dieser monoklonale Mouse Anti-Human Antikörper, Klon PG-M1, Isotyp IgG3, kappa der Firma DAKO, Bestellnummer M0876, reagiert mit menschlichen Makrophagen und

Monozyten, jedoch nicht mit myeloischen Zellen. Er ist geeignet, Makrophagen und Monozyten in sowohl gesundem, als auch pathologisch verändertem Gewebe darzustellen und kann der Typisierung von neoplastischen Läsionen dienen.

3.3.6 CD117-Färbung, c-kit

Dieser polyklonale Rabbit Anti-Human Antikörper der Firma DAKO, Bestellnummer A4502, markiert das 145kDa schwere c-kit Genprodukt, welches ein Protoonkogen ist und für einen transmembranösen Tyrosinkinase-rezeptor kodiert. Man geht davon aus, dass c-kit eine wichtige Rolle in der Hämatopoese, Spermatogenese und Melanogenese spielt. Studien weisen daraufhin, dass das c-kit Gen einen Zusammenhang mit maligner Transformation von Gewebe hat und an die Pathogenese einiger speziellen soliden menschlichen Tumoren, wie die der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und kleinzelligen Lungenkarzinomen, gebunden ist (Matsuda et al., 1993; Tsuura et al., 1994; Miettinen und Lasota, 2003). CD 117 markiert unreife mesenchymale Zellen z.B. Fibroblasten und Myofibroblasten.

3.3.7 CK5/6-Färbung

Dieser monoklonale Mouse Anti-Human Antikörper, Klon D5/16 B4, Isotyp IgG1, kappa der Firma DAKO, Bestellnummer M7237, reagiert sehr ausgeprägt mit den Zytokeratinen 5 und 6 und schwach mit den Zytokeratinen 1,7,8,10,13,14,18 und 19. Er markiert Mesotheliome und epidermale Basalzellen in der Prostata und der Tonsille, es ist aber bisher keine Reaktion dieses Antikörpers mit anderem vom Mesothel abstammenden Gewebe, wie Muskel- und Bindegewebe, beobachtet worden.

CK5/6 wird in geringer Intensität in Adenokarzinomen exprimiert, wogegen es in hoher Intensität in epithelialen Mesotheliomen exprimiert wird. So lassen sich diese beiden Arten von Karzinomen mit CK5/6 besser voneinander unterscheiden.

3.3.8 S100-Färbung

Dieser polyklonale Rabbit Anti-Cow Antikörper der Firma DAKO, Bestellnummer Z0311, reagiert sehr stark mit menschlichem S100B und schwach bis sehr schwach mit S100A1 und S100A6. Beim S100 Protein handelt es sich um eine Familie kleiner, saurer, Ca²⁺-bindender Proteine mit multiplen zellulären Funktionen. Es ist ein alter und viel verwendeter immunhistochemischer Marker, weil seine Expression auf ganz bestimmte Zell- und Tumortypen beschränkt ist. Er kommt in Gliazellen, Sustentakulumzellen von Paraganglien und Schwann-Zellen vor und ist somit als Marker wertvoll zum Nachweis von peripheren Nervenscheidentumoren und Gliomen. In der Haut kommt er in den neuroektodermal abgeleiteten Melanozyten vor, außerdem in den Langerhans-Zellen. Dementsprechend ist S100-Protein ein Marker, der sehr gut zur Identifizierung maligner Melanome (Orchard, 2000), Langerhanszell-Histiozytosen, Chondroblastomen und Schwannomen geeignet ist. Außerdem ist er ein nützlicher Marker für die Klassifizierung von Tumoren bei Verdacht auf histiozytischen bzw. dendritischen Zellen in diesen (Pileri et al., 2002)

3.3.9 MiB-1 (Ki-67) -Färbung

Dieser monoklonale Mouse Anti-Human Antikörper, Klon MIB-1, Isotyp IgG1, kappa, der Firma DAKO, Bestellnummer M7240, ist ein Antikörper gegen das Ki-67 Antigen. Das Ki-67-Antigen ist ein großes Kernprotein (345kDa, 395kDa), welches hauptsächlich in Zellen während der aktiven Phasen des Zellzyklus (G1, S, G2 und M-Phasen) exprimiert wird und in ruhenden Zellen (G0-Phase) nicht nachzuweisen ist. In der diagnostischen Histopathologie und Zellbiologie haben Antikörper gegen das Ki-67-Antigen ihren Stellenwert in der Darstellung der Proliferationsfraktion von neoplastischen und nicht-neoplastischen Zellen, wobei der prozentuale Anteil der positiv-markierten Tumorzellkerne ausgewertet wird. Man kann Aufschlüsse über die Dignität, den Malignitätsgrad und die Prognose von Tumoren erhalten.

3.4 Färbeprotokoll

Behandlung des in Paraffin eingebetteten Materials:

- a) Entparaffinieren in Xylol
- b) Rehydratation über eine absteigende Alkoholreihe
- c) Spülen mit Tris-Puffer
- d) Kochen in Zitratpuffer
- e) Spülen mit Tris-Puffer
- f) Auftragen des Primärantikörpers
- g) 30 min Inkubation
- h) Spülen mit Tris-Puffer
- i) Auftragen des biotinylierten Sekundärantikörpers
- j) 20-30 min Inkubation
- k) Spülen mit Tris-Puffer
- l) Auftragen des mit alkalischer Phosphatase markierten Streptavidins
- m) 25 min Inkubation
- n) Spülen mit Tris-Puffer
- o) Auftragen von Chromogen Fast Red
- p) 5-10 min Inkubation
- q) Spülen mit destilliertem Wasser
- r) Hämatoxylin-Gegenfärbung
- s) Eintauchen in eine aufsteigende Alkoholreihe
- t) Eindeckung im Eindeckautomaten

3.5 Rezepturen

3.5.1 Zitratpuffer

Für 1000ml Zitratpuffer werden 18ml einer 0,1M Zitronensäure (21,01g Zitronensäure gelöst in 1000ml Aqua dest.) mit 82ml einer 0,1M Natriumzitratlösung (29,41g Natriumzitat gelöst in 1000ml Aqua dest.) und 900ml destilliertem Wasser gemischt.

3.5.2 Tris-Puffer

Für 1000ml Tris-Puffer werden 100ml Tris-Stammlösung (aus 6,1g Trishydroxymethylaminomethan mit 37ml Salzsäure und 8,8g NaCl gelöst in 1000ml Aqua dest.) gemischt mit 900ml destilliertem Wasser und 1ml Tweenlösung

3.5.3 Chromogen Fast Red

Für 50ml Entwicklungslösung wird 15mg Naphthol-AS-MX-Phosphat mit 750 μ l Dimethylformamid gemischt und anschließend werden nacheinander 50ml Veronal-Acetat-Puffer (pH-Wert 9,2), 50mg Fast Red und 10mg Lavamisol dazugegeben.

3.6 Beurteilungskriterien in den konventionelle Färbungen

3.6.1 Hematoxylin Eosin Färbung

Bei den mit HE gefärbten CNCH Präparaten wurde die Hautoberfläche auf das Vorhandensein von Ulkus und Kruste, die Epidermis auf das Vorhandensein von

Akanthose, pseudoepitheliomatöser Hyperplasie, Hyperparakeratose, Hyperorthokeratose, Hypergranulose, Granulationsgewebe, nekrotischem Material im Ulkus, Aktinischer Keratose, Melanozyten und akutem bzw. chronischem entzündlichen Infiltrat untersucht.

Die dermoepitheliale Junktionszone wurde auf das Vorhandensein von Spalträumen und Fibrinablagerungen, die Dermis auf das Vorhandensein von solarer Elastose, Teleangiektasien, Ödem, Fibrinablagerung und narbiger Fibrose untersucht, das Perichondrium auf fibröse Verdickung und chronischer Entzündung und das Chondrium auf das Vorhandensein von Hyalin, Nekrose und Fibrose histologisch untersucht.

Die Beurteilung wurde semiquantitativ vorgenommen nach folgendem Score: schwach (+), mittelgradig (++) und stark (+++) ausgeprägt.

3.6.2 Van Gieson-Färbung

Die nach van Gieson gefärbten CNCH Präparate wurden auf das Vorkommen von Kollagenfasern untersucht.

3.6.3 Giemsa-Färbung

Die nach Giemsa gefärbten CNCH Präparate wurden auf das Vorkommen von Mastzellen untersucht.

3.6.4 PAS-Färbung

Bei den mit PAS gefärbten CNCH Präparaten wurden diese auf das Vorkommen von PAS-positivem Material beurteilt.

3.6.5 Elastika-Färbung

Bei den mit Elastika gefärbten CNCH Präparaten wurde das Vorkommen von elastischen Fasern beurteilt.

3.6.6 Alcianblau (Astra) -Färbung

Bei den mit Astra gefärbten CNCH Präparaten wurde das Vorkommen von Schleimablagerungen beurteilt.

3.6.7 Eisen-Färbung

In der Eisen-Färbung wurden die Präparate auf das Vorhandensein von Eisenablagerungen untersucht.

3.7 Beurteilungskriterien in den immunhistochemische Färbungen

Die immunhistochemischen Färbereaktionen wurden einerseits zur qualitativen Beurteilung, andererseits zur semiquantitativen Analyse durchgeführt. Die semiquantitative Analyse erfolgte nach folgendem Score: schwach (+), mittelgradig (++) und stark (+++) ausgeprägt.

3.7.1 CD3-Färbung

Die mit CD3 bearbeiteten Präparate wurden quantitativ bezüglich des Vorkommens von T-Zellen beurteilt.

3.7.2 CD20cy (L26) -Färbung

Die mit CD20cy bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von B-Lymphozyten beurteilt.

3.7.3 CD30-Färbung

Die mit CD30 bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von CD 30 positiven blastären Lymphozyten untersucht.

3.7.4 CD31-Färbung

Die mit CD31 bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Endothelzellen untersucht und daraus wurden Rückschlüsse über Gefäßstrukturen und das Vorhandensein von Teleangiektasien in den CNCH-Präparaten gezogen.

3.7.5 CD68-Färbung

Die mit CD68 bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Monozyten und Makrophagen beurteilt. In diesem Fall wurde die Anzahl dieser Zellarten per Gesichtsfeld unter dem Mikroskop ausgezählt.

3.7.6 CD117-Färbung (c-kit)

Die mit CD117 (c.kit) bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Melanozyten und Langerhans-Zellen beurteilt.

3.7.7 CK5/6-Färbung

Die mit CK5/6 bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Zytokeratinen beurteilt. Somit konnten Rückschlüsse auf das Vorhandensein und den Ausprägungsgrad von Akanthose und pseudoepithelialer Hyperplasie gezogen werden.

3.7.8 S100-Färbung

Die mit S100 markierten Präparate wurden sowohl auf das Vorkommen von Nervenfasern, als auch auf das Vorkommen von Langerhanszellen untersucht.

3.7.9 MiB-1 (ki-67) -Färbung

Die mit MiB-1 markierten Präparate wurden bezüglich der Zellaktivität der Basalzellen beurteilt, da MiB-1 an das Antigen ki-67 anknüpft, welches nur in Zellen exprimiert wird, die sich in einer aktiven Phase des Zellzyklus befinden.

3.8 Erläuterung zum Fragebogen

Der Fragebogen wurde ausgewertet, indem die Antworten der Patienten miteinander verglichen und ausgezählt wurden. Einige der Kriterien in den Fragebögen konnten auf Korrelationen zwischen klinischen Angaben und morphologischen Untersuchungsergebnissen überprüft werden.

4. Ergebnisse

4.1 Auswertung der histopathologischen und immunhistochemischen Befunde der Gesamtpräparate (n=50)

4.1.1 Konventionelle Färbungen

Insgesamt wurden 50 CNCH Präparate untersucht, die von 39 Patienten stammten. Die Präparate wurden lichtmikroskopisch auf verschiedene Kriterien bezogen auf einzelne Hautabschnitte untersucht.

4.1.1.1 Oberfläche

An der Oberfläche der CNCH Präparate wurde das Vorkommen von Ulkus, Hornpropf und Kruste untersucht. Die Epidermis wurde im Hinblick auf das Vorhandensein von Akanthose, Hyperplasie, Hyperparakeratose, Hyperorthokeratose, Hypergranulose, nekrotischem Material, Granulationsgewebe und Aktinischer Keratose beurteilt und eine eventuelle Vermehrung von Melanozyten und akuten und chronischen Entzündungszeichen untersucht. In der Junktionszone wurde nach Spalträumen und Fibrinablagerungen, in der Dermis nach solarer Elastose, Teleangiektasien, Ödem des Kollagens, Fibrinablagerungen und narbiger Fibrose geschaut. Das Perichondrium wurde auf fibröse Verdickung und chronische Entzündung, das Chondrium auf Hyalinablagerungen, Nekrose, Fibrose, Kalzifikation und Ossifikation untersucht.

Von den 50 CNCH Präparaten wiesen in der HE-Färbung 26 (52%) ein Ulkus und 27 (54%) eine Kruste auf (siehe Abbildung 16). 25 (50%) der Präparate wiesen sowohl einen Ulkus, als auch eine Kruste an der Oberfläche auf. In keinem Präparat kam ein Hornpropf vor (siehe Tabelle 8).

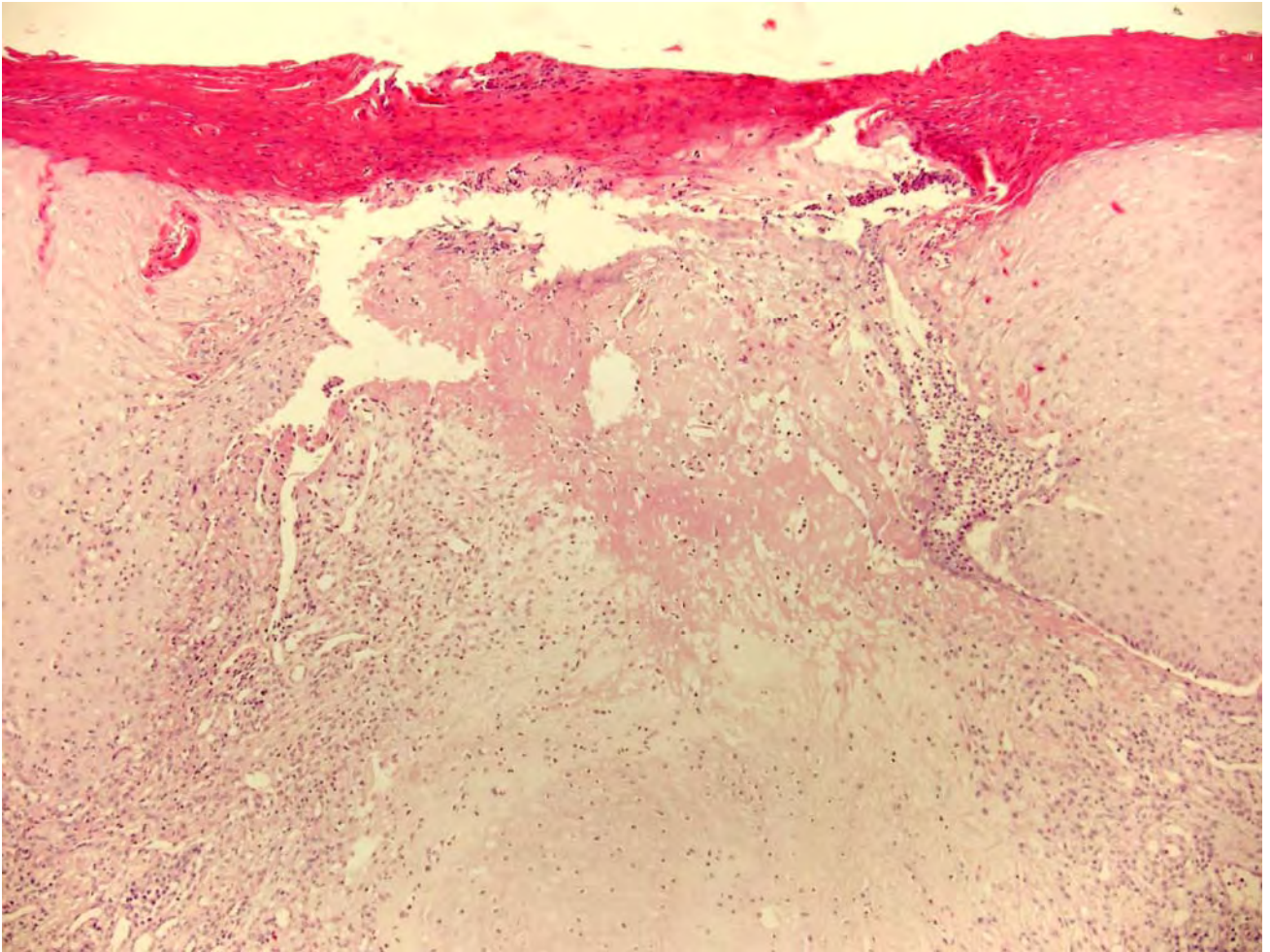


Abb. 16: Akute CNCH mit Ulzeration in HE-Färbung

4.1.1.2 Epidermis

Von den 50 CNCH Präparaten wiesen in der HE-Färbung 49 (98%) eine Akanthose auf. Von diesen 49 wiesen sechs (12%) eine starke, 27 (55%) eine mittelgradige und 16 (33%) eine leichte Akanthose auf. Von den 50 CNCH Präparaten zeigten 34 Präparate (68%) eine Hyperplasie, 41 (82%) eine Hyperparakeratose, 46 (92%) eine Hyperorthokeratose, 48 (96%) eine Hypergranulose, 22 (44%) nekrotisches Material, 42 (84%) Granulationsgewebe, zwei (4%) eine Aktinische Keratose und 48 Präparate (96%) eine Melanozytenvermehrung (siehe Abbildung 17). In 31 der 50 Präparate (62%) fanden sich akute und in 46 Präparaten (92%) chronische Entzündungszellen. 30 Präparate (60%) wiesen sowohl akute als auch chronische Entzündungszellen auf.

In der PAS Färbung wurden die CNCH Präparate auf das Vorkommen von Pilzen untersucht. Eins von 50 Präparaten (2%) enthielt PAS positives Material in der Epidermis (siehe Tabelle 8).

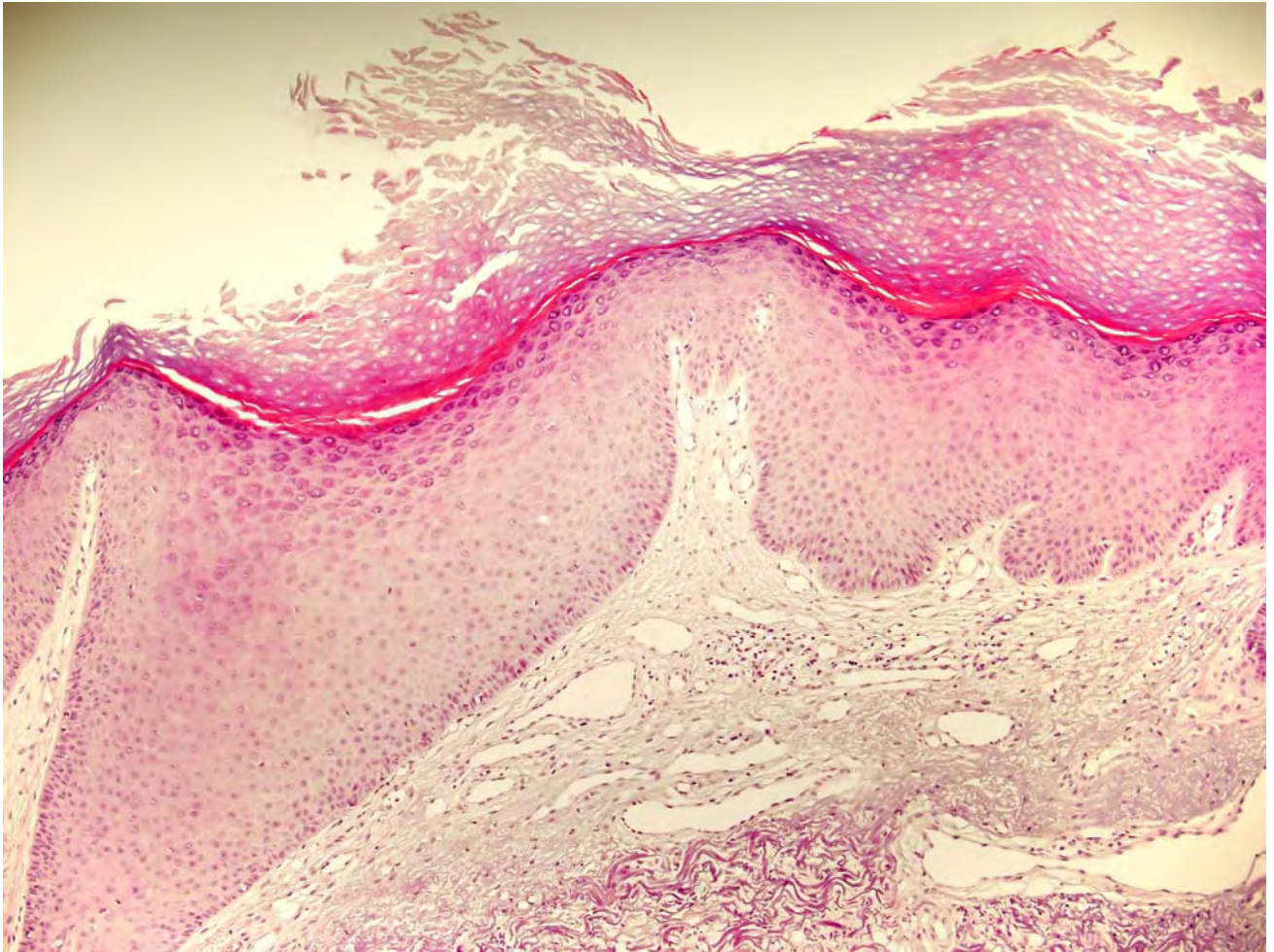


Abb. 17: Chronische CNCH mit Epidermishyperplasie, Hyperkeratose, Hypergranulose, HE-Färbung

4.1.1.3 Junktionszone

31 der 50 Präparate (62%) wiesen in der HE-Färbung Spalträume und 31 der Präparate (62%) Fibrinablagerungen auf. 30 Präparate (60 %) wiesen sowohl Spalträume als auch Fibrinablagerungen in der Junktionszone auf (siehe Abbildung 18 sowie Tabelle 8).

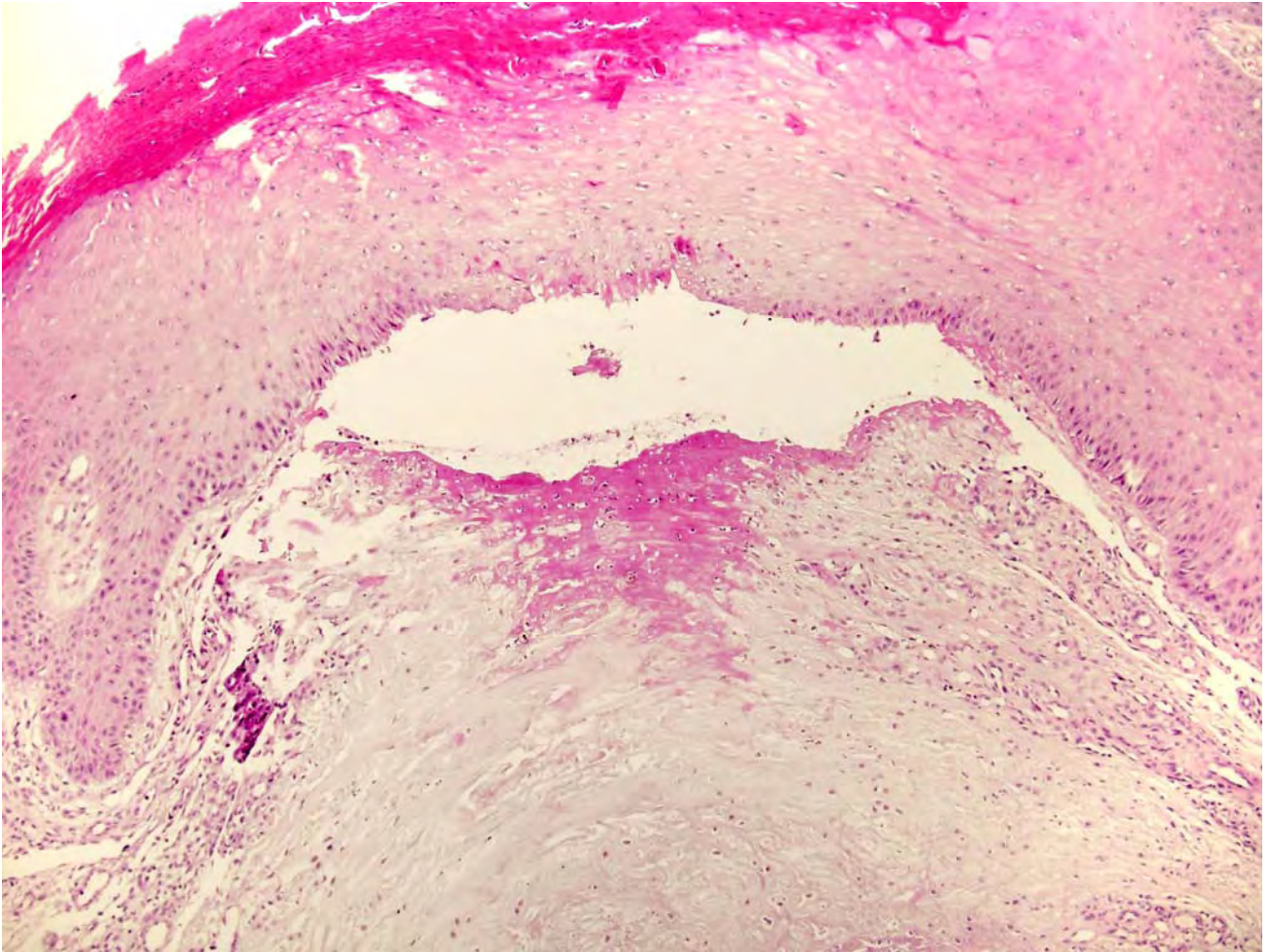


Abb. 18: CNCH mit Reepithelialisierung und subepithelialer Spaltbildung, HE-Färbung

4.1.1.4 Dermis

49 der 50 Präparate (98%) wiesen in der HE-Färbung eine solare Elastose (siehe Abbildung 19), 48 (96%) Teleangiektasien, 47 (94%) Ödem des Kollagens, 38 (76%) Fibrinablagerungen und 34 (68%) eine narbige Fibrose auf (siehe Abbildung 20 sowie Tabelle 8).

In der Van Gieson-Färbung wurden die CNCH Präparate auf das Vorkommen von Kollagenfasern untersucht. Bei 18 von 50 Präparaten (36%) zeigte sich eine deutliche Kollagenfaservermehrung (siehe Abbildung 21), bei 27 von 50 Präparaten (54%) zeigte sich eine deutliche Verminderung der Kollagenfasern (siehe Tabelle 9).

In der Eisen-Färbung wurden die Präparate auf das Vorhandensein von Eisenablagerungen in der Dermis untersucht. In zwei von 50 Präparaten (4%) wurden Eisenablagerungen gefunden (siehe Tabelle 9).

In der Elastika-Färbung wurden die CNCH Präparate auf die Reduktion von elastischen Fasern in der Dermis untersucht. Bei 48 (96%) von 50 Präparaten konnte eine Verminderung von elastischen Fasern beobachtet werden (siehe Tabelle 9).

In der Astra-Färbung wurden die CNCH Präparate auf das Vorkommen von Muzin in der Dermis untersucht. Bei 38 (74%) von 50 Präparaten konnten Schleimablagerungen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

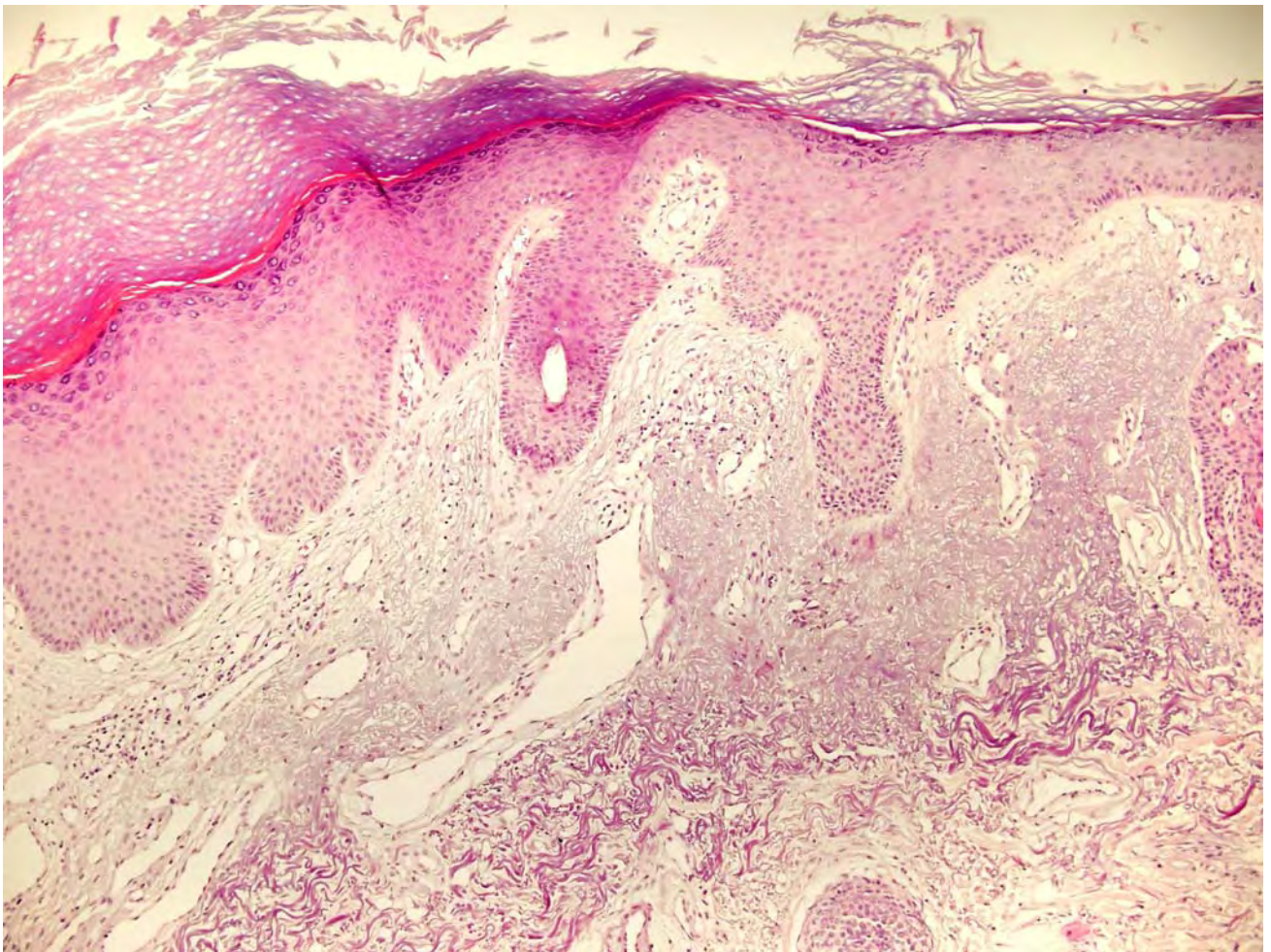


Abb. 19 : CNCH mit massiver solarer Elastose, HE-Färbung

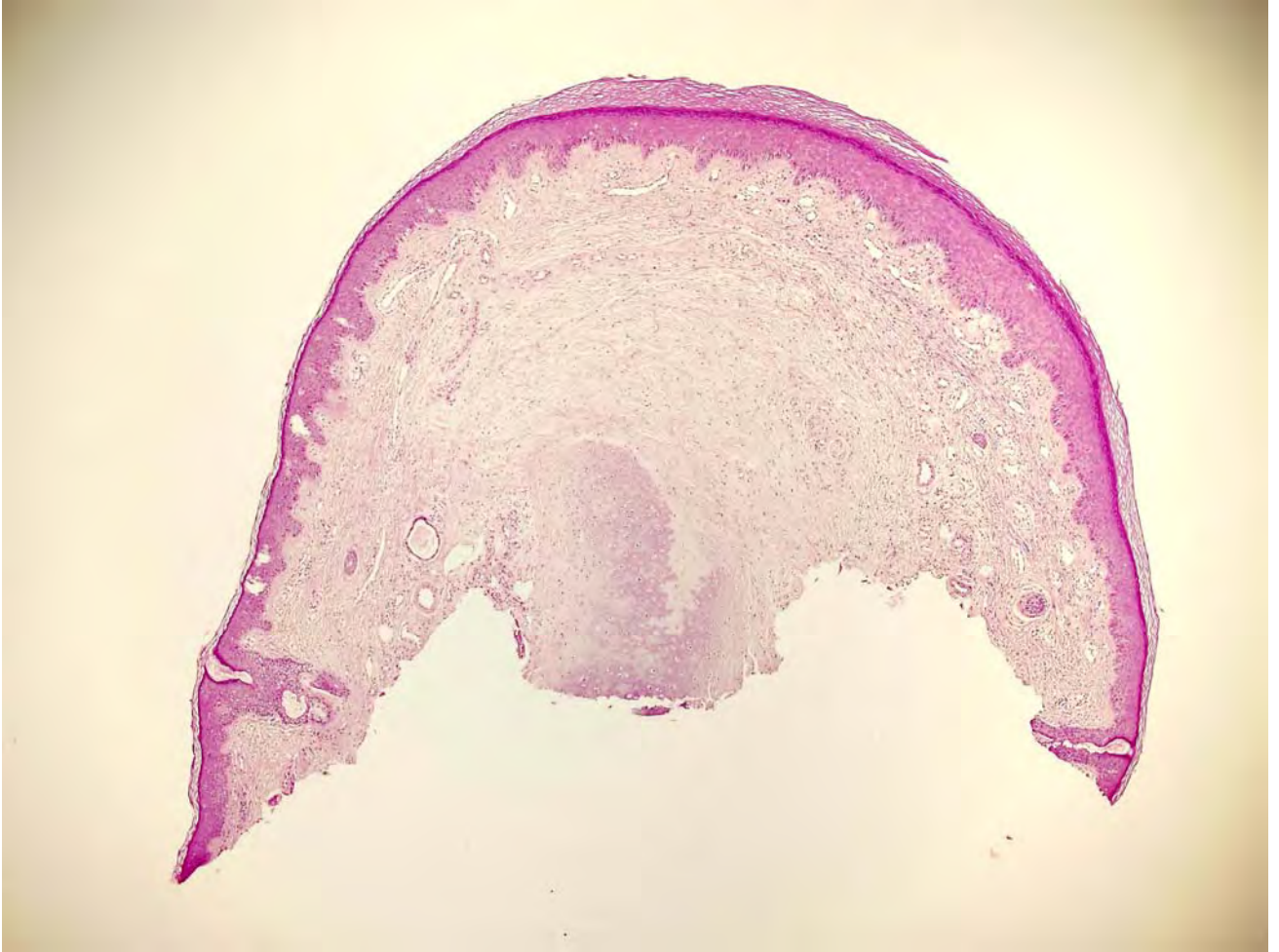


Abb. 20: CNCH im späten Stadium mit narbiger Fibrose, HE-Färbung

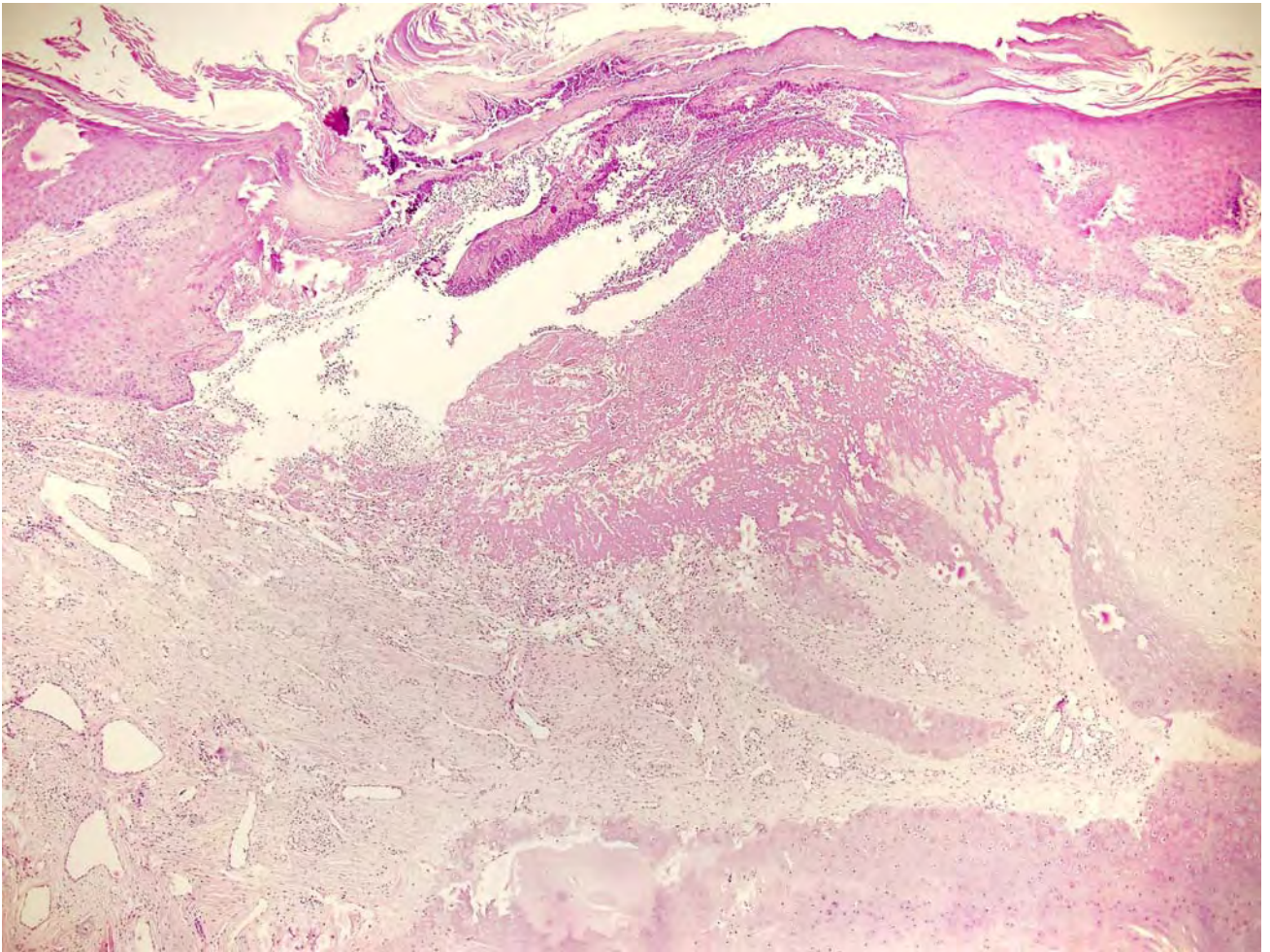


Abb. 21: CNCH mit Ulzeration und subulzeröser narbiger Fibrose und Destruktion, HE-Färbung

4.1.1.5 Perichondrium

38 der 50 Präparate (76%) wiesen in der HE-Färbung am Perichondrium eine fibröse Verdickung und 19 (38%) eine chronische Entzündung auf (siehe Tabelle 8).

In der Giemsa-Färbung wurden die CNCH Präparate auf das Vorkommen von Mastzellen untersucht. In 12 von 50 Präparaten (24%) wurden Mastzellen nachgewiesen (siehe Abbildung 22 sowie Tabelle 9).

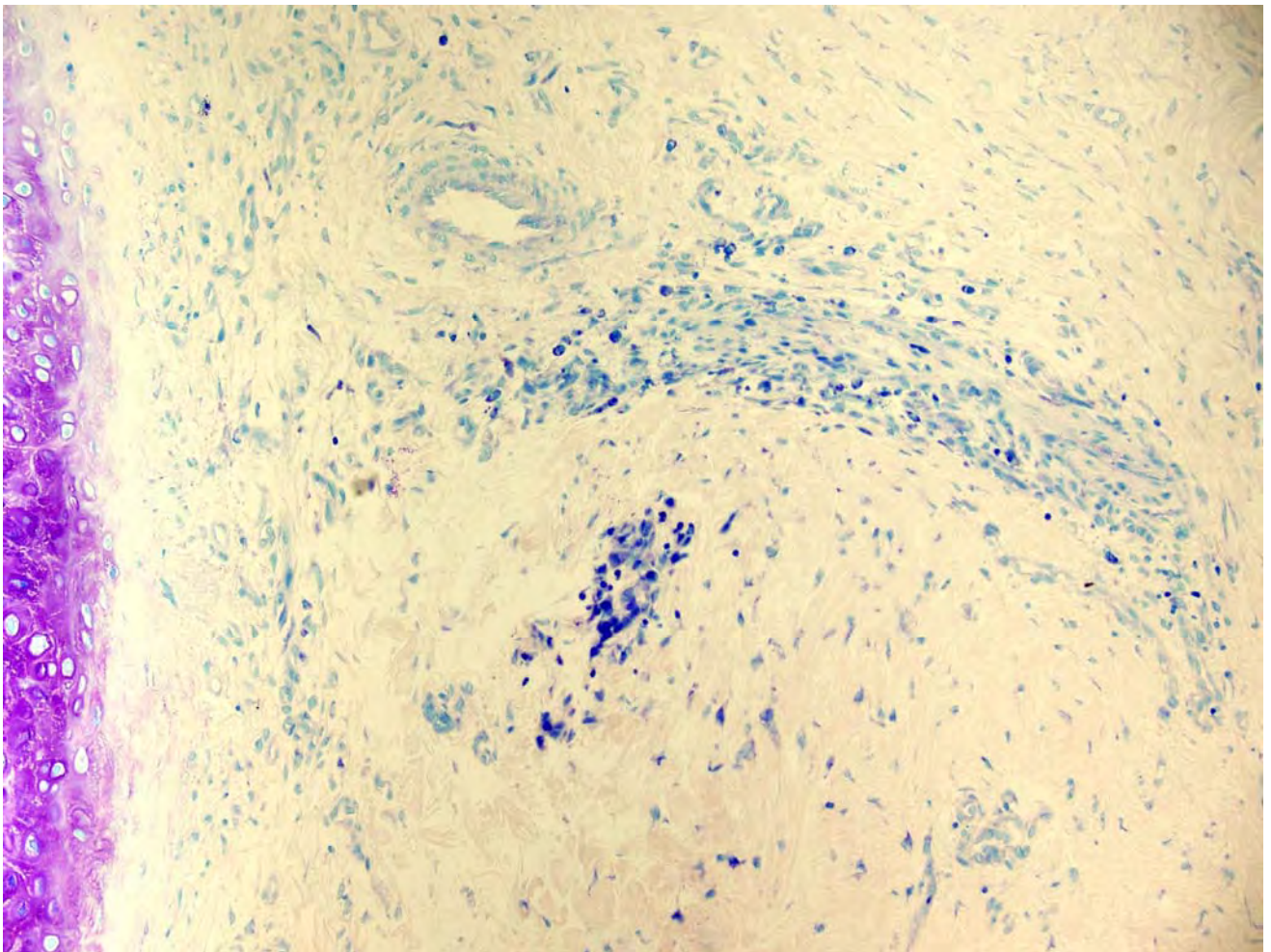


Abb. 22: CNCH mit perichondralen Mastzellen, Giemsa-Färbung

4.1.1.6 Chondrium

Drei der 50 Präparate (6%) zeigten in der HE-Färbung Hyalinablagerungen, 22 (44%) eine Nekrose und 29 (48%) eine Fibrose des Chondriums. Keines der 50 Präparate zeigte Anzeichen von Kalzifikation oder von Ossifikation am Chondrium (siehe Tabelle 8).

4.1.1.7 Infundibulum

Sieben von 50 Präparaten (14%) wiesen in der HE-Färbung eine infundibuläre Hyperplasie auf (siehe Tabelle 8).

Tab. 8: Histologische Kriterien in der HE-Färbung

Lokalisation	Histologisches Kriterium	Anzahl positiv gefärbter CNCH Präparate (n=50)	Anteil in Prozent der gesamten CNCH Präparate
Oberfläche	Ulkus	26	52
	Kruste	27	54
	Ulkus und Kruste	25	50
	Hornpropf	0	0
Epidermis	Akanthose	49	98
	Hyperplasie	34	68
	Hyperparakeratose	41	82
	Hyperorthokeratose	46	92
	Hypergranulose	48	96
	Nekrotisches Material	22	44
	Granulationsgewebe	42	84
	Aktinische Keratose	2	4
	Melanozytenvermehrung	48	96
	Akute Entzündung	31	62
	Chronische Entzündung	46	92
Akute und chronische Entzündung	30	60	
Junktionszone	Spalträume	31	62
	Fibrinablagerungen	31	62
	Spalträume und Fibrinablagerungen	30	60

Tab. 8 Fortsetzung

Lokalisation	Histologisches Kriterium	Anzahl positiv gefärbter CNCH Präparate (n=50)	Anteil in Prozent der gesamten CNCH Präparate
Dermis	Solare Elastose	49	98
	Teleangiektasien	48	96
	Ödem	47	94
	Fibrinablagerung	38	76
	Narbige Fibrose	34	68
Perichondrium	Fibröse Verdickung	38	76
	Chronische Entzündung	19	38
Chondrium	Hyalinablagerung	3	6
	Nekrose	22	44
	Fibrose	29	58
	Kalzifikation	0	0
	Ossifikation	0	0
Infundibulum	Hyperplasie	7	14

Tabelle 9: Ergebnisse konventioneller Färbemethoden

Art der konventionellen Färbung	Histologisches Kriterium	Anzahl CNCH Präparate (n=50)	Anteil in Prozent der gesamten CNCH Präparate
Van Gieson	Kollagenfaservermehrung	18	36
	Kollagenfaserverminderung	27	54
Giemsa	Vorkommen von Mastzellen	12	24
PAS	Vorkommen von Pilzen	1	2
Eisen	Vorkommen von Eisenablagerungen	2	4
Elastika	Reduktion von elastischen Fasern	48	96
Alcianblau (Astra)	Vorkommen von Muzinablagerungen	38	73

4.1.2 Immunhistochemische Färbungen

Insgesamt wurden 50 CNCH Präparate untersucht, die von 39 Patienten stammten.

4.1.2.1 CD3-Färbung

In der Färbung mit dem Marker CD3 wurden die 50 CNCH Präparate auf das Vorkommen von reaktiven T-Zellen untersucht. In 36 Präparaten (72%) fanden sich eine hohe Anzahl, in neun Präparaten (18%), eine mittlere und in fünf Präparaten (10%) eine geringe Anzahl von T-Zellen (siehe Abbildung 23 sowie Tabelle 11).

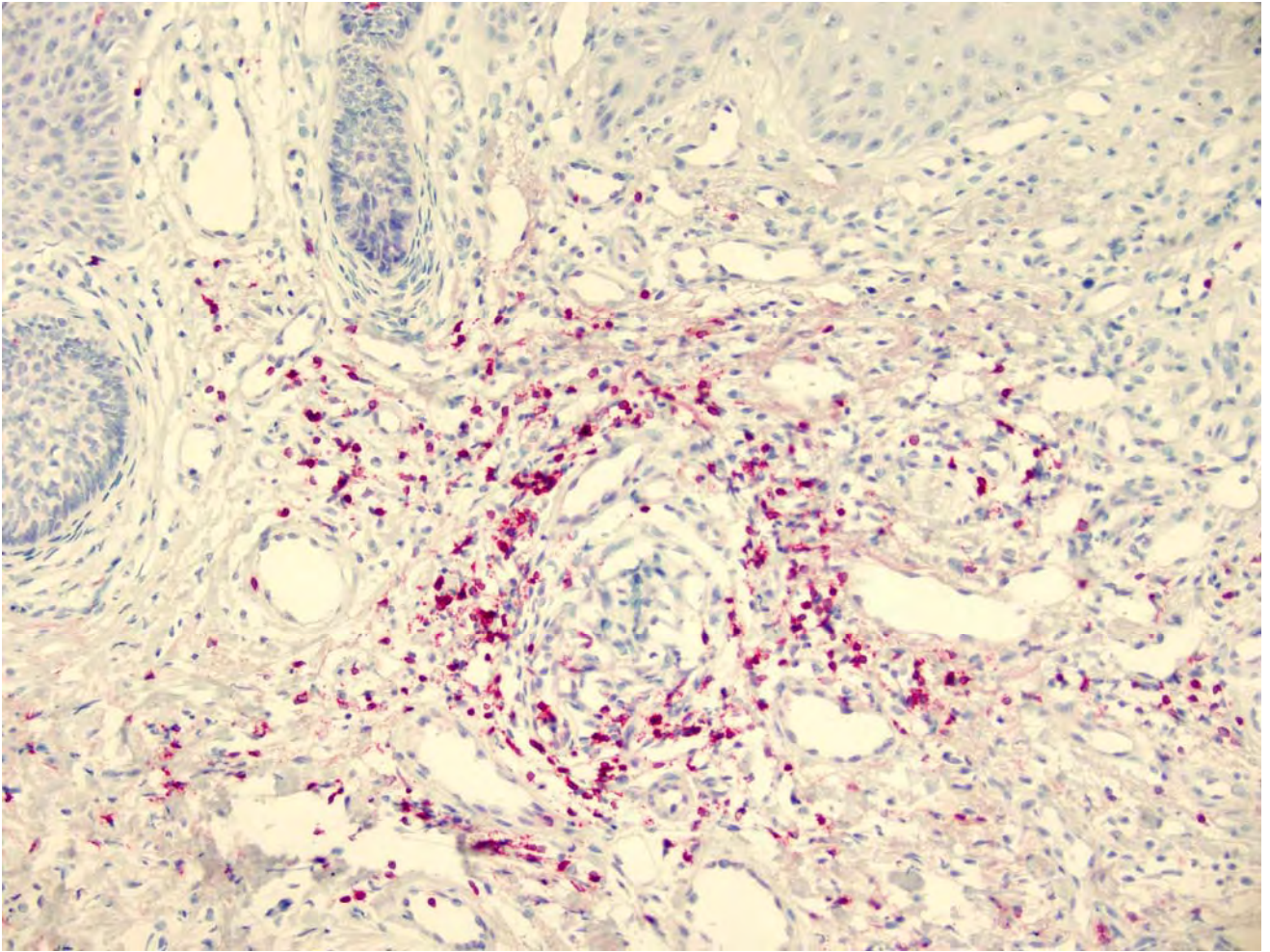


Abb. 23: CNCH mit perifokalen T-Lymphozyten, Färbung mit Marker CD3

4.1.2.2 CD20cy (L26)-Färbung

In der Färbung mit dem Marker CD20cy wurden die 50 CNCH Präparate bezüglich des Vorkommens von B-Lymphozyten untersucht. In der Färbung mit CD20 färbten sich 14 Präparate (28%) positiv (siehe Tabelle 11).

4.1.2.3 CD30-Färbung

Die mit CD30 bearbeiteten 50 Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von CD 30 positiven blastären Lymphozyten untersucht. In der Färbung mit CD30 färbte sich keines der 50 Präparate positiv (siehe Tabelle 11).

4.1.2.4 CD31-Färbung

Die mit CD31 bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Endothelzellen untersucht, und daraus wurden Rückschlüsse über Gefäßstrukturen und über das Vorhandensein von Teleangiektasien in den CNCH-Präparaten geschlossen. In der Färbung mit CD31 färbten sich zwei von 50 Präparaten (4%) positiv (siehe Tabelle 11).

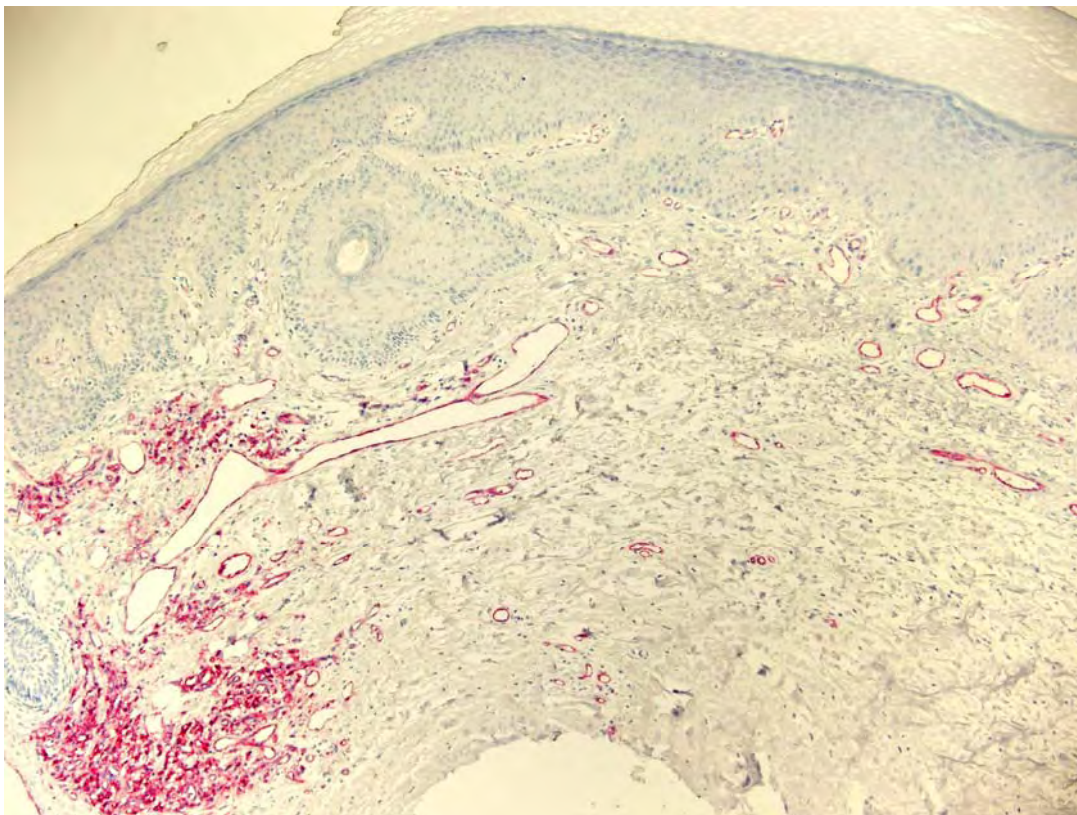


Abb. 24: CNCH in spätem Stadium mit Kapillarproliferation neben zentraler Narbenzone, Färbung mit Marker CD31

4.1.2.5 CD68-Färbung

Die mit CD68 bearbeiteten 50 Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Monozyten und Makrophagen beurteilt. Die Anzahl dieser Zellarten wurden per Gesichtsfeld unter dem Mikroskop ausgezählt.

In der Färbung mit CD68 wurde in acht Präparaten (16%) keine dieser Zellen gezählt, in 17 Präparaten (34%) fanden sich zwischen ein und 99 Zellen, in 13 Präparaten (26%) fanden sich zwischen 100 und 199 Zellen, in sechs Präparaten (12%) fanden sich zwischen 200 und 299 Zellen und in drei Präparaten (6%) fanden sich zwischen 300 und 399 Zellen und in drei Präparaten (6%) fanden sich zwischen 400 und 499 Zellen (siehe Tabelle 10 und 11 sowie Abbildung 25).

Tab. 10: Vorkommen von Makrophagen und Monozyten

Färbung mit CD68	Anzahl Makrophagen und Monozyten pro Gesichtsfeld						Gesamtanzahl CNCH Präparate
	Keine	1-99	100-199	200-299	300-399	400-499	
CNCH Präparate	8	17	13	6	3	3	50

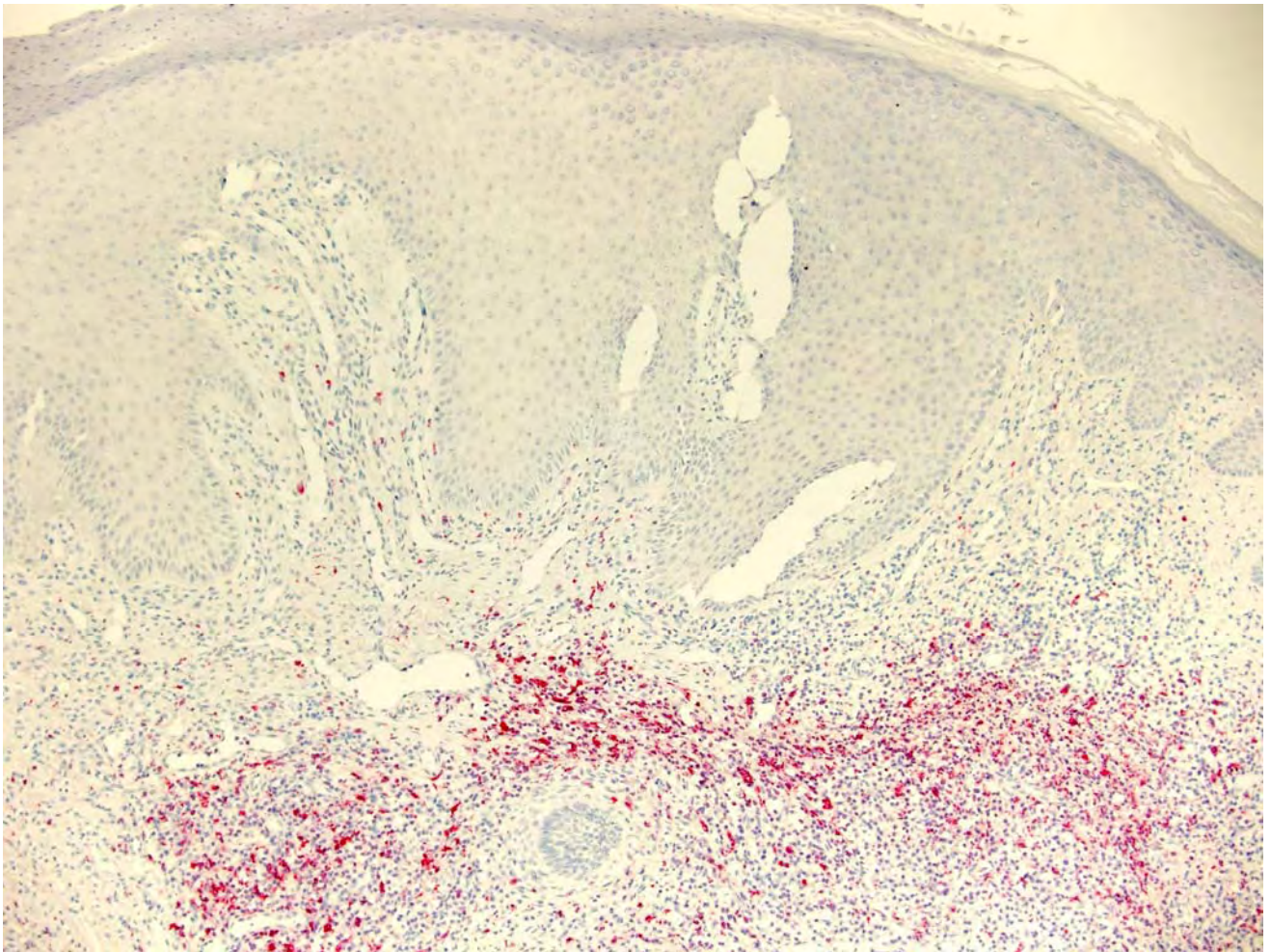


Abb. 25: CNCH mit Makrophagen, Färbung mit Marker CD 68

4.1.2.6 CD117-Färbung (c-kit)

Die mit CD117 (c-kit) bearbeiteten 50 Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Melanozyten und Langerhans-Zellen beurteilt.

In der Färbung mit CD117 (c-kit) färbten sich zehn Präparate (20%) positiv (siehe Abbildung 26 sowie Tabelle 11).

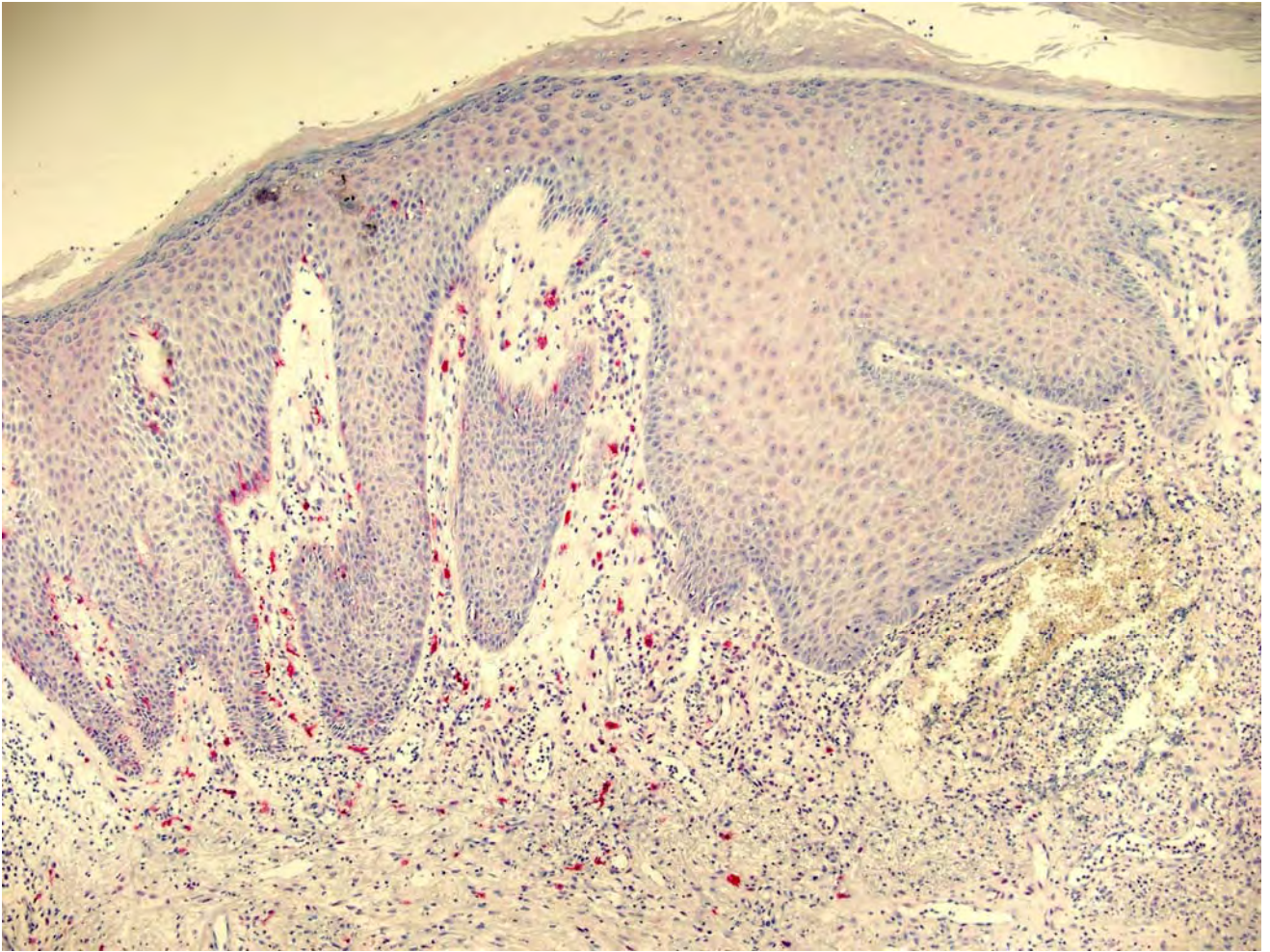


Abb. 26: CNCH mit kit-positiven Zellen in der fibrosierenden Randzone, Färbung mit Marker CD 117

4.1.2.7 CK5/6-Färbung

Die mit CK5/6 bearbeiteten Präparate wurden bezüglich des Vorkommens von Zytokeratinen beurteilt.

Keines der 50 Präparate färbte sich positiv mit CK 5/6 an (siehe Tabelle 11).

4.1.2.8 S100-Färbung

In der Färbung mit S100 wurden die CNCH Präparate auf das Vorkommen von Langerhanszellen und Nervenfasern untersucht. Bei 13 von 50 Präparaten (26%) zeigte sich eine deutliche Vermehrung der Langerhanszellen, bei 21 von 50 (42%) Präparaten zeigte sich eine deutliche Vermehrung der Nervenfasern und bei sechs Präparaten (12%) sowohl als auch (siehe Abbildung 26 sowie Tabelle 11).

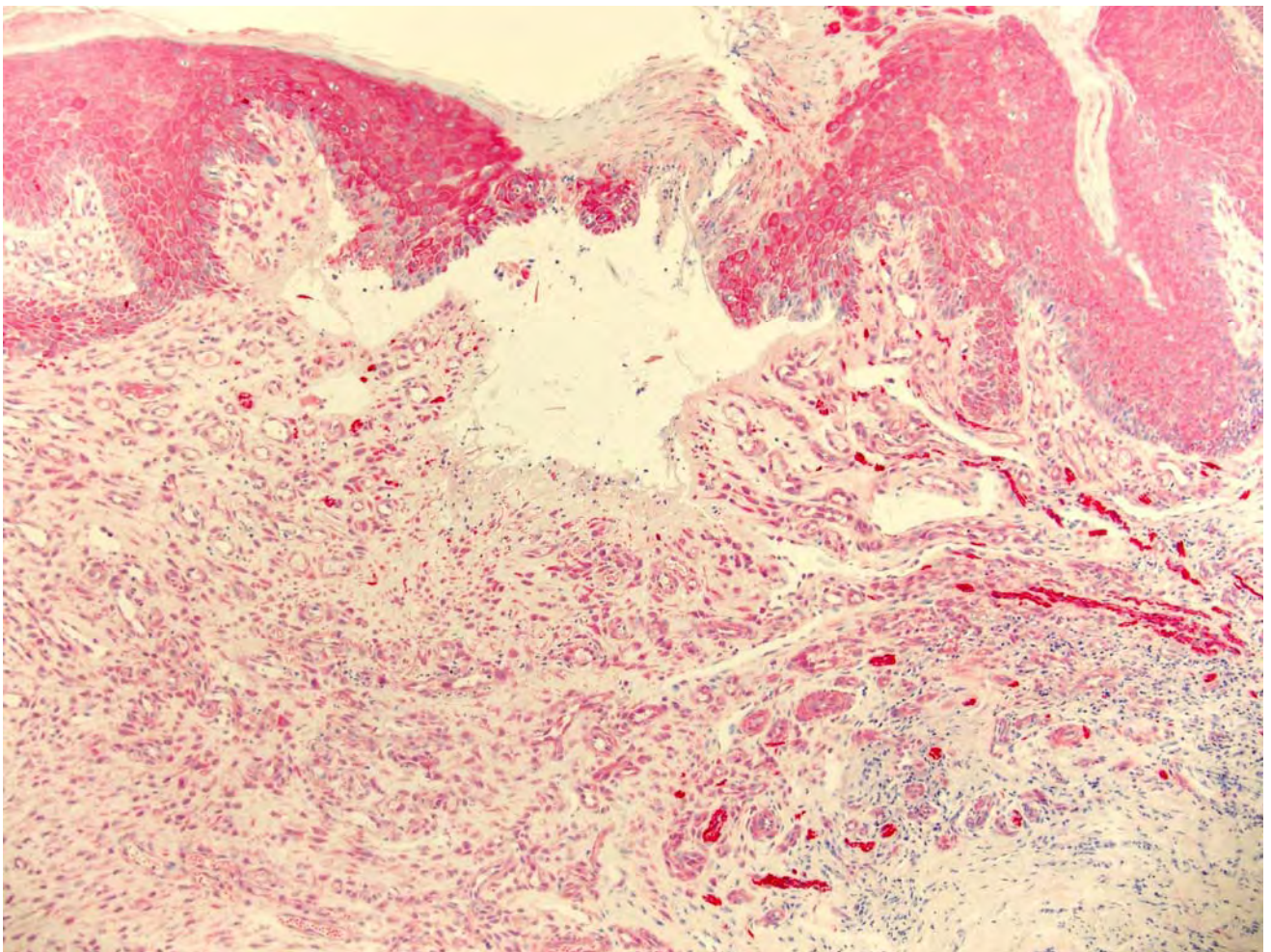


Abb. 27: CNCH in spätem Stadium mit Nervenfasersprossung, Färbung mit S100

4.1.2.9 MiB-1 (Ki-67)-Färbung

Die mit MiB-1 markierten Präparate wurden bezüglich der Zellaktivität der Basalzellen beurteilt, da MiB-1 an das Antigen ki-67 anknüpft, welches nur in Zellen exprimiert wird, die sich in einer aktiven Phase des Zellzyklus befinden.

Keines der 50 Präparate färbte sich positiv mit MiB-1 an (siehe Tabelle 11).

Tab. 11: Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen

Art der immunhistochemischen Färbung	Untersuchtes histologisches bzw. immunhistochemisches Kriterium	Anzahl positiv gefärbter CNCH Präparate (n=50)	Anteil in Prozent der gesamten CNCH Präparate
CD3	Hohe Anzahl reaktiver T-Zellen	36	72
	Mittlere Anzahl reaktiver T-Zellen	9	18
	Geringe Anzahl reaktiver T-Zellen	5	10
CD20cy (L26)	Vorkommen von B-Lymphozyten	14	28
CD30	Vorkommen von CD 30 positiven blastären reifen Lymphozyten	0	0
CD31	Vorkommen von Endothelzellen	2	4
CD-117 (c-kit)	Vorkommen von Melanozyten und Langerhanszellen	10	20

Tab.11 Fortsetzung

CK5/6	Vorkommen von Zytokeratinen	0	0
S100	Vorkommen von Langerhanszellen	13	26
	Vorkommen von Nervenfasern	21	42
	Vorkommen von sowohl Langerhanszellen als auch Nervenfasern	12	24
MiB-1	Zellaktivität der Basalzellen	0	0

4.2 Auswertung des klinischen Fragebogens

4.2.1 Rücklauf der Fragebögen

Es wurde an 39 Patienten jeweils ein Fragebogen verschickt. Von diesen Patienten waren drei Patienten (7%) unbekannt verzogen und ein Patient (3%) verstorben. 26 Patienten (67%), 14 weibliche (54%) und 12 männliche Patienten (46%), sendeten einen ausgefüllten Fragebogen zurück, neun Patienten (23%) antworteten nicht. Es konnten den Fragebögen also Daten von 26 Patienten entnommen werden (siehe Abbildung 28).

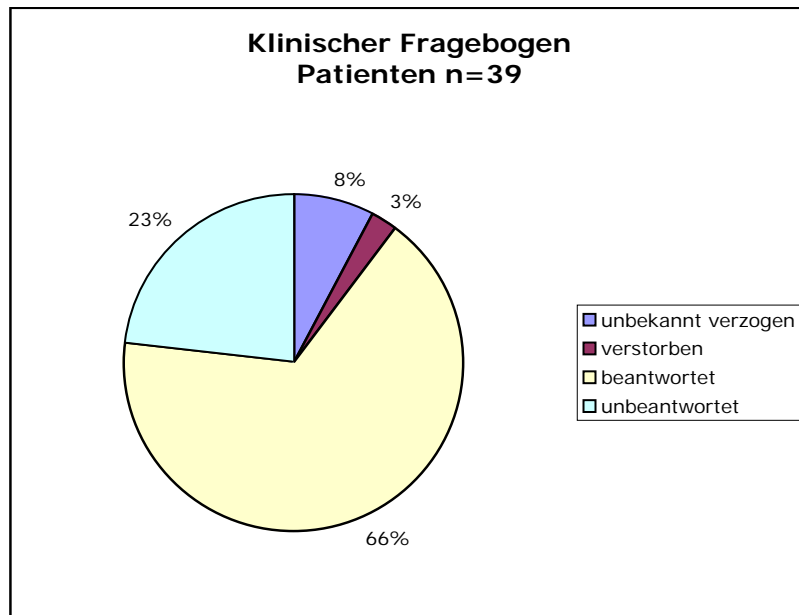


Abb. 28: Rücklauf der Fragebögen

4.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, die einen Fragebogen beantworteten

Der Altersdurchschnitt der 26 Patienten betrug 66,5 Jahre, der Median 64,5 Jahre. Für die 14 weiblichen Patienten betrug der Altersdurchschnitt 65,2 Jahre, der Median 59 Jahre. Der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten betrug 68 Jahre und der Median 65,5 Jahre (siehe Tabelle 12).

Tab. 12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, die einen Fragebogen beantworteten

	Anzahl Patienten	Altersmittelwert	Altersmedian
Weibliche Patienten	14	65,2	59
Männliche Patienten	12	68	65,5
Gesamt	26	66,5	64,5

4.2.3 Mehrfacherkrankungen und Anzahl der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Läsionen

Von den 26 Patienten erkrankten 20 (77%), zehn weibliche und zehn männliche, einfach an CNCH, fünf Patienten (19%), drei weibliche und zwei männliche, erkrankten zweifach und ein weiblicher Patient (4%) erkrankte dreifach an CNCH.

Bei sechs (23%) der 26 Patienten traten demnach Mehrfacherkrankungen auf. Insgesamt konnten unter Berücksichtigung von Mehrfacherkrankungen Angaben zu 33 CNCH Läsionen in die Auswertung einbezogen werden, wobei 19 CNCH Präparate (58%) von weiblichen Patienten und 14 CNCH Präparate (42%) von männlichen Patienten stammten (siehe Tabelle 13).

Tab. 13: Mehrfacherkrankungen und Anzahl der CNCH Läsionen

	Anzahl Patienten	Anzahl CNCH	Einfach erkrankte Patienten	Zweifach erkrankte Patienten	Dreifach erkrankte Patienten
Weibliche Patienten	14	19	10	3	1
Männliche Patienten	12	14	10	2	0
Gesamt	26	33	20	5	1

4.2.4 Lokalisation der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

Von den 26 Patienten waren 13 (50%), sieben weibliche und sechs männliche, ausschließlich am rechten Ohr erkrankt. Zehn Patienten (38%), vier weibliche und sechs männliche, waren ausschließlich am linken Ohr und drei Patienten (12%), alle weiblich, bilateral erkrankt. Bei keinem der 26 Patienten trat am rechten Ohr mehr als eine CNCH Läsion auf, d.h. Mehrfacherkrankungen ein und desselben Ohres traten nur linksseitig auf (siehe Tabelle 14).

Tab. 14: Lokalisation der CNCH

	Anzahl Patienten	Ausschließlich rechts erkrankte Patienten	Ausschließlich links erkrankte Patienten	Bilateral erkrankte Patienten
Weibliche Patienten	14	7	4	3
Männliche Patienten	12	6	6	0
Gesamt	26	13	10	3

4.2.5 Die Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Präparate im Einzelnen

Von den 33 CNCH Präparaten stammten 16 Präparate (48%) vom rechten Ohr, davon zehn von weiblichen und sechs von männlichen Patienten. 15 CNCH Präparate (52%) stammten vom linken Ohr, davon neun von weiblichen und acht von männlichen Patienten (siehe Tabelle 15).

Tab. 15 Verteilung der CNCH Präparate

	Anzahl CNCH Präparate	Anzahl CNCH Präparate vom rechten Ohr	Anzahl CNCH Präparate vom linken Ohr
Weibliche Patienten	19	10	9
Männliche Patienten	14	6	8
Gesamt	33	16	17

4.2.6 Ergebnisse des Fragebogens im Einzelnen

4.2.6.1 Kriterium: Händigkeit, bevorzugte Schlafseite und Telefonierseite

Von den 13 Patienten, die ausschließlich am rechten Ohr eine CNCH hatten, waren alle (100%) rechtshändig. Elf (84%) dieser 13 Patienten gaben an, bevorzugt auf der rechten Seite zu schlafen. Zehn (77 %) gaben an, mit dem rechten Ohr zu telefonieren. Es gaben sieben (54%) der 13 Patienten an, sowohl auf der rechten Seite zu schlafen als auch mit dem rechten Ohr zu telefonieren.

Von den zehn Patienten, die ausschließlich am linken Ohr eine oder mehrere CNCH hatten, waren alle (100%) rechtshändig. Fünf (50%) dieser zehn Patienten gaben an, auf der linken Seite zu schlafen. Fünf (50%) gaben an, mit dem linken Ohr zu telefonieren. Es gaben fünf (50%) dieser zehn Patienten an, sowohl auf der linken Seite zu schlafen, als auch mit dem linken Ohr zu telefonieren. Drei dieser letztgenannten fünf Patienten (60%) erkrankten zweifach am linken Ohr an CNCH.

Von den drei Patienten, die bilateral an CNCH erkrankt waren, waren alle (100%) rechtshändig.

Es gab keiner der bilateral erkrankten Patienten an, auf der rechten Seite zu schlafen, ein Patient (33%) gab an, auf der linken Seite zu schlafen und zwei Patienten (67%) gaben an, auf beiden Seiten zu schlafen.

Ein bilateral erkrankter Patient (33%) gab an, mit dem rechten Ohr, zwei Patienten (67%) gaben an, mit dem linken Ohr zu telefonieren. Keiner dieser Patienten gab an, mal mit dem rechten, mal mit dem linken Ohr zu telefonieren.

Es gab keiner der bilateral erkrankten Patienten an, auf beiden Seiten abwechselnd zu schlafen und abwechselnd auf beiden Seiten zu telefonieren (siehe Tabelle 16).

Tab. 16: Händigkeit, bevorzugte Schlafseite und Telefonierseite

	Anzahl Patienten	Rechtshändig	Bevorzugte Schlafseite Identisch mit betroffener/-n CNCH Seite/-n	Bevorzugte Telefonierseite identisch mit betroffener CNCH Seite	Bevorzugte Schlaf- und Telefonierseite Identisch mit betroffener Seite
Patienten rechts betroffen	13	13 (100%)	11 (84%)	10 (77%)	7(54%)
Patienten links betroffen	10	10 (100%)	5 (50%)	5 (50%)	5 (50%)
Patienten bilateral betroffen	3	3 (100%)	2 (67%)	0	0

4.2.6.2 Kriterium: Schmerzhaftigkeit

20 der 26 Patienten (77%), die einen Fragebogen beantworteten, gaben an, einen initialen Schmerz an der erkrankten Stelle am Ohr bemerkt zu haben. 15 der 26 Patienten (58%) empfanden die CNCH-Läsion im Verlauf als sehr schmerzhaft. 22 (85%) der 26 Patienten gaben an, die Läsion sei entweder initial oder im Verlauf sehr schmerzhaft gewesen. 24 der 26 Patienten (92%) gaben an, nach der Operation am Ohr schmerzfrei geworden zu sein. Einer (4%) der 26 Patienten gab an, postoperativ nicht schmerzfrei geworden zu sein. Dieser Patient hatte am operierten Ohr noch eine zweite CNCH Läsion, die zu einem späteren Zeitpunkt entfernt wurde. Ein Patient machte hierzu keine Angaben (siehe Tabelle 17).

Tab. 17: Schmerzhaftigkeit

Klinisches Kriterium / Patienten-Antwort	Initialer Schmerz an erkrankter Hautstelle	Starke Schmerzen im Verlauf der CNCH	Initialer Schmerz oder starke Schmerzen im Verlauf der CNCH	Postoperative Schmerzfreiheit
Ja	20	15	22	24
Nein	5	10	3	1
Keine Angabe	1	1	1	1
Gesamtzahl der Patienten	26	26	26	26

4.2.6.3 Kriterium: Familiäre Häufung

Zwei von 26 Patienten (8%) gaben an, dass in ihrer Familie Fälle von CNCH bekannt seien. 23 (88%) gaben an, keine CNCH Erkrankung in der Familie zu haben und ein Patient (4%) gab an, zur Frage keine Aussage machen zu können.

4.2.6.4 Kriterium: Manipulationen an der Chondrodermatitis nodularis chronica heliis Läsion

Fünf von 26 Patienten (19%) bejahten die Frage nach Manipulationen an der CNCH-Läsion, 19 (73%) verneinten diese und zwei (8%) gaben an, zur Frage keine Aussage machen zu können.

4.2.6.5 Kriterium: andere Hauterkrankungen

Fünf Patienten (19%) gaben an, an einer weiteren Hauterkrankung zu leiden. 21 Patienten (81%) verneinten dies.

4.2.6.6 Kriterium: Asthma

Zwei (8%) der 26 Patienten gaben an, an Asthma zu leiden, 24 (92%) verneinten dies.

4.2.6.7 Kriterium: Heuschnupfen

Zwei (8%) der 26 Patienten gaben an, an Heuschnupfen zu leiden, 24 (92%) verneinten dies.

4.2.6.8 Kriterium: Neurodermitis

Vier (15%) der Patienten gaben an, an Neurodermitis zu leiden, 22 (85%) verneinten dies.

4.2.6.9 Kriterium: Nickelallergie

Drei (12%) der Patienten gaben an, an einer Nickelallergie zu leiden, 23 (88%) verneinten dies.

4.2.6.10 Kriterium: Erfrierungen am Ohr

Ein (4%) Patient gab an, eine Erfrierung am betroffenen Ohr erlitten zu haben, 25 (96%) verneinten dies.

4.2.6.10 Kriterium: Sonnenbrand am Ohr

Drei (12%) der Patienten gaben an, einen Sonnenbrand am betroffenen Ohr gehabt zu haben, 23 (88%) verneinten dies.

4.2.6.11 Kriterium: Hauttyp (nach Fitzpatrick)

Ein (4%) Patient gab an, Typ I Hauttyp nach Fitzpatrick zu haben, 11 Patienten (42%) gaben an, einen Typ II, 12 (46%) gaben an einen Typ III, und zwei (8%) Patienten gaben an einen Typ IV Hauttyp nach Fitzpatrick zu haben.

4.3 Vergleichende Auswertung einiger klinischer Angaben aus den Fragebögen mit ausgewählten histopathologischen Ergebnissen der entsprechenden Chondrodermatitis nodularis chronica helcis Präparate

Für den klinisch-morphologischen Vergleich konnten nur Präparate von denjenigen 26 Patienten verwendet werden, die den Fragebogen beantwortet hatten. Es lagen von diesen 26 Patienten insgesamt 33 CNCH Präparate zur histologischen und immunhistochemischen Untersuchung vor. Es wurden einzelne histologische Kriterien mit klinischen Angaben aus den Fragebögen verglichen und auf eine Korrelation zwischen klinischen und morphologischen Gesichtspunkten der CNCH untersucht.

4.3.1 Klinisches Kriterium der Manipulation an der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis und histopathologisches Vorkommen von Ulkus und Kruste

Von 26 Patienten gaben im Fragebogen 19 (73%) an, nicht an der Läsion bzw. den Läsionen mechanische Manipulation ausgeübt zu haben. Von diesen 19 Patienten stammten 24 CNCH Präparate und es konnte davon ausgegangen werden, dass an diesen 24 CNCH Läsionen nicht mechanisch manipuliert wurde. Neun (38%) dieser 24

Präparate wiesen in der histologischen Untersuchung die Kriterien Ulkus und Kruste auf. Von den 26 Patienten gaben im Fragebogen fünf (19%) an, mechanische Manipulationen an der Läsion bzw. den Läsionen ausgeübt zu haben. Von diesen fünf Patienten stammten sieben CNCH Präparate, von denen drei (43%) in der histologischen Untersuchung die Kriterien Ulkus und Kruste aufwiesen (siehe Tabelle 18).

Tab.18: Manipulation an der CNCH und histopathologisches Vorkommen von Ulkus und Kruste

		CNCH Präparate, die mechanischer Manipulation ausgesetzt waren	CNCH Präparate, die keiner mechanischen Manipulation ausgesetzt waren
Ulkus und Kruste histologisch vorhanden	ja	3	9
	nein	4	15
Gesamtanzahl Präparate		7	24

4.3.2 Klinisches Kriterium der mechanischen Manipulation und das Auftreten der histologischen Kriterien der mechanischen Irritation

Als histologische Kriterien der mechanischen Irritation wurde das Vorhandensein von Akanthose, pseudoepithelialer Hyperplasie, Hyperparakeratose, Hyperorthokeratose und Hypergranulose in den CNCH Präparaten untersucht. Die Präparate wurden anschließend nach dem Vorhandensein von keinem bis fünf der Kriterien gezählt und ausgewertet.

Von den 26 Patienten gaben im Fragebogen fünf (19%) an, mechanische Manipulationen an der Läsion bzw. den Läsionen ausgeübt zu haben. Von diesen fünf Patienten stammten sieben CNCH Präparate, von denen drei (43%) histologisch alle fünf Kriterien der mechanischen Irritation aufwiesen und drei Präparate (43%) vier der fünf Kriterien aufwiesen. Ein Präparat (14%) zeigte drei Kriterien und keines der Präparate zeigte zwei, ein oder kein Kriterium der mechanischen Irritation in der histologischen Untersuchung.

Von 26 Patienten gaben im Fragebogen 19 (73%) an, nicht an der Läsion bzw. den Läsionen mechanische Manipulation ausgeübt zu haben. Von diesen 19 Patienten stammten 24 CNCH Präparate, von denen 16 (67%) histologisch alle fünf Kriterien der mechanischen Irritation aufwiesen und fünf Präparate (21%) vier der fünf Kriterien aufwiesen. Ein Präparat (4%) zeigte drei, ein Präparat (4%) zeigte zwei und ein Präparat (4%) zeigte ein Kriterium der mechanischen Irritation in der histologischen Untersuchung. Keines der Präparate zeigte gar kein Kriterium der mechanischen Manipulation.

Zwei Patienten beantworteten die Frage bezüglich der Manipulation an der CNCH Läsion nicht.

Insgesamt zeigten 31 (94%) von 33 Präparaten zwischen einem und fünf histologische Kriterien der mechanischen Irritation (siehe Tabelle 19).

Tab. 19: Mechanische Manipulation und das Auftreten der histologischen Kriterien der mechanischen Irritation

	Histologisch vorhandene Kriterien der mechanischen Irritation						Gesamtanzahl der Präparate
	Fünf	Vier	Drei	Zwei	Eins	Keines	
CNCH Präparate, die mechanischer Manipulation ausgesetzt waren	3	3	1	0	0	0	7
CNCH Präparate, die keiner mechanischer Manipulation ausgesetzt waren	16	5	1	1	1	0	24
Gesamtanzahl Präparate	19	8	2	1	1	0	31

4.3.3 Klinisches Kriterium der mechanischen Manipulation und das Auftreten von Mastzellen in der Giemsa-Färbung

In keinem der CNCH Präparate von Patienten, die angaben, an der CNCH manipuliert zu haben, wiesen in der Giemsa-Färbung vermehrt Mastzellen auf.

4.3.4 Klinisches Kriterium des Schmerzes und die Vermehrung von Nervenfasern in der immunhistochemischen Färbung mit dem Marker S100

Von den 26 Patienten, die den Fragebogen beantworteten, gaben 20 initiale Schmerzen im Bereich der CNCH an. Von diesen 20 Patienten stammten aufgrund von Mehrfacherkrankungen insgesamt 26 histologische Präparate. In letztgenannten kamen

in der S100 Färbung bei neun Präparaten (35%) vermehrt Nervenfasern vor, bei 17 Präparaten (65%) nicht.

Von den 26 Patienten, die den Fragebogen beantworteten, gaben 15 starke Schmerzen an der CNCH an. Von diesen 15 Patienten stammten aufgrund von Mehrfacherkrankung insgesamt 20 Präparate. In diesen kamen in der S-100 Färbung bei sieben Präparaten (35%) vermehrt Nervenfasern vor, bei 13 (65%) nicht. 12 von 26 Patienten gaben an, sowohl initialen und im Verlauf starken Schmerz an der CNCH gehabt zu haben. Von diesen 12 Patienten stammten insgesamt 17 Präparate, von denen acht (47%) vermehrt Nervenfasern bei der histologischen Untersuchung aufwiesen (siehe Tabelle 20).

Tab. 20: Klinisches Kriterium des Schmerzes und die Vermehrung von Nervenfasern in der immunhistochemischen Färbung mit dem Marker S100

		CNCH Präparate, die initialen Schmerz verursachten	CNCH Präparate, die im Verlauf starke Schmerzen verursachten	CNCH Präparate, die sowohl initialen Schmerz als auch im Verlauf starke Schmerzen verursachten
Vermehrt Nervenfasern in der S100 Färbung	Ja	9	7	8
	nein	17	13	9
Gesamtzahl CNCH Präparate		26	20	17

5. Diskussion

5.1 Anatomische und embryologische Aspekte

Die Ohrmuschel enthält sowohl Anteile des mandibulären als auch des hyoidalen Abschnittes des ersten Kiemenbogens. Die Blutversorgung der Ohrmuschel geht von mehreren zum Teil anastomosierenden Gefäßästen aus. Die Vereinigungsstelle von mandibulären und hyoidalen Kiemenbogenabschnitten befindet sich am oberen Pol der Ohrhelix, also an der Stelle, wo die CNCH am häufigsten auftritt. Möglicherweise liegt dort eine anatomisch bedingte vaskuläre Unterversorgung der epidermalen und dermalen Strukturen vor, die das Auftreten einer CNCH nach mechanischer Belastung begünstigt. Auch Halter (1936) macht Kreislaufstörungen, die sich an den Grenzscheiden zuerst auswirken, für das Auftreten von dermalen Nekrose verantwortlich.

5.2 Vergleich der Zusammensetzung des Patientengutes (n=39) mit der Literatur

5.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Chondrodermatitis nodularis chronica helices Patienten

Die betroffenen Patienten sind laut Literatur zu über 85% über 50 Jahre alt (Shuman und Helwig, 1954; Metzger und Goodman, 1976; Burns und Calnan, 1978; Cribier et al., 2006) und bei Kindern ist die Chondrodermatitis äußerst selten (Sasaki et al., 1999; Rogers et al., 2003). Im vorliegenden Patientengut von 39 Patienten waren 95% der Patienten über 50 Jahre alt. Zwei Patienten (5%), ein weiblicher und ein männlicher, waren unter 50 Jahre alt. Das in anderen Studien aufgezeigte bis um 10 Jahre höhere Erkrankungsalter von Frauen (Rickli und Hardmeier, 1988) trifft im vorliegenden Patientengut nicht zu.

Laut Literatur sind die betroffenen Patienten meist männlich und die Krankheit kommt bei Frauen seltener vor (Barker et al., 1960; Metzger und Goodman, 1976; Burns und

Calnan, 1978; Goette, 1980a,b; Tatnall, 1984; Dean und Bernhard, 1988; Cribier et al., 2006). Goette schreibt in seinen Veröffentlichungen von 1980, dass fast exklusiv Männer erkranken würden. Er fand in seinem Patientengut (n=17) 82% männliche Patienten. Ein ebenfalls über 80% betragender Anteil männlicher Patienten fanden Rickli und Hardmeier (1988), die an einem umfangreicheren Patientengut (n=133) Untersuchungen vornahmen. Metzger und Goodman veröffentlichen 1976 Daten von 50 CNCH Patienten, die zu 70% männlich und zu 30 % weiblich waren.

In den hier vorliegenden Daten ist der Anteil der weiblichen Patienten bei 64% und somit deutlich höher als der bei 36% liegende Anteil der männlichen Patienten. Aufgrund der zur relativ geringen Patientenzahl in dieser Studie kann keine allgemeingültige Aussage zum bevorzugten Auftreten der CNCH beim einen oder anderen Geschlecht aufgrund der vorliegenden Ergebnisse gemacht werden.

5.2.2 Lokalisation der Chondrodermatitis nodularis chronica heliis

In vielen Arbeiten zur CNCH und in einigen gängigen Lehrbüchern der Dermatologie wird beschrieben, dass das rechte Ohr häufiger betroffen ist als das linke (Newcomer et al., 1953; Elste, 1965; Burns und Calnan, 1978; Rickli und Hartmeier, 1988). Andere Autoren kamen nicht zu diesem Ergebnis. Hurwitz untersuchte 1987 84 CNCH Präparate von 82 Patienten, von denen 42 (50%) vom rechten und 40 (48%) vom linken Ohr stammten und über zwei Läsionen keine Aussage gemacht werden konnte. Zu einem ganz ähnlichen Verhältnis kommen Metzger und Goodman in ihrer Veröffentlichung von 1976. In ihrem Patientengut stammten die Läsionen von insgesamt 44 Patienten jeweils zu 50% vom linken und vom rechten Ohr. Bard veröffentlichte 1981 eine Untersuchung, in der der überwiegende Teil der CNCH Läsionen vom linken Ohr stammte. In seiner Untersuchung von 24 CNCH Läsionen von 24 Patienten stammten 33% vom rechten und 67% vom linken Ohr.

Im vorliegenden Patientengut traten 56% der 50 CNCH Läsionen rechtsseitig und 44% linksseitig auf. Auf die Geschlechter bezogen betragen diese Werte für die weiblichen Patienten 68 % für rechtsseitige und 32% für linksseitige CNCH Läsionen, für die männlichen Patienten 44% für rechtsseitig und 56% linksseitig aufgetretene Läsionen.

Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse verschiedener Studien, ist zu überdenken, ob die Aussage, die CNCH würde hauptsächlich rechtsseitig auftreten, bestehen bleiben sollte.

5.2.3 Mehrfacherkrankung

In der durchgesehenen Literatur gibt es in größeren Arbeiten einige quantitative Angaben zu Mehrfacherkrankungen. In der Arbeit von Shuman und Helwig von 1954 über 100 Patienten werden 10% Mehrfacherkrankung an CNCH beschrieben. In der Arbeit von Hurwitz von 1987 über 82 Patienten lag dieser Anteil bei 2,4%.

Tatnall (1984) sah in einer prägnanten anatomischen Ausprägung der Ohrmuschel eine Prädisposition für die CNCH und beschrieb bilaterales Auftreten von CNCH bei Patienten mit prominenter Antihelix.

In den vorliegenden Patientendaten hatten 23% der 39 Patienten mehr als eine CNCH Läsion. Von diesen traten drei bilateral auf. Es wurde nicht untersucht, ob die Läsionen gleichzeitig oder zeitlich nacheinander aufgetreten waren und ob es sich bei nacheinander auftretenden Läsionen um Rezidive oder Neuerkrankungen handelte. Die untersuchten 50 CNCH Präparate stammten ausschließlich von der Ohrhelix der behandelten Patienten, sodass hier mit der Aussage von Tatnall kein direkter Vergleich möglich ist.

5.3 Vergleich klinischer Angaben zur Chondrodermatitis nodularis chronica helcis aus den Fragebögen (n=26) mit der Literatur

5.3.1 Angaben zur Händigkeit der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis Patienten

In der durchgesehenen Literatur wurden keine konkreten Angaben zur Händigkeit von CNCH Patienten gefunden. Im vorliegenden Patientengut konnte die Händigkeit nur von den Patienten beurteilt werden, die den Fragebogen diesbezüglich beantwortet hatten, d.h. von 26 der 39 CNCH Patienten. Alle gaben an, rechtshändig zu sein. Es lässt sich

hieraus keine Aussage über einen eventuellen positiven Zusammenhang zwischen Händigkeit und dem Auftreten einer CNCH Läsion auf einer bestimmten Seite vermuten.

5.3 2 Angaben zur bevorzugten Schlafseite der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Patienten

In einer Untersuchung von Elste (1965) wurden 77 CNCH Patienten zu ihren Schlafgewohnheiten befragt. Die Daten ergaben, dass 52 von diesen Patienten am rechten Ohr von CNCH betroffen waren. Von diesen gaben 43, d.h. 82,7%, an, auf dem rechten Ohr zu schlafen. Von 25 Patienten, die am linken Ohr von CNCH betroffen waren, gaben 21, d.h. 84%, an, auf dem linken Ohr zu schlafen. In einer Studie von Kromann et al. (1983) betrug diese Korrelation 78%.

Im hier vorliegenden untersuchten Patientengut lagen von 26 CNCH Patienten Angaben zu den Schlafgewohnheiten vor. Von 13 Patienten, die ausschließlich ein oder mehrfach am rechten Ohr von CNCH betroffen waren, gaben zehn (77%) an, auf dem rechten Ohr zu schlafen. Zehn Patienten waren ein oder mehrfach ausschließlich am linken Ohr an CNCH erkrankt. Sechs dieser acht Patienten (75%) gaben an, auf der linken Seite zu schlafen. Drei Patienten hatten bilateral CNCH. Zwei von diesen drei Patienten, gaben an, sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Seite zu schlafen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen Schlafseite und Seite des Auftretens der CNCH vermuten (siehe Tabelle 16).

5.3.3 Angaben zur bevorzugten Telefonierseite der Patienten

Von 13 Patienten, die ausschließlich ein oder mehrfach am rechten Ohr von CNCH betroffen waren, gaben zehn (77%) an, mit dem rechten Ohr zu telefonieren. Zehn Patienten waren ein oder mehrfach ausschließlich am linken Ohr an CNCH erkrankt. Fünf (50%) dieser zehn Patienten gaben an, mit der linken Seite zu telefonieren. Zwei (67%) von drei Patienten, die an bilateraler CNCH litten, gaben an, sowohl mit dem linken, als auch mit dem rechten Ohr zu telefonieren. Die vorliegenden Ergebnisse

lassen einen Zusammenhang zwischen Telefonierseite und Seite des Auftretens der CNCH vermuten (siehe Tabelle 16).

5.3.4 Angaben zur mechanischen Manipulation an der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides

Fünf von 26 Patienten (19%) bejahten die Frage nach Manipulationen an der CNCH-Läsion. In der Literatur konnten keine Angaben zu dieser Fragestellung gefunden werden. Manipulation als alleinige bzw. maßgebliche Ursache bei der Entstehung der CNCH scheint unwahrscheinlich, zumal davon auszugehen ist, dass die Patienten erst nach dem Auftreten einer Läsion an dieser manipulieren. Eine Manipulation kann somit die Ausprägung einer CNCH höchstens verstärken oder im Verlauf für die Entstehung eines Ulkus verantwortlich gemacht werden. Es zeigten 94 % der Präparate histologische Zeichen der mechanischen Irritation, welche ein Hinweis auf die vielfach vermutete Entstehung der CNCH durch exogene Belastungen wie Druck durch das Aufliegen des Ohres auf dem Kopfkissen und Druck durch Telefonhörer, darstellen könnte (siehe Tabelle 19).

5.3.5 Angaben zur Schmerzsymptomatik an der Chondrodermatitis nodularis chronica helioides

Die Mehrzahl der Patienten (85%) gab an, die Läsion sei entweder initial oder im Verlauf sehr schmerzhaft gewesen (siehe Tabelle 17). Die Ergebnisse aus dem vorliegenden Patientengut stimmen mit der in der Literatur beschriebenen Schmerzhaftigkeit der CNCH überein. Schmerzen an der CNCH Läsion sind häufig der Anlass dafür, dass CNCH Patienten einen Arzt aufsuchen. In Goettes Studie von 1980 (n=17) gaben 76% der Patienten Schmerzen an der von CNCH betroffenen Stelle an.

5.4 Histologischer/Morphologischer Vergleich der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Präparate (n=50) mit der Literatur

5.4.1 Vergleich von epidermalen, dermalen, perichondralen und chondralen Veränderungen in den Präparaten mit der Literatur

Über die histologischen Befunde bei der CNCH in HE Färbung herrscht, was die Mehrzahl der Befunde angeht, in der Literatur Einigkeit, und auch im vorliegenden Patientenmaterial haben sich diese bestätigt. Zusätzlich wurde erstmals die Melanozytenzahl in CNCH Präparaten beurteilt. 96% der Präparate wiesen eine Vermehrung der Melanozyten auf, welche, wie die bei der CNCH häufig zu sehende solare Elastose, durch akkumulierte UV-Strahlung an den betroffenen Stellen zu erklären ist (siehe Tabelle 8).

In der vorliegenden Arbeit wurden weitere Färbungen vorgenommen. Diese können nur zum Teil mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden, da wenige Daten hierzu vorliegen. In der Van Gieson Färbung wurden die CNCH Präparate dieser Studie auf das Vorkommen von Kollagenfasern untersucht. Bei 36% zeigte sich eine deutliche Kollagenfaservermehrung, die auf Narbenbildung bei chronischen Läsionen sein könnte. In 54% der Präparate zeigte sich eine deutliche Verminderung der Kollagenfasern, was auf eine Destruktion des Gewebes hinweisen und einer Ulkusbildung vorausgehen könnte (siehe Tabelle 8).

In der Elastika Färbung zeigten 96% der Präparaten eine deutliche Verminderung von elastischen Fasern (siehe Tabelle 9). In einer Veröffentlichung von Goette (1980a,b) wird in der Elastika Färbung eine deutlich zu sehende Verminderung der elastischen Fasern beschrieben.

Die Verminderung der elastischen Fasern kann im Zusammenhang mit einer altersbedingten Veränderung des Bindegewebes und mit aktinischen Schäden gesehen werden und mit dem Befund der solaren Elastose bei 98% der Präparate in der HE Färbung vergleichbar sein. In der Literatur gehen Newcomer et al. (1953), Goette (1980) und Ackermann (2001) von der aktinischen Schädigung am Ohr als eine maßgebliche

Ursache für die Entstehung der CNCH aus, was auch mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie übereinstimmen könnte.

In der Giemsa-Färbung wurden die 50 CNCH Präparate auf das Vorkommen von Mastzellen untersucht. Bei 24% der Präparate wurden Mastzellen nachgewiesen (siehe Tabelle 9). Mastzellen sagen etwas über das Stadium einer Entzündung aus und kommen vermehrt bei mit Juckreiz verbundenen, akuten Prozessen vor. 62% der Präparate wiesen in der HE-Färbung Zeichen der akuten Entzündung auf (siehe Tabelle 8). Für die Präparate derjenigen Patienten, die einen Fragebogen beantwortet hatten, konnte das Vorkommen von Mastzellen mit der Angabe zur mechanischen Manipulation verglichen werden. Mastzellen können das von ihnen gespeicherte Histamin ausschütten und zu Juckreiz führen, welcher die Patienten zur Manipulation an der CNCH Läsion verleiten kann. In keinem der Präparate der neun Patienten (35%), die angaben, an der CNCH Läsion zu manipulieren, ließen sich jedoch vermehrt Mastzellen nachweisen. Wahrscheinlicher ist, dass nicht Mastzellen den Reiz zur Manipulation auslösen, sondern das Vorhandensein einer Kruste auf zuvor ulzerierten CNCH Läsionen.

In der PAS-Färbung fand sich nur ein Präparat mit PAS positivem Material (siehe Tabelle 9). Dies lässt keinen Zusammenhang zwischen CNCH und Pilzkrankungen der Haut vermuten.

In der Eisen-Färbung zeigten sich 4% der Präparate Eisenablagerungen (siehe Tabelle 9).

Diesem Ergebnis wird keine oder nur geringfügige Bedeutung zugeschrieben. In der Astra Färbung wurden die CNCH Präparate auf das Vorkommen Muzinablagerungen untersucht, welches häufig bei Entzündungsprozessen zu finden ist und den entzündlichen Charakter der CNCH bestätigt. Bei 74% von 50 Präparaten konnten Muzinablagerungen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9). Hierzu finden sich in der durchgesehenen Literatur keine Angaben.

5.4.2 Vergleich der immunhistochemischen Untersuchungen mit konventionellen Färbungen und der Klinik der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis

In der vorliegenden Studie bestätigen immunhistochemische Untersuchungsmethoden einige aus konventionellen Färbemethoden bekannte Ergebnisse, wie das Vorliegen eines oftmals chronischen Entzündungsprozesses bei der CNCH. Chronische Entzündungsinfiltrate bestehen unter anderem aus Lymphozyten. In der immunhistochemischen Färbung mit CD3 wurde in 72% der Präparate eine hohe Anzahl reaktiver T-Zellen nachgewiesen werden. Die Anzahl von nachgewiesenen B-Lymphozyten in der CD20cy (L26) Färbung war mit 28% gering. In der CD68 Färbung wurden in den CNCH Präparaten zahlreiche Makrophagen und Monozyten nachgewiesen und in der S100 Färbung Nervenfasern, Langerhanszellen und Melanozyten. Die Vermehrung der Melanozyten kann durch die solare Schädigung der Haut an den betroffenen Arealen erklärt werden (siehe Tabelle 10 sowie Tabelle 11).

Der Nachweis von vermehrt vorhandenen Nervenfasern bei 42% der gesamten CNCH Präparate in der S100 Färbung könnte eine Erklärung des Schmerzes bei der Erkrankung darstellen (siehe Tabelle 11). Bei der Durchsicht derjenigen CNCH Präparate, die von Patienten stammten, die im Fragebogen sowohl initialen Schmerz an der Läsion und Schmerzen im Verlauf der Erkrankung angegeben hatten, konnten in 47% der Präparate vermehrt Nervenfasern nachgewiesen werden (siehe Tabelle 20).

Cribier et al. (2006) untersuchten 37 CNCH Präparate mit dem immunhistochemischen Marker S100 und fanden in 18 von 37 CNCH Fällen (48 %) eine stark erhöhte Anzahl von Nervenfasern. In derselben Studie wurden zusätzlich Vergleichsfärbungen mit S100 an anderen Tumoren der Ohrhelix vorgenommen, wobei keine Nervenfaservermehrung beobachtet werden konnte.

5.4.3 Klinischer, histopathologischer und immunhistochemischer Vergleich der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis mit der Prurigo nodularis

In der Literatur wird die CNCH vereinzelt auch als eine Variante der Prurigo nodularis diskutiert und die Diagnose der CNCH als eigene Entität in Frage gestellt (Ackermann,

2000). Histologisch sind durchaus viele Ähnlichkeiten zwischen den beiden Krankheitsbildern nachweisbar, pathogenetisch und klinisch gibt es jedoch einige Unterschiede.

Prurigoknoten treten an Körperstellen auf, die dem Patienten für wiederholte Manipulationen zugänglich sind und entstehen durch kontinuierlich ausgeübten mechanischen Reiz an der betroffenen Stelle. Die Patienten beschreiben in der Regel einen starken lokalen Juckreiz, der spontan nachlässt, sobald die Haut aufgekratzt ist und die exkorierte Stelle zu bluten beginnt. Nach erfolgter Krustenbildung kehrt der Juckreiz zurück, und der Patient verspürt erneut den Drang zur Manipulation an der nun verdickten Hautstelle, wodurch sich ein schwer zu unterbrechender Kreislauf bildet. Wird die Möglichkeit zur mechanischen Manipulation unterbunden, verschwindet ein Prurigoknoten im Laufe einiger Wochen.

Die CNCH Patienten beschreiben die Läsionen an der Ohrhelix meist als sehr schmerzhaft, weniger als juckend. Ein kontinuierlicher mechanischer Reiz an den später von CNCH betroffenen Stellen am Ohr könnte, wie in der Einleitung beschrieben, bei diesen Patienten durch das Schlafen auf dem betroffenen Ohr gegeben sein. Der Grad der Ausprägung der CNCH wird durch die Angewohnheit vieler Patienten, die Krusten auf einer solchen Läsion am Ohr durch Manipulation zu entfernen, verstärkt. Der Drang zur Manipulation wird von CNCH Patienten jedoch eher durch ein entstehendes Fremdkörpergefühl aufgrund der Krusten an der Ohrhelix beschrieben als durch Juckreiz. Es konnte diesbezüglich in der Giemsa-Färbung wie in der HE-Färbung bei keinem der Präparate von Patienten, die an der CNCH Läsion manipuliert hatten (35%), vermehrt Mastzellen nachgewiesen werden. Es konnten jedoch in der S100 Färbung in vielen CNCH Präparaten (42%) vermehrt Nervenfasern nachgewiesen werden. Interessanterweise sind auch bei der Prurigo nodularis in der S100 Färbung vermehrt Nervenfasern beobachtet worden (Harris et al., 1992; Ackermann 2005b,c). Da Schmerz und Juckreiz über dieselben Nervenfasern weitergeleitet werden, kann das vermehrte Vorkommen von Nervenfasern bei der CNCH und der Prurigo nodularis sowohl die starke Schmerzhaftigkeit der CNCH als auch den starken Juckreiz der Prurigo nodularis erklären. Das Manipulieren an CNCH Läsionen wird nicht, wie bei Prurigoknoten, durch einen nicht unterdrückbaren Juckreiz ausgelöst, sondern es tritt erst im Verlauf der CNCH Erkrankung der Drang zum Manipulieren an einer entstandenen Kruste auf.

6. Zusammenfassung

Die Chondrodermatitis nodularis helices wurde erstmals 1915 durch Winkler beschrieben und ist seither von zahlreichen Autoren erneut untersucht und beschrieben worden. Es handelt sich dabei um eine schmerzhafte Läsion am Ohr, zumeist in Form eines Knötchens an der Ohrhelix, das ein Ulkus aufweisen oder von einer Kruste belegt sein kann. Zur Pathogenese der CNCH gibt es verschiedene Vermutungen, gänzlich geklärt ist diese jedoch bisher nicht. Es überwiegt die Überzeugung, die CNCH sei hauptsächlich durch exogene Faktoren, d.h. durch Druck, diverse mechanische Reize und aktinische Schädigung an der Ohrhelix verursacht; aber auch endogene Ursachen, wie z.B. eine embryologisch bedingte geringere Blutversorgung an der betroffenen Stelle werden diskutiert.

Der schmerzhafte Charakter des Knötchens ist oftmals die Ursache für das Aufsuchen des Arztes durch den Patienten. Als Behandlung wird in der Literatur in den meisten Fällen eine Exzision, die auch die betroffenen Knorpelanteile mit einschließt, empfohlen. Es wird aber auch von Spontanremissionen und Verschwinden der Läsionen durch Polsterung der betroffenen Stelle beschrieben.

Histopathologisch wird die CNCH durch das Auftreten charakteristischer Merkmale beschrieben, die zu einem großen Teil eine chronische mechanische und solare Beanspruchung der Hautstrukturen zeigen. In den Läsionen sind verschiedene Anzeichen von sowohl akuter als auch chronischer Inflammation zu finden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 50 CNCH Präparate von 39 Patienten histologisch aufgearbeitet und sowohl konventionellen Färbemethoden als auch immunhistochemischen Färbemethoden unterzogen und anschließend beurteilt.

Die Zusammensetzung des Patientengutes war von der Altersstruktur mit einem mittleren Alter von über 80% über 50 Jahre alten Patienten ganz wie in den meisten anderen Studien beschrieben. Die Geschlechtszusammensetzung hingegen wich mit einem Anteil weiblicher Patienten von 68% deutlich von den bisherigen Studiendaten ab, in denen der Anteil männlicher Patienten überwiegt. In den konventionellen Färbungen konnten bekannte histopathologische Merkmale der CNCH bestätigt werden, und erstmals wurden die Präparate auf das Vorkommen von Mastzellen untersucht. In den immunhistochemischen Färbungen konnten keine Neuerungen bezüglich der

Pathogenese der CNCH nachgewiesen werden, es ließen sich jedoch einige interessante Beobachtungen über die Zusammensetzung der Entzündungsinfiltrate machen. Zahlreiche T-Lymphozyten, eine geringe Anzahl von B-Lymphozyten und eine hohe Anzahl von Makrophagen und Monozyten konnten nachgewiesen werden. Es gelang außerdem der Nachweis von Langerhanszellen und Melanozyten und eines vermehrten Vorkommens von Nervenfasern in den CNCH Präparaten (siehe Tab.11).

An die Patienten wurde ein klinischer Fragebogen verschickt, und mit den Angaben aus diesem wurden klinisch-morphologische Vergleiche unternommen. Auch wenn aufgrund des relativ kleinen Patientengutes in der vorliegenden Arbeit aus deren Ergebnissen keine allgemeingültigen Aussagen abgeleitet werden können, so wurden doch interessante Beobachtungen gemacht. Es zeigte sich, dass der überwiegende Anteil, d.h. 84% der Patienten, die am rechten Ohr betroffen waren, auf der rechten Seite schliefen und auch der überwiegende Anteil (77%) mit dem rechten Ohr telefonierte. Für die am linken Ohr betroffenen Patienten waren diese Anteile bei jeweils 50% (siehe Tab.9). Dieser vermutete Zusammenhang ist auch in anderen Studien, die zusätzlich zur Untersuchung von Präparaten Patientenbefragungen diesbezüglich durchführten, nachzulesen. Es zeigten 94 % der Präparate histologische Zeichen der mechanischen Irritation, welche einen Hinweis auf die vielfach vermutete Entstehung der CNCH durch exogene Belastungen wie Druck, zum einen durch das Aufliegen des Ohres auf dem Kopfkissen und zum anderen durch Telefonhörer, geben könnten.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen mechanischer Manipulation an der Läsion und dem Auftreten von Ulkus oder Kruste vermuten (siehe Tab.18). Es ließ sich auch kein Zusammenhang zwischen der Frage nach mechanischer Manipulation durch die Patienten und dem Auftreten histologischer Kriterien der mechanischen Irritation feststellen. Dies lässt vermuten, dass sich diese histologischen Kriterien von einer chronischen exogenen Belastung der betroffenen Stelle herleiten und nicht von der Manipulation durch die Patienten, wie dies bei der Prurigo nodularis der Fall ist. Histologisch gesehen lässt sich jedoch nicht unterscheiden, ob Zeichen der mechanischen Irritation von Eigenmanipulation oder anderen exogenen Faktoren, wie z.B. Druckbelastung, stammen, so dass Unterscheidungen bezüglich dieser Fragestellung nur anhand der Patientangaben vorzunehmen waren.

Es konnte in über einem Drittel der Präparate von Patienten, die klinisch Schmerzen angaben, immunhistochemisch ein deutlich vermehrter Anteil von Nervenfasern nachgewiesen werden (siehe Tab. 20). Eine Vermehrung von Nervenfasern konnte interessanterweise auch bei der Prurigo nodularis festgestellt werden. Juckreiz und Schmerz werden über dieselbe Art von Nervenfasern weitergeleitet, sodass sowohl der Schmerz bei der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis als auch der ausgeprägte Juckreiz bei der Prurigo nodularis durch Nervenfaservermehrung erklärt werden kann (Ackermann, 2005b,c).

Das histologische und immunhistochemische Bild der Chondrodermatitis nodularis chronica helcis und der Prurigo nodularis ist auffällig ähnlich und bei beiden Krankheitsbildern liegt eine exogen mechanische Ursache vor, wenn auch etwas unterschiedlicher Art.

7. Anhang

Anhang A: Klinischer Fragebogen

Fragen	Antwortmöglichkeiten			
	1	2	3 oder mehr	keine Angabe
1) Wie viele Ohrknötchen hatten Sie insgesamt?				
2) Wie viele dieser Knötchen wurden operativ entfernt?				
	rechts	links	beidseits	keine Angabe
3) Waren die Knötchen am rechten oder am linken Ohr?				
4) Auf welcher Seite schlafen Sie vorzugsweise?				
5) Mit welchem Ohr telefonieren Sie vorzugsweise?				
6) Sind Sie Rechts- oder Linkshänder/in?				
	ja	nein	weiß ich nicht	keine Angabe
7) Ist Ihnen das Knötchen zuerst durch Schmerzen aufgefallen?				
8) Hatten Sie starke Schmerzen?				
9) Sind die Schmerzen nach der Operation abgeklungen?				
10) Gibt es in ihrer Familie jemanden, der auch betroffen ist?				
11) Haben Sie oft an dem Knötchen gekratzt oder gedrückt?				
12) Haben Sie andere Erkrankungen an der Haut?				
13) Haben sie Asthma?				
14) Haben Sie Heuschnupfen?				
15) Haben Sie Neurodermitis?				
16) Leiden Sie an einer Schmuck (Nickel)-Allergie?				
17) Hatten Sie jemals Erfrierungen an den Ohren?				
18) Hatten Sie häufig Sonnenbrände an den Ohren?				
	Typ 1: sehr helle Haut, die nie bräunt; immer Sonnenbrände	Typ 2: helle Haut, die schwer bräunt; häufige Sonnenbrände	Typ 3: gut bräunende Haut; selten Sonnenbrände	Typ 4: sehr gut bräunende Haut; nie Sonnenbrände
19) Welchen Hauttyp haben Sie?				

Anhang B: Patientenkollektiv (n=50 Präparate)

Pat. Nr	Geschlecht	Alter	Betr.Seite	Präparat Nr	Eingangsnr.
1	W	71	R	1	1099-11-98
2	W	76	L	2	199-1-99
3	M	59	L	3	447-2-99
4	M	70	R	4	370-3-99
5	M	60	R	5	18-5-99
6	W	86	L	6	493-5-99
7	M	66	L	7	651-5-99
8	M	70	L	8	1022-9-99
9	W	58	R L	9 10	727-10-99 929-12-99
10	W	80	R	11	118-3-00
11	W	59	R R	12, 15	451-3-00 3506-00
12	W	72	L	13	671-00
13	W	75	?	14	2845-00
14	W	59	L R	16 20	327-01 3902-01
15	M	60	L L	17 26	1390-01 7266-01
16	M	74	R	18	2134-01
17	W	67	L	19	2859-01
18	M	73	R	21	4765-01
19	W	62	R	22	5164-01
20	M	70	L	23	5286-01
21	W	58	R L L	24 39 45	6215-01 7056-02 6797-03
22	W	76	R R	25 31	7265-01 12422-01
23	W	70	R R R	27 33 37	9203-01 12653-01 2687-02
24	W	59	R	28	9524-01
25	W	59	R	29	9959-01
26	M	58	R	30	10483-01
27	W	55	?	32	12583-01
28	W	41	L	34	237-02
29	W	65	R	35	517-02
30	M	45	R	36	747-02
31	M	64	L	38	4580-02
32	W	62	R	40	13509-02
33	W	77	R	41	14879-02
34	W	57	L L	42 44	15301-02 7330-03
35	M	65	L L	43 49	1408-03 1068-04
36	W	84	L	46	6798-03
37	W	91	R	47	11270-03
38	W	56	R	48	11404-03
39	M	97	R	50	1637-04

Anhang C: Patientenkollektiv aus Fragebogen (n=26)

Pat.Nr	Geschlecht	Alter	Betr.Seite	Präparat Nr	Eingangsnr
1	W	71	R	1	1099-11-98
2	W	76	L	2	199-1-99
3	M	59	L	3	447-2-99
4	M	70	R	4	370-3-99
5	M	60	R	5	18-5-99
7	M	66	L	7	651-5-99
8	M	70	L	8	1022-9-99
9	W	58	R	9	727-10-99
			L	10	929-12-99
14	W	59	L	16	327-01
			R	20	3902-01
15	M	60	L	17	1390-01
			L	26	7266-01
16	M	74	R	18	2134-01
18	M	73	R	21	4765-01
21	W	58	R	24	6215-01
			L	39	7056-02
			L	45	6797-03
24	W	59	R	28	9524-01
25	W	59	R	29	9959-01
26	M	58	R	30	10483-01
28	W	41	L	34	237-02
29	W	65	R	35	517-02
31	M	64	L	38	4580-02
33	W	77	R	41	14879-02
34	W	57	L	42	15301-02
			L	44	7330-03
35	M	65	L	43	1408-03
			L	49	1068-04
36	W	84	L	46	6798-03
37	W	91	R	47	11270-03
38	W	56	R	48	11404-03
39	M	97	R	50	1637-04

Patienten gesamt: 26, Präparate gesamt: 33

8. Literaturverzeichnis

1. Ackermann AB, Mones JM. Chondrodermatitis nodularis helicis. In: Ackermann's Resolving Quandries in Dermatology, Pathology and Dermatopathology, second volume. New York: Ardor Scribendi, 2001: 74-76
2. Ackermann AB, Atopic Dermatitis and its Analogues. In: Ackermann AB, Kerl H, Sanchez J, eds.. A clinical atlas of 101 common skin diseases. New York: Ardor Scribendi, 2000: 76-77
3. Ackermann AB. Embryologic, Histologic and anatomic aspects. In: Ackermann AB, Böer A, Bennin B, Gottlieb GJ, eds.. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases, third edition. New York: Ardor Scribendi, 2005: 1-89
4. Ackermann AB. Definition of terms. In: Ackermann AB, Böer A, Bennin B, Gottlieb GJ, eds.. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases, third edition. New York: Ardor Scribendi, 2005: 129-170
5. Ackermann AB. Basic patterns an analysis of them. In: Ackermann AB, Böer A, Bennin B, Gottlieb GJ, eds. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases, third edition. New York: Ardor Scribendi, 2005: 181-374
6. Bard JW. Chondrodermatitis nodularis chronica helicis. *Dermatologica* 1981; 163: 376-384
7. Bardach H. Dermatosen mit transepithelialer Perforation. *Archives for Dermatological Research* 1976; 257: 213-226
8. Bardach H. Granuloma annulare with transfollicular perforation. *J Cut Pathol* 1977; 4: 99-104
9. Barker LP, Young AW, Sachs W. Chondrodermatitis of the ear; a differential study of nodules of the helix and antihelix. *AMA Arch Derm* 1960; 81: 15-25
10. Batres E, Wolf JE, Rudolph AH et al.. Transepithelial elimination of cutaneous chromomycosis. *Archs Derm* 1978; 114: 1231-1232
11. Biber JJ. Chondrodermatitis helicis. *J Laryng and Otol* 1955; 69: 551-558
12. Bogenrieder T, Allert MH, Landthaler M, Stolz W. Multiple, bilateral and painful ear nodules of the anthelices: A variant of chondrodermatitis nodularis? *Eur J Dermatol* 2002; 12: 482-484

13. Bottomley WW, Goodfield MD. Chondrodermatitis nodularis helices occurring with systemic sclerosis- an unreported association? *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 219-220
14. Burns DA, Calnan CD. Chondrodermatitis nodularis anthelices. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3: 207-208
15. Calnan J, Rossatti B. Chondrodermatitis nodularis chronica helices or glomus tumor of the helix? A report on twentyone cases. *Br J Plas Surg* 1959; 12: 55-68
16. Camacho F, Ramos ML, Munoz MA, Moreno JC, Mazuecos J. Conjugal chondrodermatitis nodularis helices. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 335
17. Cannon CR. Bilateral Chondrodermatitis helices: case presentation and literature review. *Am J Otol* 1985; 6: 164-166
18. Carol WLL, van Haren HB. Über Clavus helices bzw. Chondrodermatitis nodularis chronica helices. *Dermatologica Basel* 1941; 83: 353-374
19. Ceilley RI, Lillis JP. Surgical treatment of Chondrodermatitis nodularis chronica helices. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5: 384-386
20. Chadburn A, Knowles DM. Paraffin-resistant antigens detectable by antibodies L26 and polyclonal CD3 predict the B-or T-cell lineage of 95% of diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 284-291
21. Chadwick JM, Downham TF. Auricular calcification. *Int J Dermatol* 1978; 17: 799-801
22. Coldiron BM. The surgical management of Chondrodermatitis nodularis chronica helices. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 902-904
23. Cox NH. Posterior auricular chondrodermatitis nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 324-327
24. Cribier B, Scrivener Y, Peltre B. Neural hyperplasia in chondrodermatitis nodularis helices. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 844-848
25. de Ru JA, Lohuis PJ, Saleh HA, Vuyk HD. Treatment of chondrodermatitis nodularis with removal of the underlying cartilage alone: retrospective analysis of experience in 37 lesions. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 677-681
26. Dean E, Bernhard JD. Bilateral chondrodermatitis nodularis antihelices. An unusual complication of cardiac pacemaker insertion. *Int J Dermatol* 1988; 27: 122

27. Delacretaz J, Gattlen JM. Transepidermal elimination of traumatic altered collagen. *Dermatologica* 1976; 152: 65-71
28. Della Loggia DF. I noduli dolorosi del orecchio. *Zbl Haut- und Geschlechtskrankheiten* 1958/59; 102: 125
29. Dubreuilh W, de Gurbert P. Nodules douloureux de l'oreille. *Ann de Derm* 1928; 9: 229-236
30. Dubreuilh W. Le nodule douloureux de l'oreille. *Ann de Derm* 1936; 7: 225-228
31. Dupont A. Apropos du nodule douloureux de l'oreille. *Arch belges Dermat* 1949; 4: 305-306
32. Ebenius B. Chondrodermatitis nodularis chronica auriculae. *Acta radiol Stockh* 1941; 22: 562-572
33. Elgart ML. Cellphone Chondrodermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1568
34. Elste G. Zur Pathogenese der Chondrodermatitis nodularis chronica. *Derm Wschr* 1965; 151: 377-384
35. Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Dürkop H, Flenghi L, Stirpe F. CD30 (Ki-1) molecule: a cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* 1995; 85: 1-14
36. Firbas W. Makroskopische und mikroskopische Anatomie des statoakustischen Organs. Hörleitung. In: Drenckhahn D, Zencker W, Hrsg.. *Benninghoff Anatomie*, Band 2, 15. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1994: 754-783
37. Foerster OH. A painfull nodular growth of the ear. *J Cutan Dis* 1918; 36: 154
38. Foerster OH. Painfull nodular growth of the ear. *Arch Derm Syph* 1925; 11: 149-165
39. Fourman P, Fourman J. Hereditary deafness in family with ear pits (fistula auris congenita). *Br Med J* 1955; 2: 1354-1356
40. Fox SB, Leek RD, Smith K, Hollyer J, Greenall M, Harris AL. Tumor angiogenesis in node-negative breast carcinomas- relationship with epidermal growth factor receptor, estrogen receptor, and survival. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 106-116

41. Friederich HC, Seib H. Ergebnisse der Keilexcision aus der Ohrmuschel mit Knorpelentnahme bei der Behandlung der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis. *Asth Med* 1969; 18: 141-148
42. Garbe C, Cerroni L, Kerl H. Melanozytäre Nävi und malignes Melanom. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH, Hrsg.. *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003: 593-649
43. Garcia e Silva L, Martins O, Picoto Ada S, Verde SF, Olivera Ada S. Bone formation in chondrodermatitis nodularis chronica helicis. *J Dermatol Surg Oncol* 1980; 6: 582-585
44. Goette DK. Chondrodermatitis nodularis chronica helicis: a perforating necrobiotic granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 148-154
45. Goette DK. Chondrodermatitis nodularis chronica helicis: A transepithelial elimination disorder. *Dermatologica* 1980; 161: 101-111
46. Greenbaum SS. The treatment of chondrodermatitis nodularis chronica helicis with injectable collagen. *Int J Dermatol* 1991; 30: 291-294
47. Gualandri V. Ricerche genetiche sulla fistula auris congenita. *Acta Genet Med Gemellol* 1969; 18: 51-68
48. Haber H. Bericht über einige ungewöhnliche histologische Beobachtungen. *Hautarzt* 1960; 11: 122-127
49. Halter K. Zur Pathogenese der Chondrodermatitis nodularis chronica helicis Winkler. *Derm Z* 1936; 73: 270-284
50. Harris B, Harris K, Penneys NS. Demonstration by S-100 protein staining of increased numbers of nerves in the papillary dermis of patients with prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 56-58
51. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392
52. Horak ER, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-1124

53. Hudson-Peacock MJ, Cox NH, Lawrence CM. The long-term results of cartilage removal alone for the treatment of chondrodermatitis nodularis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 703-705
54. Hurwitz RM. Painful papule of the ear: a follicular disorder. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 270-274
55. Hurwitz RM. Pseudocarcinomatous or infundibular hyperplasia. *Am J Derm* 1989; 11: 189-191
56. Jones M, Cordell JL, Beyers, Tse AGD, Mason DY. Detection of T and B cells in many animal species using cross-reactive antipeptide antibodies. *J Immunol* 1993; 150: 5429-5435
57. Kennedy CTC. The external ear. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds.. In: *Rook, Wilkonson, Ebling, Textbook of Dermatology*, volume 4, sixth edition. Oxford: Blackwell Science, 1998: 3013-3045
58. Kromann N, Hoyer H, Reymann F. Chondrodermatitis nodularis chronica heliis treated with curretage and electrocauterization. Follow-up of a 15-year material. *Acta Dermato-Venerologica* 1983; 63: 85-87
59. Kurtin PJ, Roche PC. Immunoperoxidase staining of non-Hodgkin`s lymphomas for T-cell lineage associated antigens in paraffin sections. Comparison of the performance of four commercially available antibodies. *Am J Surg Pathol* 1993;17: 898-904
60. Kuzu I, Bicknell R, Harris AL, Jones M, Gatter KC, Mason DY. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumors. *J Clin Pathol* 1992; 45: 143-148
61. Lawrence CM. The treatment of Chondrodermatitis nodularis with cartilage removal alone. *Arch Dermatol* 1991; 127: 530-535
62. Leonforte JF. Le nodule douloureux de l'oreille: hyperplasie épidermique avec élimination transépithéliale. *Ann Derm Vénér* 1979; 106: 577-581
63. Margo CM, Frambach GE, Crowson AN. Chondrodermatitis nodularis heliis as a marker of internal syndromes associated with microvascular injury. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 329-333

64. Mason DY, Comans-Bitter WM, Cordell JL, Verhoeven M-AJ, Van Dongen JMM. Antibody L26 recognizes an intracellular epitope on the B-cell-associated CD20 antigen. *Am J Pathol* 1990; 136: 1215-1222
65. Matsuda R, Takahashi T, Nakamura S, Sekido Y, Nishida D, Seto M. Expression of c-kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues. *Am J Pathol* 1993; 142: 339-346
66. McConell EM. The histological appearances of chondrodermatitis chronica helioides. *J Clin Path* 1957; 10: 46-50
67. Mehregan AH. Elastosis perforans serpiginosa: a review of the literature and a report of 11 cases. *Archs Derm* 1968; 97: 381-393
68. Metzger SA, Goodman ML. Chondrodermatitis helioides: a clinical re-evaluation and pathological review. *Laryngoscope* 1976; 86: 1402-1412
69. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics (review). *Pol J Pathol* 2003; 54: 3-24
70. Montagna W, Giacometti L. Histology and cytochemistry of human skin. The external ear. *Arch Dermatol* 1969; 99: 757-767
71. Moore KL. Das Kiemensystem und branchiogene Organe. In: Moore KL, Hrsg. *Grundlagen der medizinischen Embryologie*. Stuttgart: Enke Verlag, 1996: 74-86
72. Newcomer VD, Steffen CG, Sternberg TH, Lichtenstein L. Chondrodermatitis nodularis chronica helioides. *Arch Derm Syph* 1953; 68: 241-255
73. Ohsawa M, Naka N, Tomita Y, Kawamori D, Kanno H, Aozasa K. Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. Evaluation of 98 cases. *Cancer* 1995; 75: 2867-2874
74. Orchard GE. Comparison of immunohistochemical labelling of melanocyte differentiation antibodies melan-A, tyrosinase and HMB 45 with NKIC3 and S100 protein in the evaluation of benign naevi and malignant melanoma. *Histochem J* 2000; 32: 475-481.
75. Pandaya AG, Kettler AH, Hoffmann TJ, Bruce S. Chondrodermatitis helioides arising after radiation therapy. *Arch Dermatol* 1988; 124: 185-186
76. Parra CA. Transepithelial elimination in necrobiosis lipoidica. *Br J Derm* 1977; 96: 83-86

77. Parums DV, Cordell JL, Micklem K, Heryet AR, Gatter KC, Mason DY. JC70. A monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* 1990; 43: 572-577
78. Pileri S, Bocchia M, Baroni CD, Martelli M, Falini B, Sabbatini E. Anaplastic large cell lymphoma (CD30+/Ki-1+): results of a prospective clinico-pathological study of 69 cases. *Br J Haematol* 1994; 86: 513-523
79. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JKC. Tumors of histiocytes and accessory dendritic cells: an international lymphoma study group based on 61 cases. *Histopathology* 2002; 41: 1-29
80. Pippione M, Depaoli MA, Sartois S. Contributo allo studio istologica della codrodermatite dell'elice. *G Ital Dermatol. Minerva Dermatol.* 109: 580-587
81. Rickli H, Hardmeier T. Winkler's Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis. *Pathologe* 1988; 9:25-29
82. Rogers NE, Farris PK, Wang AR. Juvenile Chondrodermatitis nodularis heliciis: A case Report and Literature Review. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 488-490
83. Roxburgh AC, Chondrodermatitis chronica nodularis heliciis. *Br J Derm Syph* 1927; 39: 112-114
84. Santa Cruz DJ. Chondrodermatitis chronica heliciis: a transepidermal perforating disorder. *J Cutan Pathol* 1980; 7: 70-72
85. Sasaki T, Nishizawa H, Sugita Y. Chondrodermatitis nodularis heliciis in childhood dermatomyositis. *Br J Derm* 1999; 141: 363-365
86. Shuman R, Helwig EB. Chondrodermatitis heliciis, Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis. *Am J Clin Path* 1954; 24: 126-144
87. Sinclair DC, Weddel G, Zander E. The relationship of cutaneous sensibility to neurohistology in the human pinna. *J Anat* 1952; 86: 402-411
88. Sperber GH. Fruehe orofaziale Entwicklung. In: Sperber GH, Hrsg.. *Embryologie des Kopfes*. Berlin, Chicago, London: Quintessenz Verlags-GmbH, 1992: 37-56
89. Stadler R, Hartig C. Epidermale Tumoren. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH, Hrsg.. *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003: 543-585
90. Tatnall FM, Sarkany I. Bilateral chondrodermatitis nodularis antiheliciis. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 322

91. Taylor MB. Chondrodermatitis nodularis chronica helicis. Successful treatment with the carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 862-864
92. Témime P. Le traitement des nodules douloureux de l'oreille par un enzyme dépolimérisant. *Bull Soc Derm Syph* 1960; 776-777
93. Timoney N, Davison PM. Management of chondrodermatitis helicis by protective padding. A series of 12 cases and a review of literature. *Brit J Plast Surg* 2002; 55: 387-389
94. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, Shimamura K, Fukuda T. Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virch Arch* 1994; 135-141
95. Weedon D. Disorders of collagen. In: Weedon D, *Skin Pathology*, second edition. London, Edinburgh, New York: Churchill Livingstone, 2002: 345-380
96. Winkler M. Knötchenförmige Erkrankung am Helix (Chondrodermatitis nodularis chronica helicis). *Arch Derm Syph* 1915; 15: 278-285
97. Zimmermann MC. Chondrodermatitis Nodularis Chronica Helicis. A Nondeforming Surgical Cure for Painful Nodular Growth of the Ear. *Arch Dermatol* 1958; 78: 41-45

9. Danksagungen

Besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Erhard Bierhoff, ehemals Pathologisches Institut der Universität Bonn, jetzt Institut für Dermatopathologie Bonn, Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn, und Herrn PD Dr. med. Thomas Dirschka, Wuppertal, für die Überlassung des Themas der Arbeit, für die gründliche Einarbeitung in das Fach Dermatologie und Dermatopathologie und für die hervorragende Betreuung und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft während der Erstellung dieser Arbeit aussprechen.

Frau Dr. med. Almut Böer, Dermatologikum Hamburg, möchte ich herzlich für die zahlreichen Lehrstunden im Fach Dermatopathologie und für die Bereitstellung der Abbildungen 1 und 12 danken.

Ein großer Dank für ihre Hilfsbereitschaft geht an das Praxisteam und allen an dieser Studie beteiligten Patienten von Herrn PD Dr. med. Thomas Dirschka, Wuppertal, und an die Mitarbeiter des Instituts für Pathologie, Essen Mitte.

Ganz herzlich möchte ich meinem Mann und meinen Eltern für die Unterstützung und Motivation während der Erstellung dieser Arbeit danken.