

Heiko Traupe

Henning Hamm

Pädiatrische Dermatologie

Heiko Traupe
Henning Hamm

Pädiatrische Dermatologie

2. Auflage

Mit 616 farbigen Abbildungen und 104 Tabellen

Prof. Dr. Heiko Traupe

Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Allgemeine Dermatologie und Venerologie
Von-Esmarch-Straße 58, D-48149 Münster

Prof. Dr. Henning Hamm

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg

ISBN-10 3-540-25646-6

ISBN-13 978-3-540-25646-5

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006

Printed in Germany

Warenchutzvermerk: Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Antje Lenzen, Heidelberg

Projektmanagement: Barbara Knüchel, Heidelberg

Copy Editing: Michaela Mallwitz, Mühhausen-Tairnbach

Layout: deblik Berlin

Einbandgestaltung: deblik Berlin

Satz und Reproduktion der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg

Druck- und Bindearbeiten: Stürtz GmbH, Würzburg

Geleitwort zur 2. Auflage

In meinem Geleitwort zur ersten Auflage hatte ich geschrieben, dass dieses Buch zur rechten Zeit erscheine und einen willkommenen Beitrag zur deutschsprachigen Dermatologie und Pädiatrie darstelle. Denn »während es mehrere englischsprachige Kompendien und Lehrbücher über pädiatrische Dermatologie gibt, hat in der deutschsprachigen Literatur bisher eine empfindliche Lücke geklafft. Deshalb können wir Heiko Traupe und Henning Hamm nur dazu beglückwünschen, dass sie den Entschluss gefasst haben, diese Lücke in so ausgezeichnete Weise zu schließen.«

Diese positive Einschätzung wird jetzt dadurch bestätigt, dass der Springer-Verlag schon nach kurzer Zeit eine zweite, vollständig überarbeitete Auflage herausbringt. Mit dem Erscheinen dieser hervorragend ausgestatteten Neufassung, die den aktuellen Entwicklungen auf diesem Gebiet Rechnung trägt, können sich Dermatologen, Pädiater, Allgemeinmediziner und alle anderen Ärzte, die kindliche Hautkrankheiten zu Gesicht bekommen, in einem deutschsprachigen Lehrbuch zu den vielfältigen praktischen Problemen in Diagnose und Therapie kompetenten Rat holen.

Die pädiatrische Dermatologie hat in den vergangenen drei Jahrzehnten weltweit einen erfreulichen Aufschwung genommen und sich zu einer blühenden Spezialdisziplin entwickelt. Hervorgegangen ist sie aus der klinischen Dermatologie, aber ohne eine enge Zusammenarbeit zwischen Dermatologie und Pädiatrie ist sie weder zu denken noch weiterzuentwickeln, wobei beide Disziplinen immer wieder voneinander lernen und profitieren.

Auf europäischer Ebene sind die Kinderdermatologen überaus aktiv. Die Kongresse, welche die European Society for Pediatric Dermatology (ESPD) regelmäßig veranstaltet – zuletzt im Mai 2005 in Budapest –, finden regen Zuspruch bei Dermatologen und Pädiatern. Heute leistet die europäische Kinderdermatologie auch einen bedeutsamen Beitrag zum Gedeihen der International Society for Pediatric Dermatology, die schon im Jahre 1973 in den Vereinigten Staaten aus der Taufe gehoben worden ist. Im Vergleich zu anderen Ländern wie Italien, England, Frankreich oder den Niederlanden gibt es jedoch in Deutschland auf dem Gebiet der Kinderdermatologie immer noch einen gewissen Nachholbedarf. So wäre die Einrichtung entsprechender universitärer Spezialabteilungen dringend erwünscht, damit die Kinderdermatologie in Forschung, Lehre und Krankenversorgung entsprechend ihrer praktischen Bedeutung auch hierzulande weiter wachsen und blühen kann. Hoffentlich wird dieses vorbildliche Werk den Weg zu einer solche Entwicklung ebnen.

Für viele Hautärzte ist die pädiatrische Dermatologie eine faszinierende Facette ihres Faches, zumal in einer Zeit, in der es mit Europa insofern bergab geht, als sich in nahezu allen medizinischen Disziplinen heute die geriatrischen Aspekte in den Vordergrund drängen. Viele Dermatologen und Pädiater betrachten die Kinderdermatologie als eine willkommene Möglichkeit, um miteinander in Kontakt zu treten und zu kooperieren.

Andererseits ist nicht von der Hand zu weisen, dass die pädiatrische Dermatologie heute auch ein Spannungsfeld zwischen beiden Disziplinen darstellt. Unter den Hautärzten gibt es »Falken«, die der Meinung sind, die pädiatrische Dermatologie sei eben nun einmal Dermatologie und gehöre deshalb ausschließlich in die Hände des Hautarztes. Umgekehrt vertreten pädiatrische Fundamentalisten die Auffassung, für alle Kinder und Jugendlichen sei nur der Pädiater zuständig. Glücklicherweise ist aber in beiden Disziplinen die Mehrheit der Überzeugung, dass es vorzuziehen ist, sich in der Mitte zu treffen und voneinander zu lernen.

Für manche Hautärzte mag es paradox klingen, aber je mehr Kinderärzte sich für die pädiatrische Dermatologie interessieren und je intensiver sie beispielsweise das vorliegende Buch studieren, desto besser nicht nur für die hautkranken Kinder, sondern auch für das Fach Dermatologie, das auf diese Weise in die Pädiatrie ausstrahlt und dort kompetente Gesprächspartner schafft.

Beim Konsultieren dieses Standardwerkes kann der Leser sich darauf verlassen, dass die einzelnen Kapitel von erfahrenen Kinderdermatologen geschrieben und jetzt überarbeitet worden sind.

Dabei ist hervorzuheben, dass die Herausgeber kompetente Autoren aus Dermatologie und Pädiatrie hier zu einem gemeinsamen Werk vereinigt haben. Im Interesse aller hautkranken Kinder und Jugendlichen wünsche ich den Herausgebern und dem Verlag, dass dieser zweiten Auflage ein ebenso großer Erfolg zuteil wird wie der ersten.

Marburg, im Sommer 2005

Rudolf Happle

Vorwort zur 2. Auflage

Ein Kind ist ein Buch, aus dem wir lesen und in das wir schreiben sollen.

Peter Rosegger, Die Schriften des Waldschulmeisters

Man kann nicht nur ein Kind mit einem Buch vergleichen wie in dem voran gestellten Zitat, sondern auch ein Buch mit einem Kind. Sechs Jahre nach der ersten ist nun nach langer Schwangerschaft mit der zweiten Auflage unseres Buches zur pädiatrischen Dermatologie ein »Geschwisterchen« zur Welt gekommen. Und wie könnte es anders sein: Die »Eltern« sind dankbar und glücklich.

Beibehalten wurde das Konzept, dieses große Gebiet in Krankheitsgruppen aufzuteilen und jedes Thema von ausgewiesenen Experten bearbeiten zu lassen. Dankenswerterweise haben sich die allermeisten Autoren, die schon an der ersten Auflage mitgewirkt haben, wieder bereit gefunden, die Neuauflage mitzugestalten. Einige wenige Kapitel wurden von neuen Autoren bzw. Autorenteamen bearbeitet: das Kapitel über Hauterkrankungen bei Neugeborenen von Peter Höger und Henning Hamm, das Kapitel über nichtinfektiöse granulomatöse Erkrankungen von Bernhard Zelger und Walter Burgdorf, das Kapitel über erworbene bullöse Dermatosen von Matthias Goebeler und Detlef Zillikens. Das frühere Kapitel über die Therapie kongenitaler melanozytärer Nävi wurde gänzlich ersetzt durch ein thematisch breiter angelegtes Kapitel über die operative Dermatologie im Kindesalter, ebenfalls mit neuen Autoren (Günther Sebastian, Anette Stein und Ingrid Hackert).

Die Kapitel zur systemischen und topischen Therapie im Kindesalter und die Kapitel »vaskuläre Anomalien« und »Gefäßanomalien« wurden zu jeweils längeren Einzelkapiteln zusammengefügt. Dem Eingeweihten wird nicht verborgen bleiben, dass bei letzterem ein Kinderarzt (Hansjörg Cremer) und ein Hautarzt (Heiko Traupe) sich der Mühe unterzogen haben, ein Kapitel gemeinsam zu verfassen. Eine deutliche Erweiterung hat es im Kapitel zu den Vaskulitiden und Vaskulopathien gegeben, wo zu dem bisherigen Autorenteam Cord Sunderkötter und Johannes Roth noch Gisela Bonsmann als Koautorin hinzugestoßen ist. Insbesondere die Pannikulitiden sind in diesem Kapitel komplett neu überarbeitet worden. Auch an weiteren Kapiteln haben neue Autoren mitgewirkt: Susanna K. Fistarol bei dem Kapitel zur Embryologie der Haut, Christina Has bei dem Kapitel zur Epidermolysis bullosa, Maurice van Steensel bei den Palmoplantarkeratosen, Mario Bittar bei den nävoiden Dermatosen, Jochen Utikal, Claus-Detlev Klemke und Alexei Gratchev bei den histiozytären Erkrankungen, noch einmal C.-D. Klemke bei den kutanen Lymphomen und Erich Köstler bei den metabolischen und endokrinen Erkrankungen.

Das gesamte Werk wurde grundlegend überarbeitet und aktualisiert. Im Vergleich zur Erstauflage wird auf den ersten Blick vor allem das modernere Layout mit vielen strukturierenden Textelementen wie Hervorhebung von Textpassagen und Cave-Sätzen unter Beibehaltung der Tabellen und Übersichten auffallen. Diese Elemente sollen der Übersichtlichkeit dienen und den raschen Zugang zu gewünschten Informationen erleichtern, da das Buch von vielen Kollegen als Nachschlagewerk zur kurzen Orientierung genutzt wird. Selbstverständlich lag ein Schwerpunkt der Neuauflage aber auch auf der inhaltlichen Überarbeitung und Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse der letzten Jahre. Die meisten Abbildungen der ersten Auflage wurden übernommen, einige durch bessere ersetzt und einige neue eingefügt. Ein besonderes Anliegen der Herausgeber bestand darin, die Struktur der einzelnen Kapitel noch homogener als in der Erstauflage zu gestalten, ein Ziel, das bei der gegebenen Vielzahl der Autoren keine kleine Herausforderung darstellte. Auch auf das Sachverzeichnis, das bei der Erstauflage Mängel aufwies, wurde diesmal besondere Mühe verwendet.

Bei aller Änderung und Aktualisierung ist das Ziel des Buches unverändert geblieben, nämlich den deutschsprachigen Leser mit allen notwendigen Informationen auszustatten, die er für die kompetente Betreuung eines hautkranken Kindes in der täglichen Praxis benötigt. Sicherlich kann dieses Buch nicht jede spezielle Auskunft vorhalten, die bei einer seltenen Krankheit oder der Durchführung einer speziellen Therapie vonnöten ist. Diese Absicht hat das Buch aber auch nicht, viel mehr will es einen vertieften Überblick über die vielfältigen Hauterkrankungen des Kindesalters geben.

Mit unserem Buch möchten wir eine Brücke schlagen zwischen Dermatologie und Pädiatrie und die freundschaftliche Annäherung dieser beiden Fachgebiete fördern. In Zeiten knapper werdender finanzieller Ressourcen nehmen die Verteilungskämpfe zwischen den verschiedenen klinischen Fachgebieten vor allem im niedergelassenen Bereich zu; Dermatologie und Pädiatrie machen hier keine Ausnahme. Je kränker das hautkranke Kind, umso wichtiger ist jedoch eine vertrauensvolle Kooperation zwischen Dermatologen und Pädiatern im Interesse des Patienten. Wir sind der festen Überzeugung, dass in vielen Fällen nur durch die Zusammenarbeit von Kinderarzt, Hautarzt und Eltern das Bestmögliche für die uns anvertrauten Kinder erreicht werden kann.

Aus Erfahrung wissen wir, dass Veranstaltungen zu Themen der pädiatrischen Dermatologie auf großes Interesse stoßen. Wünschenswert wäre aber auch eine intensiviertere Kooperation von Vertretern der beiden Fachgebiete auf klinisch-wissenschaftlicher Ebene, etwa im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie. Diese Arbeitsgemeinschaft steht sowohl Hautärzten als auch Pädiatern offen, und eine Vielzahl der Autoren dieses Werkes sind ihr verbunden. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern steckt die Institutionalisierung unserer Subspezialität in den deutschsprachigen Ländern leider noch »in den Kinderschuhen«. An deutschen Universitäten gibt es nach wie vor keine selbstständige Abteilung für pädiatrische Dermatologie geschweige denn einen Lehrstuhl. Diese bedauerliche Tatsache wird der Bedeutung und den Besonderheiten von Hautkrankheiten im Kindesalter nicht gerecht.

Zuletzt möchten wir uns herzlich bedanken, vor allem bei allen Autoren und Koautoren des Buches, die ihre hohe Kompetenz in die von ihnen verfassten Kapitel eingebracht haben. Des Weiteren danken wir den an der zweiten Auflage beteiligten »Geburtshelfern« des Springer-Verlags, anfänglich Jörg Engelbrecht, Dr. Fritz Kraemer und Dr. Ulrike Niesel, später Antje Lenzen und Barbara Knüchel, der Lektorin Michaela Mallwitz sowie Reinhold Schöberl und seinem Fotosatz-Team für ihr großes Engagement bei der Realisierung dieses Buchprojekts. Unser besonderer Dank gilt aber auch den Lesern der ersten Auflage für ihr Interesse und die große Resonanz, die wir erfahren haben. Wir hoffen, dass die zweite Auflage auf ähnliches Interesse stößt und dass unsere Kollegen in ihrer täglichen Arbeit von der Neuauflage profitieren.

Würzburg/Münster, im Sommer 2005

Henning Hamm
Heiko Traupe

Inhaltsverzeichnis

1 Embryologie der Haut	1	16 Lyme-Borreliose und andere Spirochätosen . . .	255
P.H. Itin, S.K. Fistarol		H. Hofmann	
2 Hauterkrankungen des Neugeborenen und angeborene Fehlbildungen	9	17 Mykosen	267
P. Höger, H. Hamm		H.-J. Tietz	
3 Epidermolysis bullosa	27	18 Viruskrankheiten	287
C. Has, L. Bruckner-Tuderman		E.-I. Grußendorf-Conen	
4 Ichthyosen, Erythrokeratodermien und verwandte Verhornungsstörungen	41	19 HIV-Infektion	301
H. Traupe		C. Rudin	
5 Palmoplantarkeratosen	59	20 Epizoonosen und Insektenstichreaktionen	317
M.A.M. van Steensel, P.M. Steijlen (Übersetzung: H. Traupe)		M. Agathos	
6 Neurokutane Syndrome	77	21 Exantheme	337
G. Kurlemann		H. Gröbe	
7 Syndrome und weitere Genodermatosen	93	22 Atopisches Ekzem	357
W. Küster		D. Abeck, K. Strom	
8 Nichtmelanozytäre Nävi und nävoide Dermatosen	105	23 Nichtatopische Ekzeme	373
R. Happle, M. Bittar		B. Kunz	
9 Melanozytäre Nävi und maligne Melanome . . .	121	24 Psoriasis	391
C. Garbe		U. Mrowietz	
10 Nichtmelanozytäre Hauttumoren und Tumorsyndrome	145	25 Papulöse und erythrosquamöse Dermatosen . .	403
W.-I. Worret, W. Burgdorf		R. Fölster-Holst	
11 Vaskuläre Anomalien	165	26 Nichtinfektiöse granulomatöse Erkrankungen	419
H. Cremer, H. Traupe		B. Zelger, W. Burgdorf	
12 Histozytäre Erkrankungen im Kindesalter	187	27 Urtikaria, Allergien und Intoleranzreaktionen . .	437
J. Utikal, C.-D. Klemke, A. Gratchev, L.-U. Wölfer, E. Dippel, S. Goerd		B. M. Henz	
13 Kutane Lymphome	205	28 Erythematöse Dermatosen	455
E. Dippel, C.-D. Klemke, S. Goerd		A. Stadelmann, H. Traupe	
14 Mastozytosen	215	29 Vaskulitiden, Vaskulopathien, Pannikulitiden . .	461
R. Linse		C. Sunderkötter, G. Bonsmann, J. Roth	
15 Bakterielle Infektionen	225	30 Autoimmundermatosen	485
W.C. Marsch		H. Albrecht-Nebe	
		31 Sklerodermie und Bindegewebskrankheiten . .	501
		U.-F. Haustein	
		32 Erworbene bullöse Dermatosen	513
		M. Goebeler, D. Zillikens	

33 Metabolische und endokrine Erkrankungen . . .	525
U. Wollina, E. Kauf, J. Seidel, E. Köstler	
34 Lichtdermatosen und Lichtschutz	575
E. Hölzle	
35 Pigmentstörungen	593
U.B. Hofmann	
36 Erkrankungen der Talgdrüsen und Schweißdrüsen	613
T. Jansen, G. Plewig	
37 Erkrankungen der Mundschleimhaut	637
M. Simon	
38 Haarkrankheiten	647
H. Hamm	
39 Nagelkrankheiten	677
E. Haneke	
40 Kindesmisshandlung	699
H.-M. Straßburg	
41 Besonderheiten der topischen und systemischen Therapie im Kindesalter	711
W. Gehring, M. Gloor	
42 Operative Therapie im Kindesalter	727
G. Sebastian, A. Stein, I. Hackert	
43 Laser-Therapie im Kindesalter	743
U. Hohenleutner, M. Landthaler	
Sachverzeichnis	753

Autorenverzeichnis

Abeck, D., Prof. Dr. med.

Dermatologisches Zentrum Harlaching,
Grünwalderstr. 248,
81545 München

Agathos, M., Dr. med.

Städtisches Krankenhaus
München-Schwabing,
Abteilung für Dermatologie
und Allergologie,
Kölner Platz 1, 80804 München

Albrecht-Nebe, H., Prof. Dr. med.

Dermatologische Universitätsklinik
und Poliklinik,
Universitätsklinikum Charité,
Campus Charité Mitte,
Schumannstr. 20–21, 10117 Berlin

Bittar, M., Dr. med.

Department of Dermatology,
National University of Cuyo,
Jujuy 134 Apt 1,
M 5500 DDD – Mendoza, Argentinien

Bonsmann, G., Dr. med.

Universitätsklinikum Münster,
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten,
Allgemeine Dermatologie
und Venerologie,
Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster

Bruckner-Tuderman, L., Prof. Dr. med.

Universitäts-Hautklinik, Hauptstr. 7,
79104 Freiburg

Burgdorf, W., Prof. Dr. med.

Traubinger Str. 45 A, 2327 Tutzing

Cremer, H., Prof. Dr. med.

Dittmarstr. 54, 74074 Heilbronn

Dippel, E., Priv.-Doz. Dr. med.

Dermatologische Klinik,
Klinikum Lippe-Lemgo, Akademisches
Lehrkrankenhaus der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster,
Rintelner Str. 85, 32657 Lemgo

Fistarol, S. K., Dr. med.

Abt. für Dermatologie,
Kantonsspital Aarau, Tellstr.,
CH-5001 Aarau, Schweiz

Fölster-Holst, R., Priv.-Doz. Dr. med.

Universitäts-Hautklinik,
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel

Garbe, C., Prof. Dr. med.

Sektion für Dermatologische Onkologie,
Universitäts-Hautklinik,
Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen

Gehring, W., Prof. Dr. med.

Hautklinik am Städtischen Klinikum
Karlsruhe GmbH,
Moltkestr. 120, 76133 Karlsruhe

Gloor, M., Prof. Dr. med.

Hautklinik am Städtischen Klinikum
Karlsruhe GmbH,
Moltkestr. 120, 76133 Karlsruhe

Goebeler, M., Prof. Dr. med.

Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie,
Klinikum Mannheim gGmbH –
Universitätsklinikum, Fakultät
für Klinische Medizin Mannheim,
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,
68135 Mannheim

Goerdts, S., Prof. Dr. med.

Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie,
Klinikum Mannheim gGmbH –
Universitätsklinikum, Fakultät
für Klinische Medizin Mannheim,
Ruprecht Karls-Universität Heidelberg,
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,
68135 Mannheim

Gratchev, A., Dr. med.

Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie,
Klinikum Mannheim gGmbH –
Universitätsklinikum, Fakultät
für Klinische Medizin Mannheim,
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,
68135 Mannheim

Gröbe, H., Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder und Jugendliche,
Klinikum Nürnberg, 90471 Nürnberg

Grußendorf-Conen, E.-I., Prof. Dr. med.

Hautklinik der Rheinisch-Westfälischen
Technischen Hochschule
Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen

Hackert, I., Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Hamm, H., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie,
Bayerische Julius-Maximilians-
Universität Würzburg,
Josef-Schneider-Str. 2,
97080 Würzburg

Haneke, E., Prof. Dr. med.

Schlippehof 5,
79110 Freiburg im Breisgau

Happle, R., Prof. Dr. med.

Universitäts-Hautklinik,
Deutschhausstr. 9, 35033 Marburg

Has, C., Dr. med.

Universitäts-Hautklinik, Hauptstr. 7,
79104 Freiburg

Haustein, U.-F., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten,
Universitätsklinikum Leipzig,
Liebigstr. 21, 04103 Leipzig

Henz, B. M., Prof. Dr. med.

Dermatologische Universitätsklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburgerplatz 1, 13344 Berlin

Hofmann, H., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, Biedersteiner Str. 29, 80802 München

Hofmann, U. B., Priv.-Doz. Dr. med.

Dornaper Str. 7, 40625 Düsseldorf

Höger, P., Prof. Dr. med.

Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift gGmbH, Allgemeine Pädiatrie, Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg

Hohenleutner, U., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg

Hölzle, E., Prof. Dr. med.

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Städtische Kliniken Oldenburg, Dr.-Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg

Itin, P. H., Prof. Dr. med.

Kantonsspital Aarau, Buchserstr., CH-5001 Aarau, Schweiz

Jansen, T., Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Duisburg-Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Kauf, E., Prof. Dr. med.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Friedrich-Schiller-Universität, Kochstr. 2, 07743 Jena

Klemke, C.-D., Dr. med.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Klinikum Mannheim gGmbH – Universitätsklinikum, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68135 Mannheim

Köstler, E., Prof. Dr. med.

Hautklinik, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden

Kunz, B., Dr. med.

Kopf- und Hautzentrum, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

Kurlemann, G., Prof. Dr. med.

Universitäts-Kinderklinik, Bereich Neuropädiatrie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster

Küster, W., Prof. Dr. med.

Tomesa Fachklinik für Allergie, Haut- und Gelenkerkrankungen und Rheuma, Riedstr. 18, 36361 Bad Salzschlirf

Landthaler, M., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg

Linse, R., Prof. Dr. med.

Klinik für Hautkrankheiten, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt

Marsch, W.C., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Kromayer-Str. 5, 06097 Halle

Mrowietz, U., Prof. Dr. med.

Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel

Plewig, G., Prof. Dr. med.

Dr. h.c. mult.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Roth, J., Prof. Dr. med.

Universitätskinderklinik und Institut für Experimentelle Dermatologie, Universitätsklinikum Münster, Röntgenstr. 21, 48149 Münster

Rudin, C., Prof. Dr. med.

Universitäts-Kinderspital beider Basel, Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Nephrologie, Römergasse 8, CH-4005 Basel, Schweiz

Sebastian, G., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Seidel, J., Priv.-Doz. Dr. med.

Kinderklinik, Wald-Krankenhaus Gera gGmbH, Straße des Friedens 122, 07548 Gera

Simon, M., Prof. Dr. med.

Dermatologische Klinik mit Poliklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Hartmannstr. 14, 91052 Erlangen

Stadelmann, A., Dr. med.

Am Dörmsenweg 12, 32657 Lemgo

Steijlen, P.M., Prof. Dr. med.

Department of Dermatology, Academisch Ziekenhuis Maastricht, P. Debyelaan 25, P.O. Box 5800, NL-6202 AZ Maastricht, Niederlande

Stein, A., Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Straßburg, H.-M., Prof. Dr. med.

Kinderklinik und Poliklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Strom, K., Dr. med.

ProHealth Media GbR,
Feuerwehrheimstr. 3,
83457 Bayerisch Gmain

Sunderkötter, C., Prof. Dr. med.

Dermatologische Universitätsklinik,
Maienweg 12, 89081 Ulm

Tietz, H.-J., Prof. Dr. med.

Institut für Pilzkrankheiten,
Luisenstr. 50, 10117 Berlin

Traupe, H., Prof. Dr. med.

Universitätsklinikum Münster, Klinik
und Poliklinik für Hautkrankheiten,
Allgemeine Dermatologie und
Venerologie, Von-Esmarch-Str. 58,
48149 Münster

Utikal, J., Dr. med.

Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie,
Klinikum Mannheim gGmbH –
Universitätsklinikum, Fakultät
für Klinische Medizin Mannheim,
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,
68135 Mannheim

van Steensel, M. A. M., Dr. med.

Department of Dermatology,
Academisch Ziekenhuis Maastricht,
P. Debyelaan 25, P.O. Box 5800,
NL-6202 AZ Maastricht, Niederlande

Wölfer, L.-U., Dr. med.

Hautklinik, Städtisches Klinikum Görlitz,
Girbigsdorfer Str. 1–3, 02828 Görlitz

Wollina, U., Prof. Dr. med.

Hautklinik, Krankenhaus Dresden-
Friedrichstadt,
Friedrichstr. 41, 01067 Dresden

Worret, W.-I., Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie der Technischen
Universität München,
Biedersteinerstr. 29, 80802 München

Zelger, B., Prof. Dr. med.

Universitätsklinik für Dermatologie
und Venerologie der
Universität Innsbruck, Anichstr. 35,
A-6020 Innsbruck, Österreich

Zillikens, D., Prof. Dr. med.

Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck,
Ratzeburger Allee 160,
23538 Lübeck

Embryologie der Haut

P.H. Itin, S.K. Fistarol

1.1 Einleitung – 1

1.1.1 Allgemeines zur Embryologie der Haut – 1

1.2 Chronologie der Hautentwicklung – 2

1.2.1 Epidermis – 2

1.2.2 Dermoepidermale Junktionszone – 3

1.2.3 Dermale Strukturen – 3

1.2.4 Subkutis – 3

1.2.5 Hautanhangsgebilde – 3

1.3 Besonderheiten der embryonalen Regenerationsfähigkeit – 3

1.4 Organisation der Hautmorphogenese – neue Erkenntnisse – 4

1.5 Die Haut, ein ektodermales und mesodermales Organ – klinische Bedeutung – 5

1.5.1 Auswirkung von gestörten Abläufen in der Morphogenese der Haut – klinische Korrelationen – 5

1.6 Dermatologische Erkrankungen im Verlauf der Blaschko-Linien – 6

1.7 Pränatale Diagnostik – 7

Literatur – 8

1.1 Einleitung

Die *Embryogenese* umfasst die Entwicklung eines Organismus von der Befruchtung des Eies (Blastogenese), Furchung und Gastrulation bis hin zur Ausbildung der fertigen Organanlagen. Untersuchungen zur *Embryologie* der Haut ermöglichen ein tieferes Verständnis für die grundlegenden Mechanismen, welche durch Interaktionen von epithelialen, vaskulären, neurogenen und bindegewebigen Strukturen zu einem funktionstüchtigen Hautorgan führen. Störungen in diesem Zusammenspiel können in verschiedensten angeborenen Hautveränderungen enden. Diskrete Störungen in der kutanen Embryogenese bei einem Nachkommen können wichtige Indikatoren sein für ein erhöhtes Missbildungsrisiko bei einer nächsten Schwangerschaft. Minimale Hautfehlbildungen wie Café-au-lait Flecken, Hä-mangiome, Nävi und präaurikuläre Pits beim ersten Kind korrelieren bei einer nächsten Schwangerschaft mit Nachkommen, die vermehrt Malformationen oder Dysplasien aufweisen (Koster et al. 2003).

Unter *Embryopathie* versteht man die vorgeburtliche Schädigung des Embryos als Folge einer *teratogenen* Noxe (Mitchell 1991). Im Zeitraum zwischen der 12. und 24. Schwangerschaftswoche werden die meisten wichtigen Strukturen der Haut abschließend angelegt. Die kritische Zeit für teratogene Einwirkungen liegt davor, zwischen dem 18. und 85. Tag nach der Befruchtung.

Die genaue Kenntnis der normalen *Entwicklung der Haut* und ihrer *Anhangsgebilde* ist eine Voraussetzung für die korrekte Interpretation der fetoskopisch oder ultraschallkontrollierten *intrauterinen Hautbiopsie*. Im Jahr 2004 sind über 200 Genodermatosen molekulargenetisch vollständig aufgeklärt, sodass die pränatale molekulare Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewinnt (Irvine u. McLean 2003). Dennoch ist auch im Zeitalter der modernen molekulargenetischen Biologie für gewisse Genodermatosen die elektronenoptische morphologische Untersuchung der fetalen Hautbiopsie immer noch die einzige Möglichkeit der *pränatalen Diagnostik* (Shimizu u. Suzumori 1999).

1.1.1 Allgemeines zur Embryologie der Haut

In der Evolution der Wirbeltiere und damit auch des Menschen sind die Einführung der *Keratinisation* und die Ausbildung eines *verhornenden Plattenepithels* eine entscheidende Bereicherung, welche ein Leben an Land überhaupt erst möglich machte.

Keratine sind intrazelluläre, zytoplasmatische Filamente und können als die Armierungseisen der Zellen betrachtet werden, welche für die Stabilität der Keratinozyten verantwortlich sind. Der Keratinisierungsprozess beginnt sehr früh in der Schwangerschaft (■ Tabelle 1.1). Gewisse Kera-

■ Tabelle 1.1. Keratinexpression während der Hautentwicklung^a

Entwicklungsstadium	Epithelstruktur	Keratinzusammensetzung
Embryonale Haut	Periderm	Marker für primitive Epithelien (K8, 18, 19)
	Basalzellen	Proliferationsmarker (K16), Marker Basalzellen (K5, 14)
Keratinisation	Periderm	Marker für primitive Epithelien (K8, 18, 19), Proliferationsmarker (K16)
	Intermediärzellen	Marker für primitive Epithelien (K8, 18, 19), Proliferationsmarker (K16), Verhornungsmarker (K10)
	Basalzellen	Marker für primitive Epithelien (K8, 18, 19), Proliferationsmarker (K16)
Follikuläre Keratinisation	Follikel	Verhornungsmarker (K1, 10), Marker für primitive Epithelien (K7, 8)

^a Adaptiert nach Harper (1996) Inherited skin disorders. In: The Genodermatoses. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford.

tine bleiben dauernd erhalten, andere sind nur in der frühen Entwicklungsphase vorhanden oder treten erst später auf. Das follikuläre Keratinmuster unterscheidet sich deutlich von demjenigen der interfollikulären Epidermis. Während der 8. Embryonalwoche kommt es zum *embryofetalen Übergang*. Die Transformation vom Embryo zum Feten umfasst die Rückbildung der 2.–4. Kiemenpalte und die Gesichtsentwicklung. Gleichzeitig beginnt die Plazentaabgrenzung. Eine Störung in diesem Prozess kann beispielsweise zu präaurikulären Hautdefekten führen (Drolet et al. 1997). In dieser Zeit werden die meisten Hautregionen in die adulte Entwicklungsstufe überführt.

1.2 Chronologie der Hautentwicklung

Die Haut entsteht aus zwei Keimblättern:

- Aus dem *Ektoderm* entsteht die Epidermis. Die Hautanhangsgebilde wie Haare, Nägel, Schweißdrüsen und Talgdrüsen entwickeln sich unter dem Einfluss von mesodermalen Signalen ebenfalls aus dem Ektoderm. Auch Brustdrüsen, Zahnschmelz und Neuralleiste gehören zum Ektoderm. Die Melanozyten der Haut sind neurektodermalen Ursprungs.
- Aus dem *Mesoderm* geht die Dermis hervor.

1.2.1 Epidermis

Bereits am 10.–12. Gestationstag kann das *Ektoderm* erkannt werden. Das *Mesoderm* findet sich erstmals zwischen dem 18. und 19. Tag. In der 4. Schwangerschaftswoche entwickelt sich das *Periderm*, welches morphologisch durch große kuboidale, glykogenreiche Zellen mit Mikrovilli ge-

kennzeichnet ist, die den darunterliegenden Basalzellen aufliegen. Zu diesem Zeitpunkt ist die Epidermis zweischichtig. Das *Periderm* existiert nur während der intrauterinen Entwicklungszeit und ist eine stoffwechselaktive, schützende, aber permeable Barriere. Im Laufe der weiteren Entwicklung, nämlich sobald die unterliegenden epidermalen Zellen zu verhornen beginnen, wird das *Periderm* vollständig zurückgebildet. Diese Regression wird durch den Prozess der *Apoptose* unterhalten (Polakowska et al. 1994). Vorwiegend während des 2. Trimenons wird das *Periderm* in die *Amnionflüssigkeit* abgeschilfert.

Oberflächencharakteristika des *Periderms* und das Aussehen der Epidermis sind derart spezifisch für den jeweiligen Entwicklungsstand, dass diese morphologischen Kriterien für die Bestimmung der *epidermalen Entwicklung* und *Differenzierung* benutzt werden können. Es gibt heute monoklonale Antikörper, welche spezifisch die Peridermzellen je nach Entwicklungszustand anfärben. Das *Periderm* exprimiert die Keratine 4/13, K8/18, K19. Dieses *Keratinmuster* ändert sich vollständig während der weiteren Entwicklung. In der 15. Schwangerschaftswoche ist die interfollikuläre Epidermis mehrschichtig. Das Keratinmuster entspricht nun der adulten Haut mit K5/14 in den Basalzellen und K1/10 in den suprabasalen Keratinozyten. Die Entwicklung eines mehrschichtigen Epithels benötigt die Expression von p63, einem Transkriptionsfaktor (Mills et al. 1999). Eine beachtliche Zahl von Genodermatosen kann auf eine Mutation in Keratinen zurückgeführt werden.

Zwischen der 22. und 24. Schwangerschaftswoche beginnt die interfollikuläre Verhornung. Diese ist charakterisiert durch das Auftreten von Odland-bodies und Keratohyalin granula. Die Bildung von Keratinozyten granula ist abhängig von der Expression Profilaggrin/Filaggrin. Die

Keratohyalingranula werden nach dem 5. Schwangerschaftsmonat in den mittleren bis oberen Epidermisschichten sichtbar. Von der 24.–26. Schwangerschaftswoche an besteht die fetale Haut aus einem mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel. Im 6. Schwangerschaftsmonat ist die Verhornung abgeschlossen.

Deiminasen sind kalziumionenabhängige Enzyme, welche bei der Umwandlung von argininhaltigen Proteinen in Citrullinderivate beteiligt sind. Diese Reaktion ist ein wichtiger Schritt bei der terminalen epithelialen Differenzierung im Zusammenhang mit der Integration und Desintegration von Keratinfilamenten (Tsuji et al. 2003).

Während der 8. Gestationswoche werden *Melanozyten* und *Langerhans-Zellen* als primär nichtepitheliale Zellen in der Epidermis nachweisbar. Melanozyten wandern von der Neuralleiste aus in die Haut. Offenbar regulieren die basalen Keratinozyten die Zahl der Melanozyten in menschlichen fetalen und neonatalen Hautäquivalenten (Scott u. Haake 1991). *Merkel-Zellen* können während der 15.–18. Woche in der palmoplantaren Epidermis gesehen werden. Merkel-Zellen scheinen in situ aus Keratinozyten zu entstehen. Sie sind initial sehr zahlreich, nehmen dann aber im Verlauf der Schwangerschaft zahlenmäßig wieder ab (Halata et al. 2003).

1.2.2 Dermoepidermale Junctionszone

Im 1. Trimenon entwickelt sich die *Junctionszone* zwischen Epidermis und Dermis. Mit zunehmender Hautentwicklung nimmt die Zahl der »gap junctions« zu, welche eine wichtige Bedeutung während der fetalen Entwicklung einnehmen (Arita et al. 2002). Vollständige *Hemidesmosomen*, *Anchoring-Filamente* (*Verankerungsfilamente*) und *Anchoring-Fibrillen* (*Verankerungsfibrillen*), die die Verhaftung von Epidermis und Dermis gewährleisten, werden im Verlauf der 8.–10. Woche angelegt (McMillan u. Eady 1996). Anfänglich ist diese Zone flach, von der 12. Woche an zeigt sich aber eine Papillomatose. Am Ende des 1. Trimenons ist die Basalmembran schon mit derjenigen eines Reifgeborenen vergleichbar.

1.2.3 Dermale Strukturen

Die Dermis stammt vom Mesoderm ab. Die embryonale Dermis besteht aus einem losen Netzwerk von Mesenchymzellen und viel Matrixsubstanz. Der reiche Gehalt an Wasser und Hyaluronsäure begünstigt Migration und Morphogenese. Die Matrix enthält Kollagen Typ I, III und V. Bereits nach 35–45 Gestationstagen sind endotheliale Zellen in der Dermis sichtbar, die eine dermale Mikrovaskularisation gewährleisten. Die vorerst zellreiche Dermis wird zusehends in eine Dermis mit viel fibrösem Bindegewebe umgewandelt.

Im 3. Monat sind nun auch eigentliche Fibroblasten erkennbar. Diese formieren sich initial entlang der Basal-

membran. Die Ausdifferenzierung in Stratum papillare und Stratum reticulare verläuft während der 11.–12. Gestationswoche. Die Fibroblasten richten sich in den tieferen Anteilen, im Stratum reticulare, horizontal aus. Von der 17. Woche an wird Kollagen II exprimiert. Während dieser Zeit wird auch das von den Fibroblasten produzierte Elastin sichtbar.

1.2.4 Subkutis

Das *subkutane Fettgewebe* wird spät in der Embryonalphase ausgebildet. Erst in der 18. Schwangerschaftswoche sind erste kleine Ansammlungen von Fett sichtbar.

1.2.5 Hautanhangsgebilde

Die Basalzellen der Epidermis bilden nicht nur die höheren epidermalen Hautschichten, sondern induzieren auch die Hautanhangsgebilde. In der 10. Woche bilden sich die *Nägel*.

In der 12. Woche beginnt die Entwicklung *ekkriner Schweißdrüsen* an den Handflächen und Fußsohlen. Während der 13. Woche formen sich die *Dermatoglyphen* (*Fingerleisten*).

In der 8.–18. Woche entwickeln sich die *Haarfollikel*. Sie finden sich zuerst an Kinn, Oberlippen, Augenbrauen und Skalp. Dieser Entwicklungsprozess folgt einem kraniokaudalen Gradienten. Der fetale Haarfollikel zeigt ein anderes Zytokeratinmuster als der adulte Follikel (Bernard 2003). Laminin-10 scheint für die Haarfollikelentwicklung entscheidend zu sein (Li et al. 2003). In der 15. Woche beginnt die *Talgproduktion*. Die *Käseschmiere* (*Vernix caseosa*) wird teilweise durch sezernierten Talg gebildet. Weitere Bestandteile sind epidermale Lipide, abgeschilferte Zellen und Zelldetritus. Nach 20 Schwangerschaftswochen bedecken feine *Lanugohaare* den gesamten Körper außer Handflächen, Fußsohlen, Fingerkuppen, Glans penis und Labia minora.

1.3 Besonderheiten der embryonalen Regenerationsfähigkeit

Die *embryonale Epidermis* zeigt einen anderen Reepithelisationsmechanismus als die adulte Epidermis. Die *embryonale Reepithelialisation* erfordert keine Migration der Keratinozyten durch *lamellar-lipoidale Bewegung*. Der Defektverschluss geschieht durch ein »Aktin-Kabel«, das die Gewebeteile zusammenzieht (Martin 1997). Dadurch erfolgt die embryonale Wundheilung narbenlos. Diese Tatsache kann die qualitativ und quantitativ hohe Reparaturpotenz der embryonalen Haut erklären, und in Zukunft wird es zu untersuchen sein, welche genauen Mechanismen für diesen embryonalen Reparaturprozess benötigt werden.

Ein solches Wissen könnte Grundlage einer therapeutisch genutzten narbenlosen Wundheilung sein. Bereits heute werden Operationen bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten wegen der kosmetisch besseren Wundheilung pränatal durchgeführt (Lorenz u. Longaker 2003).

1.4 Organisation der Hautmorphogenese – neue Erkenntnisse

Die embryonale und fetale Morphogenese der Haut beinhaltet parallele Prozesse wie die Ausbildung von neuen Epithelschichten, Invaginationen für die Bildung der Hautanhangsgebilde und den Abbau von Übergangsstrukturen wie z. B. dem Periderm (Abb. 1.1). Die Entwicklung der Haut ist ein sehr dynamisches Geschehen, gekennzeichnet durch rasches Wachstum und schnelle Rückbildung. Es kommt zur Stratifikation, zur horizontalen Ausbreitung von Strukturen und zum Verlust von fetal-spezifischen Zellen, gefolgt von der terminalen Differenzierung der Epidermis.

Die Choreographie dieser dynamischen und hoch komplexen Vorgänge braucht ein streng hierarchisches Kontrollsystem. Dazu gehören der programmierte Zelltod (*Apoptose*) und das Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmolekülen. Als bedeutende *Mastergene* wurden die sog. *Homeobox-Gene* erkannt (Scott u. Goldsmith 1993). Sie sind für die korrekte Entwicklung ganzer Organsysteme und Körperregionen verantwortlich.

Transkriptionsfaktoren, Rezeptoren, Zelladhäsionsmoleküle, Zell-zu-Zell-Verbindungen, Moleküle, die für die Signaltransduktion verantwortlich sind, Wachstumsfaktoren, Strukturproteine, Enzyme und Transportproteine beteiligen sich am geordneten Ablauf der Morphogenese

(Eckert et al. 1997). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass *Liganden der TGF-β-Superfamilie* wichtige *Morphogene* bei Vertebraten sind. So *genannte SMAD-Proteine*, Signalmediatoren, können auf TGF-β hemmend oder aktivierend wirken. SMAD-Proteine sind damit Feedbackregulatoren der TGF-β-Signale. Die zeitliche und räumliche Regulation der TGF-β-Aktivitäten stellen fundamentale Prozesse in der Embryogenese dar (Whitman 1997).

Die Entwicklung *transgener Mäuse* brachte einen Durchbruch für das Verständnis entwicklungsgeschichtlicher Ursachen von Genodermatosen (Sellheyer 1995). Mäuse mit dominant-negativer Mutation im Retinsäurerezeptor zeigen eine gestörte epidermale Differenzierung. Eine dominant-negative Mutation entspricht einer dominant vererbten, heterozygoten Mutation, welche eine Änderung des kodierten Proteins verursacht, die sich schließlich auch negativ auf die Funktion des Proteins (kodiert vom Wildtypallel) auswirkt. Die kranken Mäuse zeigten eine gespannte, faltenlose und dünne Haut, welche leicht verletzlich war. Diese Befunde unterstreichen die große Bedeutung des Retinsäurerezeptors für die normale Hautentwicklung.

Transgene Mäuse mit einer Überexpression von TGF-α weisen eine epidermale Hyperplasie auf. Mäuse mit einer vermehrten TGF-β-Expression haben hingegen eine atrophe, glatte Haut. Eine transgene Maus mit dominant-negativem Typ-II-Rezeptor für TGF-β zeigte eine verdickte und faltige Haut, histologisch einer deutlichen Hyperplasie mit Hyperkeratose entsprechend (Wang et al. 1997).

Für die erfolgreiche *Hautmorphogenese* sind auch Migration und Adhäsion bedeutsam. *P-Cadherin* zeigt eine einzigartige zeitliche und räumliche Expression mit besonderem Muster während der Entwicklung von Haarfollikeln (Jamora et al. 2003). Eine wechselnde Expression von *Te*

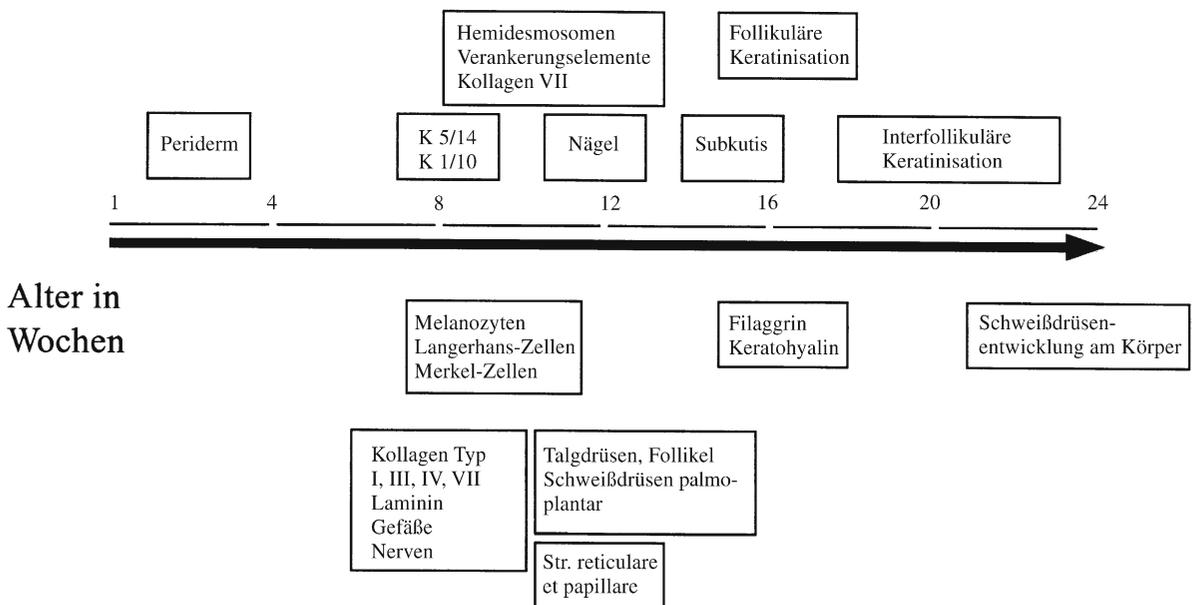


Abb. 1.1. Marksteine der embryonalen und fetalen Hautentwicklung

nascin, Proteoglykanen und Adhäsionsmolekülen scheint für die humane Follikelmorphogenese wichtig zu sein (Kaplan u. Holbrook 1994).

1.5 Die Haut, ein ektodermales und mesodermales Organ – klinische Bedeutung

Die Hautstrukturen differenzieren sich aus dem *äußeren (Ektoderm und Neuroektoderm)* und dem *mittleren Keimblatt (Mesoderm)*. Spemann erkannte die Bedeutung der gegenseitigen dreidimensionalen Beeinflussung der Keimblätter als sog. *Organisationsfelder*. Dieser Begriff umschreibt die Koordination der Hautentwicklung durch ein zeitlich und räumlich integriertes Zusammenspiel von Ektoderm und Mesoderm.

Die epithelialen Strukturen der Haut (Epidermis, Follikel-Talgdrüsen-Einheit, Schweißdrüsen, Nägel und Haare) entwickeln sich vorwiegend aus dem Ektoderm. Vom Neuroektoderm stammen die *Melanozyten* und die neuralen Strukturen. Eine Störung der Differenzierung von Melanoblasten in Melanozyten wird durch eine Mutation im *c-kit-Rezeptor* verursacht und führt zum *Piebaldismus* (Abb. 1.2; Spritz et al. 2004). Eine gestörte *Melanosomen-Matrix-For-*

mation soll zum *Café-au-lait-Fleck* führen. Genetisch bedingte Störungen in der Tyrosinasesynthese resultieren in den verschiedenen Formen des *Albinismus*. Bei der Entwicklung des *Naevus depigmentosus* vermutet man Fehlregulationen in der *Melanosomendegradation*.

Aus dem Mesoderm entwickelt sich die Dermis mit den Gefäßen. Das dermale Mesenchym kontrolliert die Transformation der Ektodermis in die eigentliche Epidermis. Mesodermaler Herkunft sind auch die Langerhans-Zellen, Makrophagen, Mastzellen, Fibrozyten, Muskeln und Fettgewebe. Eine Mutation von *Endoglin*, einem TGF- β -binding-Protein endothelialer Zellen, ist für einen Teil der Fälle von *Teleangiectasia hereditaria (M. Osler)* verantwortlich. Das *Marfan-Syndrom* konnte kürzlich auf eine *Fibrillinmutation* zurückgeführt werden. Bei dieser vererbaren mesodermalen Systemerkrankung scheint heute eine Präimplantationsdiagnostik möglich zu sein. Die verschiedenen Formen des *Ehlers-Danlos-Syndroms* können durch unterschiedliche *Mutationen in den kollagenen Fasern* erklärt werden.

1.5.1 Auswirkung von gestörten Abläufen in der Morphogenese der Haut – klinische Korrelationen

Die klinische Bedeutung der Mastergene (Homeobox-Gene) für die Embryologie der Haut kann an folgenden dermatologisch relevanten Beispielen verdeutlicht werden. Systemische Retinoide sind in der Lage, die Funktion von Homeobox-Genen zu beeinflussen. Gut untersucht sind die Retinoide als Morphogene bei der Extremitätenentwicklung. Sie haben eine zentrale Bedeutung für die anteroposteriore Differenzierung. Diese morphogene Wirkung scheint via Beeinflussung der Homeobox-Gene für die ausgeprägte *Teratogenität der Retinoide* verantwortlich zu sein (Scott u. Goldsmith 1993).



■ **Abb. 1.2.** Kind mit Piebaldismus, in dessen Familie eine Mutation im *c-kit-Rezeptor* nachgewiesen wurde



■ **Abb. 1.3.** Kind mit Apert-Syndrom. Akrozephalosyndaktylie mit Mittelgesichtshypoplasie und Syndaktylie von Fingern und Zehen. Das Krankheitsbild wird verursacht durch eine Mutation im Rezeptor 2 des Fibroblastenwachstumsfaktors

Mutationen in einem Gen für Zell-zu-Zell-Kommunikation finden sich beispielsweise bei den an- und hypohidrotischen ektodermalen Dysplasien, Störungen der Adhäsion beim Skin-fragility-Syndrom, Defekte im Transkriptionsfaktor beim EEC-(»ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate«) und AEC-(»ancyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate«)Syndrom sowie bei der Trichothiodystrophie.

Als Beispiel einer Rezeptormutation, welche zu einer gestörten Entwicklung der Keimblätter führt, können das *Apert-Syndrom* (■ Abb. 1.3) oder die *Kraniosynostose* angeführt werden.

1.6 Dermatologische Erkrankungen im Verlauf der Blaschko-Linien

Mosaikbildungen in der Haut können prinzipiell durch folgende Mechanismen erklärt werden:

1. durch ein funktionelles Mosaik, bei dem 2 Zellpopulationen mit unterschiedlichen Genaktivitäten vorliegen;
2. durch einen genomischen Effekt, verursacht mittels autosomaler postzygoter Mutation.

Genetische *Mosaikbildungen* können an der Haut zu verschiedenen Mustern führen, wie z. B. *Checkerboard-Muster*, *phylloide* oder *fleckförmige* Anordnung ohne Respektierung der Mittellinie. Am besten bekannt ist die streifenförmige Verteilung. Streifenförmige Hautveränderungen folgen oft einem Ausbreitungsmuster, das erstmals von *Blaschko* im Jahre 1901 systematisch beschrieben wurde. Diese Linien entsprechen wahrscheinlich dem dorsoventralen Auswachsen embryonaler Zellpopulationen. Zur Erklärung von streifenförmigen Hautveränderungen werden frühe somatische Mutationen oder Einzelstrangmutationen in der Gamete vorgeschlagen (Happle 1999).

Streifenförmige Befallsmuster bei X-chromosomal vererbten Erkrankungen können durch die sog. *Lyon-Hypothese* erklärt werden. Weibliche Körperzellen besitzen bekanntlich 2 X-Chromosomen. Eines der beiden wird aber inaktiviert. Diese Inaktivierung erfolgt in der frühen Embryogenese um den 12.–16. Tag nach der Befruchtung. Die Hypothese, dass in den Zellen eines weiblichen Säugerorganismus während der Embryogenese ein X-Chromosom inaktiviert wird und nur das andere funktionell aktiv bleibt, geht auf Mary Lyon zurück und wird auch als sog. *Lyon-Effekt* bezeichnet. In einer bestimmten Zelle ist entweder das mütterliche oder das väterliche X-Chromosom aktiv. Die Entscheidung, welches der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird, bleibt für alle Tochterzellen beibehalten. Dadurch resultiert ein *Mosaik* von 2 funktionell verschiedenen Zellpopulationen.

Durch diesen Mechanismus ist z. B. erklärbar, dass eine Trägerin für die X-chromosomal vererbte *hypohidrotische ektodermale Dysplasie* in gewissen Körperregionen norma-

le Schweißdrüsenfunktion besitzt, in anderen Regionen hingegen die ekkrine Funktion deutlich reduziert ist.

Es gibt X-chromosomal vererbte Erkrankungen, welche fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht gesehen werden, da bei männlichen Individuen die Mutation bereits intrauterin letal verläuft. Die weiblichen Patientinnen können nur dank dem genetischen Mosaik überleben. Die Begründung, weshalb vereinzelte Berichte von Männern mit derartigen Krankheiten existieren, kann durch das Vorliegen eines *XXY-Karyotyps*, durch eine *Halbchromatidmutation* in der Gamete oder durch eine somatische Mutation nach der Fertilisation, aber während der frühen Embryogenese, gegeben werden. In der Dermatologie sind diese Mechanismen für die Interpretation der streifenförmigen Muster von Dermatosen heterozygoter Frauen wichtig. Beispiele sind die *Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger*, *Christ-Siemens Syndrom* oder die *fokale dermale Hypoplasie* (Gorlin-Syndrom; Happle 1999).

Eine besondere Form des funktionellen Mosaizismus spiegelt sich im *CHILD-Syndrom*. Bei diesem Syndrom zeigen sich Hautveränderungen entlang den Blaschko-Linien. Zudem besteht eine Lateralisation. Möglicherweise ist ein Zellklon betroffen, der sowohl bei der X-Inaktivierung wichtig ist als auch zusätzlich ein sog. Organisationsfeld beeinflusst.

Streifenförmige nävoide Veränderungen, wie sie beispielsweise beim epidermalen Nävus vorkommen, können auf eine postzygote somatische Mutation früh in der Embryogenese oder aber auf eine Halbchromatidmutation in der Gamete zurückgeführt werden.

Bei der *epidermolytischen lineären Hyperkeratose* besteht ein Mosaik für eine Keratin-1/10-Mutation. Wird die Mutation weitergegeben, dann haben die Nachkommen eine *kongenitale bullöse erythroderme Ichthyose*. Bei ihnen ist nun in allen Zellen die Mutation im Keratin 1/10 nachweisbar.

Segmentale Ausprägungsformen autosomal dominant vererbter Erkrankungen können durch prinzipiell 2 Mechanismen erklärt werden. Happle unterscheidet eine Typ-1-Variante, bei der eine *Neumutation* eine partielle *Heterozygotie* verursacht und damit zu einem ausschließlich segmentalen Manifestationsmuster führt. Bei der Typ-2-Variante autosomal dominanter segmentaler Erkrankungen kommt es bei bestehender Krankheit durch eine *somatische Mutation* zu einer segmental verstärkten Ausprägung der Erkrankung, bedingt durch den Verlust der Heterozygotie. Die unterschiedlichen intraindividuellen Ausprägungsgrade repräsentieren damit verschiedene Formen der Heterozygotie (Happle 1997).

Der moderne *Nävusbegriff* wurde von Happle geprägt und neu definiert. Er steht ebenfalls im Zusammenhang mit einem Mosaizismus (Happle 1995). Nävi werden heute als sichtbare, umschriebene, während längerer Zeit bestehende Hautveränderungen betrachtet, welche Ausdruck eines genetischen Mosaiks sind. Dieses genetische Mosaik entsteht in der Regel als Folge einer postzygoten Mutation.

1.7 Pränatale Diagnostik

Die *pränatale Diagnostik* (■ Abb. 1.4) verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pädiater, Humangenetiker, Gynäkologen und Dermatologen.

Eine pränatale Diagnostik kann indiziert sein bei schweren Genodermatosen, die mit intrauterinem Kindstod, einer eingeschränkten Lebenserwartung oder einer reduzierten Lebensqualität einhergehen. Wichtig ist aber, dass der Wunsch einer pränatalen Diagnostik von den Eltern kommt. Beim Nachweis einer vorliegenden Erkrankung muss vorher evaluiert worden sein, ob ein *Schwangerschaftsabbruch* gerechtfertigt ist und von den Eltern auch akzeptiert würde.

Gewisse morphologische Charakteristiken sind erst relativ spät in der Schwangerschaft sichtbar. Die interfollikuläre Keratinisation beginnt während der 22.–24. Woche. Die ekkrinen Drüsen werden zwischen der 24. und 26. Woche angelegt. Die Kenntnis von *Marksteinen in der Entwicklung* der Haut und der Keratinmutationen mit den daraus resultierenden Krankheiten ist besonders im Falle einer pränatalen Biopsiediagnostik entscheidend (Corden u. McLean 1996; Holbrook et al. 1993).

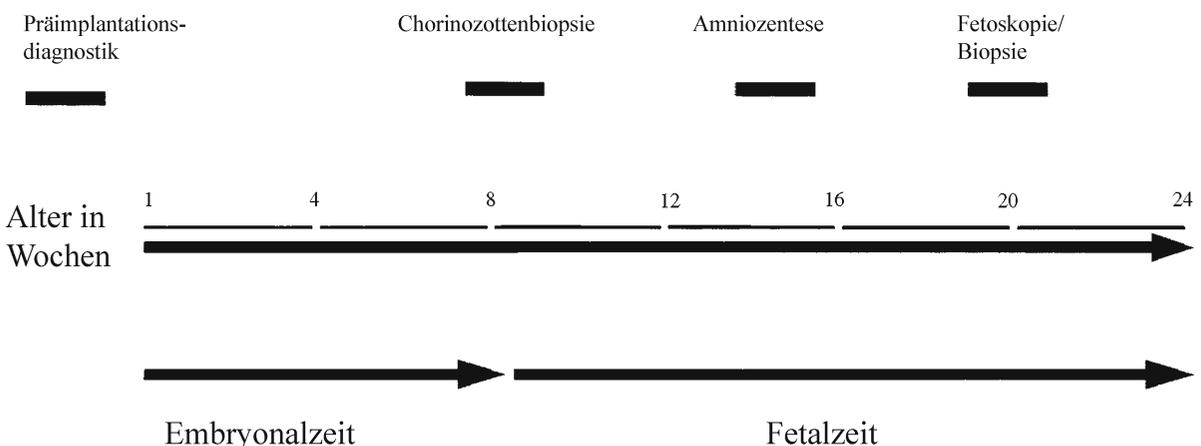
Eine morphologisch orientierte fetale Hautbiopsie ist frühestens zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche sinnvoll. Diese Methode kommt zur Anwendung, wenn weder der *molekulare Gendefekt* noch eine biochemische Veränderung bekannt ist und einzig morphologische Merkmale zu Hilfe genommen werden können. Das Risiko eines Fruchttodes liegt bei etwa 1–3%. Die Interpretation der fetoskopisch erhaltenen Hautpräparate ist oft nicht einfach und verlangt viel Erfahrung.

Eine weitere Möglichkeit der pränatalen Diagnostik im Frühstadium ist die transvaginale oder transabdominale *Chorionzottenbiopsie*. Sie erlaubt biochemische Untersu-

chungen und das Anlegen einer Chorionzellkultur. Mit dem gewonnenen Material können auch molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt werden. Bei bekanntem Gendefekt kann ab der 10. Schwangerschaftswoche Material für molekulargenetische Untersuchungen entnommen werden. Biochemische und *zytogenetische Untersuchungen* aus dem aspirierten Material sind ebenfalls möglich. Das Risiko eines Abortes bei diesem Eingriff liegt bei etwa 1,5–3%. Ein Schwangerschaftsabbruch in diesem frühen Stadium ist deutlich weniger belastend als zu einem späteren Zeitpunkt.

Die *Amniozentese* ermöglicht die Gewinnung von Fruchtwasser zur Untersuchung von Stoffwechselerkrankungen ab der 14. Schwangerschaftswoche. Bei dieser Methode wird unter Ultraschallkontrolle transabdominal durch den Uterus mit Hilfe einer Nadel Fruchtwasser gewonnen. Diese Technik erlaubt biochemische Untersuchungen. Die Gefahr eines Abortes liegt bei 0,5–1%. Die Amniozentese wird z. B. angewandt für die pränatale Diagnose der X-chromosomal rezessiven Ichthyose, um die Aktivität der Steroidsulfatase zu bestimmen.

Heute ist es sowohl theoretisch als auch praktisch möglich, bei Hochrisikofamilien mit bestimmten Erbkrankheiten eine In-vitro-Fertilisation und eine *Präimplantationsdiagnostik* durchzuführen. Nach 3 Tagen im 4–8-Zellstadium kann eine *Präimplantations-DNA-Diagnostik* betrieben werden, vorausgesetzt, der zugrunde liegende Gendefekt der erwarteten Krankheit ist bekannt. Dabei wird eine Zelle aus dem 4–8-Zellstadium entfernt und untersucht. Da in diesem Zustand alle Zellen die gleiche Potenz aufweisen, führt dieser Eingriff zu keinen bleibenden Schäden. Wird der Gendefekt nachgewiesen, so wird keine Implantation in den Uterus vorgenommen. Obwohl vom wissenschaftlichen Aspekt faszinierend, sind die ethischen und sozialpolitischen Probleme fast unüberwindbar.



■ Abb. 1.4. Pränatale Diagnostik

Literatur

- Arita K, Akiyama M, Tsuji Y, McMillan JR, Eady RA, Shimizu H (2002) Changes in gap junction distribution and connexin expression pattern during human fetal skin development. *J Histochem Cytochem* 50: 1493–1500
- Bernard BA (2003) Hair shape of curly hair. *J Am Acad Dermatol* 48 (Suppl): S120–126
- Corden LD, McLean WHI (1996) Human keratin diseases: hereditary fragility of specific epithelial tissues. *Exp Dermatol* 5: 297–307
- Drolet BA, Baselga E, Gosain AK, Levy ML, Esterly NB (1997) Preauricular skin defects. A consequence of a persistent ectodermal groove. *Arch Dermatol* 133: 1551–1554
- Eckert RL, Crish JF, Robinson NA (1997) The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation. *Physiol Rev* 77: 397–424
- Halata Z, Grim M, Bauman KI (2003) Friedrich Sigmund Merkel and his »Merkel cells«, morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec* 271A: 225–239
- Happle R (1995) What is a nevus? A proposed definition of a common medical problem. *Dermatology* 191: 1–5
- Happle R (1997) A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 133: 1505–1509
- Happle R (1999) Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol* 41: 143–161
- Holbrook KA, Smith LT, Sherman E (1993) Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol* 129: 1437–1454
- Irvine AD, McLean WHI (2003) The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions. *Br J Dermatol* 148: 1–13
- Jamora C, DasGupta R, Kocieniewski P, Fuchs E (2003) Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Nature* 422: 317–322
- Kaplan ED, Holbrook KA (1994) Dynamic expression patterns of tenascin, proteoglycans, and cell adhesion molecules during human hair follicle morphogenesis. *Developmental Dynamics* 199: 141–155
- Koster EL, McIntire DD, Leveno KJ (2003) Recurrence of mild malformations and dysplasias. *Obstet Gynecol* 102: 363–366
- Li J, Tzu J, Chen Y, Zhang YP, Nguyen NT, Gao J, Bradley M, Keene DR, Oro AE, Miner JH, Marinkovich MP (2003) Laminin-10 is crucial for hair morphogenesis. *EMBO J* 22: 2400–2410
- Lorenz HP, Longaker MT (2003) In utero surgery for cleft lip/palate: minimizing the »Ripple Effect« of scarring. *J Craniofac Surg* 14: 504–511
- Martin P (1997) Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 276: 75–81
- McMillan JR, Eady RAJ (1996) Hemidesmosome ontogeny in digit skin of the human fetus. *Arch Dermatol Res* 288: 91–97
- Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A (1999) p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 398: 708–713
- Mitchell AA (1991) Teratogens and the dermatologists. New knowledge, responsibilities, and opportunities. *Arch Dermatol* 127: 399–401
- Polakowska RR, Piacentini M, Bartlett R, Goldsmith LA (1994) Apoptosis in human skin development: morphogenesis, periderm, and stem cells. *Developmental Dynamics* 199: 176–188
- Scott GA, Goldsmith LA (1993) Homeobox genes and skin development: a review. *J Invest Dermatol* 101: 3–8
- Scott GA, Haake AR (1991) Keratinocytes regulate melanocyte number in human fetal and neonatal skin equivalents. *J Invest Dermatol* 97: 776–781
- Sellheyer K (1995) Transgene Mäuse als Modelle für Hautkrankheiten. *Hautarzt* 46: 755–761
- Shimizu H, Suzumori K (1999) Prenatal diagnosis as a test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 19: 1–8
- Spritz RA, Itin PH, Gutmann DH (2004) Piebaldism and neurofibromatosis type 1: horses of very different colors. *J Invest Dermatol* 122: 34–35
- Tsuji Y, Akiyama M, Arita K, Senshu T, Shimizu H (2003) Changing pattern of deiminated proteins in developing human epidermis. *J Invest Dermatol* 120: 817–822
- Wang XJ, Greenhalgh DA, Bickenbach JR, Jiang A, Krieg T, Derynck R, Roop DR (1997) Expression of a dominant-negative type II transforming growth factor beta (TGF-beta) receptor in the epidermis of transgenic mice blocks TGF-beta-mediated growth inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2386–2391
- Whitman M (1997) Feedback from inhibitory SMADs. *Nature* 389: 549–551

Hauterkrankungen des Neugeborenen und angeborene Fehlbildungen

P. Höger, H. Hamm

- 2.1 Einleitung und Definitionen – 10**
- 2.2 Anatomie und Physiologie der Haut des Neugeborenen – 10**
 - 2.2.1 Die Haut des Frühgeborenen – 10
 - 2.2.2 Postnatale Entwicklung von Epidermis und Dermis – 11
 - 2.2.3 Schweißdrüsenfunktion und Thermoregulation – 11
 - 2.2.4 Talgdrüsenfunktion – 11
- 2.3 Transitorische Veränderungen der Neugeborenenhaut – 12**
 - 2.3.1 Vegetative Gefäßreaktionen – 12
 - 2.3.2 Erythema »toxicum« neonatorum – 12
 - 2.3.3 Transitorische neonatale pustulöse Melanose – 13
 - 2.3.4 Lokalisierte Saugblasen – 13
 - 2.3.5 »Mongolenfleck« – 13
 - 2.3.6 Milien und Epstein-Perlen – 14
- 2.4 Hauterkrankungen des Neugeborenenalters – 14**
 - 2.4.1 Erkrankungen der Epidermis – 14
 - 2.4.2 Erkrankungen der Dermis – 16
 - 2.4.3 Erkrankungen des subkutanen Fettgewebes – 17
- 2.5 Infektionskrankheiten – 18**
 - 2.5.1 Konnatale Röteln – 18
 - 2.5.2 Konnatale Varizellen – 18
 - 2.5.3 Herpes simplex neonatorum – 19
 - 2.5.4 Infektionen durch humane Parvoviren – 19
 - 2.5.5 Zytomegalie – 19
 - 2.5.6 Konnatale Toxoplasmose – 19
 - 2.5.7 Infektionen durch toxinbildende Staphylokokken – 19
- 2.6 Kongenitale Immundefekte – 20**
 - 2.6.1 DiGeorge-Syndrom – 20
 - 2.6.2 Schwerer kombinierter Immundefekt (»Severe Combined Immunodeficiency«, SCID) – 20
- 2.7 Störungen des Biotinstoffwechsels – 21**
- 2.8. So genannter Morbus Leiner – 21**
- 2.9 Angeborene Fehlbildungen – 21**
 - 2.9.1 Präaurikuläre Zysten und Fisteln – 21
 - 2.9.2 Aurikularanhänge (akzessorische Tragi) – 22
 - 2.9.3 Knorpelhaltige Halsanhänge (Choristome) – 22
 - 2.9.4 Branchiogene Fisteln – 22
 - 2.9.5 Laterale Halszysten – 22
 - 2.9.6 Mediane Halszysten – 22
 - 2.9.7 Kutane bronchogene Zysten – 23
 - 2.9.8 Kongenitale Dermoidzysten – 23
 - 2.9.9 Nasales Gliom – 23
 - 2.9.10 Hautgrübchen und -gruben – 23
 - 2.9.11 Kongenitale Lippengrübchen – 23
 - 2.9.12 Überzählige Brustwarzen (akzessorische Mamillen, Polythelie) – 24
 - 2.9.13 Kutane Zeichen des okkulten spinalen Dysraphismus – 24
 - 2.9.14 Angeborene Hautdefekte (Aplasia cutis congenita) – 25
- Literatur – 26**

2.1 Einleitung und Definitionen

Als *Neugeborenes* wird ein Kind in den ersten 4 Lebenswochen bezeichnet, während der Begriff *Säugling* den Zeitraum des gesamten 1. Lebensjahres umfasst. Als »frühgeboren« gelten Neugeborene, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, als »übertragen«, wenn sie nach der 42. Schwangerschaftswoche geboren werden.

Große Bedeutung für die Beurteilung der Neugeborenen hat das Geburtsgewicht. Das durchschnittliche Geburtsgewicht eines voll ausgetragenen Neugeborenen liegt bei 3350 g. Ein Reifgeborenes mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (d. h. <2500 g) wird als »hypotroph« (bzw. »small for gestational age«; SGA) bezeichnet; von starkem Untergewicht (»very low birthweight infant«; VLBW) spricht man bei einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Liegt das Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile, liegt eine »Hypertrophie« vor.

Die Neugeborenenperiode ist durch eine Vielzahl von kardialen, pulmonalen, metabolischen und weiteren Anpassungsvorgängen gekennzeichnet, die auch das Hautorgan betreffen. Der Übergang vom wässrigen, sterilen und temperaturkonstanten Milieu des Amnions in die trockene, keimreiche und kühle Atmosphäre der Umgebungsluft stellt erhebliche Anforderungen an die Epidermis des Neugeborenen. Hauterkrankungen in diesem Lebensalter weisen eine Reihe von Besonderheiten auf, weshalb dem Neugeborenen ein eigenes Kapitel gewidmet ist. Überschneidungen lassen sich nicht ganz vermeiden; bei vielen Erkrankungen wird daher auf andere Kapitel verwiesen.

2.2 Anatomie und Physiologie der Haut des Neugeborenen

Die Entwicklung der Haut ist in Kap. 1 über die Embryologie ausführlich dargestellt. Die Funktionsfähigkeit der Haut unter dem Gesichtspunkt der Barrierefunktion, die im Wesentlichen das Stratum corneum wahrnimmt, wird in Kap. 41.1 über die Besonderheiten der topischen Therapie im Kindesalter besprochen.

2.2.1 Die Haut des Frühgeborenen

Die Ausbildung des Stratum corneum beginnt etwa um die 24. Schwangerschaftswoche (Loomis u. Birge 2001). Während das reife Neugeborene über ein funktionsfähiges Stratum corneum verfügt, das es vor Austrocknung schützt, ist das Stratum corneum bei Frühgeborenen noch unreif, was sich an erhöhtem transepidermalem Wasserverlust (TEWL) und erhöhtem Gasaustausch für Sauerstoff und CO₂ belegen lässt (Höger 2004; Loomis u. Birge 2001). Von der 27. bis etwa zur 38. Gestationswoche ist der Fetus von einer

Schutzschicht (Vernix caseosa) umhüllt, welche die Epidermis vor Mazeration schützt und zusätzlich antibakterielle Eigenschaften besitzt. Ihre Lipide sind das Produkt der fetalen Talgdrüsen und der abgeschilferten Epidermis selbst, die durch ihre Adhärenz an der Hautoberfläche den Mangel an Barriereipiden kompensiert (Höger et al. 2002).

Unabhängig von der Dauer der Schwangerschaft setzt aber bei Frühgeborenen mit der Geburt eine beschleunigte Differenzierung ein, die innerhalb von 2–4, bei extrem unreifen Frühgeborenen in bis zu 7 Wochen (Kalia et al. 1998) einen Prozess aufholt, der unter normalen Bedingungen je nach Alter des Frühgeborenen 10–14 Wochen dauern würde.

In anatomischer Hinsicht gleicht die Haut des Neugeborenen – und innerhalb von 2–4 Wochen auch die von Frühgeborenen – der Haut des Erwachsenen. Sie umfasst 10–13% seines Körpergewichtes im Vergleich zu 3% beim Erwachsenen (Nonato et al. 2002). Die Dicke der Epidermis liegt bei 40–50 µm. Histologisch ist bereits eine mehrlagige Schichtung in Stratum basale, Stratum granulosum, Stratum spinosum und Stratum corneum erkennbar. Die Hornzellschicht (Stratum corneum) weist etwa 10–12 Lagen im Vergleich zu 15 und mehr beim Erwachsenen auf (Evans u. Rutter 1986; Höger 2004).

Die anatomische Reife korreliert nur zum Teil mit der funktionellen Reife des Hautorgans. Diese Diskrepanz betrifft sowohl die Barrierefunktion als auch Thermoregulation, mechanische Belastbarkeit und transkutane Resorption.

Aufgrund des erhöhten TEWL, der zu lebensgefährlicher Dehydratation und Hypothermie führen würde, werden Frühgeborene postpartal je nach Unreife für einige Tage bis Wochen in einem Inkubator gelagert, dessen Innentemperatur bei 35°C liegt und in dem anfangs eine Luftfeuchtigkeit von 80–90% herrscht. Okklusion der Haut (durch Salben oder Kunststofffolien) bewirkt eine Verminderung des TEWL und eine beschleunigte Reifung des Barrieredefektes. Die Anwendung von Olivenöl oder von Paraffinöl reduziert den TEWL um bis zu 50%. Gleichzeitig wird die bakterielle Kolonisation der Haut und die Gefahr transkutaner Infektionen reduziert (Nopper et al. 1996). Da die postnatale Reifung der Lipidbarriere regional unterschiedlich einsetzt (Hardman et al. 1999), ist der TEWL in verschiedenen Körperregionen unterschiedlich ausgeprägt, am höchsten im Bereich des Abdomens.

! Cave:

Phototherapie und die Einwirkung von Wärmestrahlern führen zu einer Erhöhung der transepidermalen Wasserverdunstung um bis zu 20%. Dies ist bei der Berechnung der parenteralen Flüssigkeitszufuhr zu berücksichtigen.

2.2.2 Postnatale Entwicklung von Epidermis und Dermis

Die wichtigsten postnatalen Strukturveränderungen der Epidermis betreffen ihre Vernetzung mit der Dermis: Während das Stratum basale unmittelbar postnatal nahezu parallel zur Oberfläche verläuft, bilden sich im Verlauf der ersten Lebensmonate zunehmend dermale Papillen aus, die schließlich ein Ineinandergreifen beider Hautschichten bewirken. Dieser Prozess ist quantifizierbar anhand des Verhältnisses von Oberfläche zu Basalzellschicht.

! Cave:

Die verminderte dermoepidermale Vernetzung erklärt die erhöhte Empfindlichkeit der Neugeborenenhaut gegenüber Scherkräften, wie sie z. B. beim Entfernen von Heftpflastern entstehen (Lund et al. 1997).

Die Dermis als »Verschiebeschicht« zwischen Epidermis und subkutanem Fettgewebe besteht überwiegend aus dem Strukturprotein Kollagen (75% des Trockengewichtes). Während das dermale Kollagen bei Erwachsenen zu 80–90% aus Typ-I-Kollagen besteht, enthält die neonatale Dermis noch zu 50–60% das »fetale« Kollagen III. Dieses wird jedoch im Verlauf der ersten Lebenswochen rasch durch Kollagen I ersetzt. Der Elastingehalt der Neugeborenenhaut ist im Verhältnis zur Erwachsenenhaut hingegen vermindert.

Im Laufe der ersten Lebensmonate erfolgt auch nach Normalisierung des TEWL noch eine weitere funktionelle Reifung der Epidermis. Die Haut des Neugeborenen ist im Vergleich zu älteren Säuglingen relativ trocken und rau. Die Hydratation des Stratum corneum lässt sich mittels Corniometrie, die Hautrauigkeit mittels mikrotopographischer Untersuchungsmethoden quantifizieren. Innerhalb der ersten 3 Lebensmonate nimmt die Kapazität der Säuglingshaut, Wasser zu binden, signifikant zu und erreicht mit etwa 3 Monaten Erwachsenenwerte. Parallel dazu tritt eine Glättung der Hautoberfläche ein (Höger u. Enzmann 2002).

Bei der Geburt weist die Haut des Neugeborenen noch einen neutralen oder leicht alkalischen pH-Wert von 6,2–7,5 auf, der auf die leicht alkalische Amnionflüssigkeit zurückzuführen ist und nicht durch das Gestationsalter beeinflusst wird. Bereits innerhalb der ersten 24 Stunden post partum kommt es zu einem deutlichen Abfall des Haut-pH-Wertes. Mit etwa 4 Wochen ist der Normbereich von 5,2–5,5 erreicht, den auch ältere Kinder und Erwachsene aufweisen (Höger 2004). Trotzdem ist die pH-Homöostase der Haut des Neugeborenen und Säuglings noch labil: Nach Kontakt mit alkalischen Substanzen (Alkali-seifen) dauert es länger als bei Erwachsenen, bis der physiologische pH-Bereich wieder erreicht ist.

2.2.3 Schweißdrüsenfunktion und Thermoregulation

Transkutaner Wärmeverlust erfolgt zum einen wie oben geschildert parallel mit der Evaporation, zum anderen durch Wärmestrahlung und Wärmeleitung. Aufgrund ihrer – bezogen auf das Körpergewicht – großen Körperoberfläche sind Früh- und Neugeborene besonders wärmeverlustgefährdet.

Eine Besonderheit der Neugeborenenhaut ist das braune subkutane Fettgewebe, das bis zu 6% des Körpergewichtes umfasst und neben der Subkutis (insbesondere im Bereich von Skapula und Axillen) auch in der Nierenkapsel und im Mediastinum vertreten ist. Das braune Fettgewebe ist von essenzieller Bedeutung für die Thermogenese des Neugeborenen (»zitterfreie Wärmegewinnung«). Es wird im Verlauf der ersten Lebensjahre kontinuierlich durch »weißes« Fettgewebe ersetzt.

Die Fähigkeit, durch Vasokonstriktion die Wärmeabstrahlung zu vermindern, ist bei Neugeborenen noch nicht ausgereift. Ein Abfall der Körpertemperatur kann zu Azidose und intrazerebralen Hämorrhagien führen. Bei der Pflege, Untersuchung und dem Transport von Neugeborenen ist daher auf Einhaltung eines Umgebungstemperatur-optimums von 35–37°C zu achten. Bei Frühgeborenen hat sich zusätzlich die Verwendung von Polyethylenabdeckungen bewährt.

Obwohl bereits bei Geburt 3 Mio. ekkrine Schweißdrüsen vorhanden sind, deren Dichte beim Neugeborenen sogar höher ist als beim Erwachsenen, ist die Fähigkeit zum thermalen Schwitzen beim Neugeborenen noch nicht ausgereift, d. h. die Induktionsschwelle zum Schwitzen ist signifikant höher als beim Erwachsenen. Die Höhe dieser Induktionsschwelle ist abhängig vom Gestationsalter. Bei Frühgeborenen besteht in den ersten Lebenstagen eine absolute Anhidrose. Eine Normalisierung der Schwitzfunktion tritt erst im Verlauf der ersten 6–8 Lebensmonate ein.

2.2.4 Talgdrüsenfunktion

Die Talgdrüsen des Feten sind von der 19. Gestationswoche an funktionsfähig; sie tragen zur Bildung der Vernix caseosa bei. Post partum wird ihre Aktivität von maternalen Androgenen reguliert. Die über Muttermilch übertragenen Androgene führen bei gestillten Kindern zu einer verlängerten und verstärkten Stimulation der Talgdrüsen und begünstigen die Entstehung der sog. »Acne neonatorum« (► unten). Daher haben nicht gestillte Kinder eine etwas trockenere Haut als gestillte Kinder. Nach dem Abstillen endet die androgene Stimulation, und die Talgdrüsen treten in eine Ruhephase ein, die bis zur Pubertät anhält.

2.3 Transitorische Veränderungen der Neugeborenenhaut

Viele Neugeborene weisen eine Anzahl von Hautveränderungen auf, die als »physiologisch« oder »normal« gelten und keinen Krankheitswert besitzen.

2.3.1 Vegetative Gefäßreaktionen

Harlekinfarbwechsel

Bis zu 5% aller reif geborenen Neugeborenen zeigen ein eigenartiges Phänomen, das als Harlekinfarbwechsel bezeichnet wird. Wenn ein solches Baby auf der Seite liegt, wird die obere Hälfte des Körpers blass, und die untere Hälfte erscheint tiefrot. Dreht man es auf die andere Seite, tritt ein Farbwandel auf, sodass das vorher tiefrote Areal jetzt blass wird und umgekehrt. Dabei zeigt sich entlang der Mittellinie eine klare Trennung zwischen dem tiefroten und dem blassen Areal.

! Cave:

Wenn ein Harlekinfarbwechsel noch bei Kindern, die älter als 4 Wochen sind, beobachtet werden kann, sollte eine Hypoxie aufgrund eines Herzfehlers ausgeschlossen werden.

Als Ursache des zumeist harmlosen Harlekinfarbwechsels gilt eine Störung des Gefäßtonus, der von einem unreifen hypothalamischen Zentrum unzureichend gesteuert wird.

Cutis marmorata

Neugeborene und Säuglinge reagieren auf Kälte üblicherweise mit einer großmaschigen lividen Scheckung der Haut. Diese harmlose funktionelle Gefäßreaktion wird Cutis marmorata (Abb. 2.1) genannt und beruht auf einer Atonie der Venolen und einer Hypertonie der Arteriolen der tieferen dermalen Gefäße. Hiervon abgegrenzt werden muss das Van-Lohuizen-Syndrom (Cutis marmorata teleangiectatica congenita), bei dem eine vaskuläre Anomalie vorliegt.



■ **Abb. 2.1.** Cutis marmorata als Nebenbefund. Das Neugeborene leidet außerdem an einer mild ausgeprägten lamellären Ichthyose

2.3.2 Erythema »toxicum« neonatorum

Epidemiologie. Vorkommen bei 30–70% aller Neugeborenen.

Ätiologie. Ungeklärt. Der Nachweis aktivierter Makrophagen und dendritischer Zellen und die vermehrte Synthese proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-8) und Chemokine (Eotaxin) sprechen für eine überschießende Aktivierung des noch unreifen Immunsystems, möglicherweise als Reaktion auf den Erstkontakt mit apathogenen Hautbakterien (Marchini et al. 2001). Der Begriff »toxicum« ist zwar etabliert, Hinweise auf eine »Intoxikation« gibt es jedoch nicht.

Klinisches Bild. Das Erythem entwickelt sich meist am 2. Lebenstag. Auf erythematösem Grund bilden sich 1–2 mm große Papeln, Vesikel und Pusteln (Abb. 2.2); Handteller und Fußsohlen werden ausgespart. Das Erythema neonatorum klingt innerhalb weniger Tage wieder ab.

Diagnostik. Im Tzanck-Test von einer Pustel lassen sich vermehrt eosinophile Leukozyten nachweisen. In 20% besteht auch eine periphere Eosinophilie.



■ **Abb. 2.2.** Erythema »toxicum« neonatorum im erythematös-ödematösen Stadium (Beobachtung von Prof. Dr. H. Cremer, Heilbronn)



■ **Abb. 2.3.** Transitorische neonatale pustulöse Melanose



■ **Abb. 2.4.** Saugblasen am Handrücken eines Neugeborenen (Beobachtung von Prof. Dr. H. Cremer, Heilbronn)

2.3.3 Transitorische neonatale pustulöse Melanose

Epidemiologie. Mit einer Prävalenz von 4–5% insbesondere bei farbigen Neugeborenen relativ häufig, während bei anderen Rassen nur etwa eines von 500–1000 Neugeborenen erkrankt.

Ätiologie. Nach gegenwärtiger Auffassung handelt es sich um eine Variante des Erythema toxicum neonatorum (Abschn. 2.3.2).

Klinisches Bild. Im Unterschied zum Erythema toxicum neonatorum sind Vesikel und Pusteln bereits bei Geburt vorhanden, bevorzugt im Bereich von Gesicht, oberem Thorax und glutäal, aber auch palmoplantar. Ein erythematöser Hof ist nicht vorhanden (■ Abb. 2.3). Die Läsionen verkrusten spontan im Verlauf einiger Tage und heilen unter Schuppung ab. Bei dunkelhäutigen Neugeborenen hinterlassen sie oftmals unscharf begrenzte, hyperpigmentierte Maculae, die für 2–3 Monate persistieren können.

Diagnostik. Der Bläscheninhalt ist steril und zeigt multiple Neutrophile.

Differenzialdiagnose. Erythema toxicum neonatorum, bullöse Impetigo, Herpesinfektion.

Therapie. Nicht notwendig.

2.3.4 Lokalisierte Saugblasen

Insbesondere an den Fingern und Unterarmen können Kinder bei Geburt kleinere Blasen aufweisen, die als intrauterine Saugartefakte angesehen werden (■ Abb. 2.4).



■ **Abb. 2.5.** Mongolenflecken in der Sakroiliakalregion

2.3.5 »Mongolenfleck«

Epidemiologie. Vorkommen bei 80–90% aller asiatischen und farbigen Neugeborenen und bei bis zu 10% weißhäutiger Säuglinge.

Ätiologie. Unvollständige Migration der Melanozyten von der Neuralleiste in die Haut.

Klinisches Bild. Die bei Geburt oder wenig später auffallenden unregelmäßig und unscharf begrenzten blaugrauen Flecken (■ Abb. 2.5) werden durch umschriebene Ansammlungen von Melanozyten in der tiefen Dermis hervorgerufen. Vor allem, wenn sie wie in mehr als 3/4 der Fälle in der Sakroiliakalregion auftreten, werden sie als Mongolenflecken bezeichnet. Üblicherweise nehmen sie im 1. Lebensjahr an Größe und Intensität zu und bilden sich dann in den darauf folgenden 1–4 Jahren spontan zurück, größere langsamer als kleine. Im Alter von 5 Jahren sind 97% der Mongolenflecken nicht mehr erkennbar (Abschn. 9.4.3).

2.3.6 Milien und Epstein-Perlen

Epidemiologie: Milien finden sich bei 40–50% aller Neugeborenen.

Ätiologie. Unbekannt.

Klinisches Bild. Milien imponieren als weißliche epidermale Papeln mit einem Durchmesser von 1–2 mm, bevorzugt im Bereich von Stirn, Wangen und Nasenrücken (▣ Abb. 2.6). Sie sind teils bereits bei Geburt vorhanden, teils treten sie erst im Verlauf des 1. Lebensjahres auf. Milien entsprechen kleinen epidermalen Zysten, die vom Talgdrüsenapparat der Vellushaare ausgehen. Sie rupturieren meist nach einigen Wochen und bilden sich spontan zurück. Bei 60–70% der Neugeborenen finden sich im Bereich des harten Gaumens weißliche Papeln, die ein Äquivalent der Milien darstellen und sich gleichfalls spontan zurückbilden (»Epstein-Perlen«). Im Bereich der Zahnleiste auftretende »Milien« werden als »Bohn-Noduli« bezeichnet.

Differenzialdiagnose. Nach Traumen, Blasen oder tiefen Entzündungen können sich sekundär Milien bilden, die als Narbenäquivalent gelten. Auch im Rahmen ektodermaler Dysplasien werden Milien beobachtet.



▣ Abb. 2.6. Milien

Therapie. Meist nicht erforderlich. Persistente Milien können mit der Lanzette eröffnet und exprimiert werden.

2.4 Hauterkrankungen des Neugeborenenalters

2.4.1 Erkrankungen der Epidermis

Miliaria

Epidemiologie. Bei Neugeborenen häufig.

Ätiologie. Verlegung der Schweißdrüsenausführungsgänge innerhalb des Stratum corneum (Miliaria cristallina) oder innerhalb der Epidermis (Miliaria rubra).

Klinisches Bild. Bei der Miliaria cristallina bestehen winzige klare Bläschen ohne Erythem an Kopf, Hals und Stamm des Neugeborenen (▣ Abb. 2.7). Die Miliaria rubra tritt am häufigsten bei Kleinkindern in Form kleinster, von einem Erythem umgebener Papulovesikel in Erscheinung und bevorzugt den Hals und die großen Beugen.

Therapie. Jede schweißtreibende Überwärmung des Körpers ist zu vermeiden. Weite, luftige Baumwollkleidung sollte bevorzugt werden (Näheres in Abschn. 36.2.2).

Neonatale zephale Pustulose

Synonym. Pityrosporumfollikulitis, Malassezia-Follikulitis, Acne neonatorum.

Epidemiologie. Auftreten bei etwa 15–20% der Neugeborenen.

Ätiologie. Durch maternale Androgene kommt es bereits gegen Ende der Fetalzeit, sub partu und bei gestillten Kindern auch post partum zu einer Stimulation der Talgdrüsen, die hyperplastisch erscheinen. Die androgene Stimulation disponiert zur Kolonisation mit lipophilen Hefen (Pityrosporum ovale, Synonym: Malassezia furfur). Diese



▣ Abb. 2.7. Miliaria cristallina



■ **Abb. 2.8.** Neonatale zephale Pustulose

Erreger lassen sich bei etwa 50–60% der Schwangeren auf der Kopfhaut nachweisen und werden post partum auf das Neugeborene übertragen. Größe und Aktivität der kindlichen Talgdrüsen stellen einen wichtigen Dispositionsfaktor dar, denn die Erkrankung tritt bei älteren Säuglingen – trotz zunehmend erfolgreicher Besiedlung der Kopfhaut (Bernier et al. 2002) – nicht mehr auf.

Klinisches Bild. Nach einer Latenzzeit von 2–3 Wochen kommt es beim Neugeborenen zu einer akneiformen Follikulitis im Bereich von Kapillitium, Gesicht und Nacken (■ Abb. 2.8).

Diagnostik. Im Pustelausstrich Nachweis von reichlich Pilzmyzelien und Mikrokonidien (Hellfeldmikroskopie), die wegen ihrer charakteristischen Form mit »spaghetti and meatballs« verglichen werden.

Differenzialdiagnose. Im Unterschied zu Erythema toxicum und transitorischer pustulöser Melanose Auftreten erst ab der 2./3. Lebenswoche.

Therapie. Ketoconazol-Shampoo (Terzolin) 2- bis 3-mal im Abstand von 3 Tagen bei Kind und Mutter, der mutmaßlichen Überträgerin, sowie Ciclopirox-Gel (Batrafen) oder Econazol-Lösung (Epi-Pevaryl) 6 Tage jeweils über Nacht in den betroffenen Arealen, morgens abwaschen.

Infantile Akropustulose

Epidemiologie. Seltene Erkrankung, die Jungen etwas häufiger betrifft. Obwohl ursprünglich v. a. bei dunkelhäutigen Kindern beobachtet, kommt die infantile Akropustulose sehr wohl auch bei Neugeborenen in Europa und Asien vor (Belter u. Traupe 1988).



■ **Abb. 2.9.** Infantile Akropustulose

Ätiologie. Unklar. Bezüge zur eosinophilen pustulösen Follikulitis (Vicente et al. 1996) und v. a. zur Skabies (Prendiville 1995) im Sinne einer postskabiösen Reaktion werden diskutiert.

Klinisches Bild. Die infantile Akropustulose ist durch das Auftreten von juckenden, 1–2 mm großen sterilen Bläschen (■ Abb. 2.9) gekennzeichnet, die rasch pustulös eintrüben und mit einer winzigen, halskrausenartigen Schuppung abheilen. Prädilektionsstellen sind Handinnenflächen und Fußsohlen. In abnehmender Häufigkeit sind ferner distale Extremitäten, Kapillitium, Rumpf sowie proximale Extremitäten befallen. Die Erkrankung verläuft meist schubweise mit abnehmender Aktivität und heilt von selbst aus.

Histologie. Charakteristisch sind unilokuläre intraepidermale Hohlräume mit nekrotisierenden Keratinozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie mononukleären Zellen.

Differenzialdiagnose. Skabies, eosinophile pustulöse Follikulitis, Erythema neonatorum, transiente neonatale Pustulose.

Therapie. Lokal antipruriginöse Maßnahmen (Lotio alba, ggf. Zusatz von Polidocanol), bei anhaltendem Juckreiz evtl. Behandlung mit Antihistaminika (Cetirizin, 0,5 mg/kgKG/Tag für 3–4 Wochen). Bei unzureichendem Ansprechen Therapieversuch mit topischen Steroiden (Typ Prednicarbat, 1-mal tgl. für 2 Wochen). Nur bei ausgeprägtem, therapierefraktärem Krankheitsbild kann der Einsatz von Dapson erwogen werden (1–2 mg/kgKG/Tag).

! Cave:

Vor dem Einsatz von Dapson muss ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden; unter Therapie müssen Blutbild und Methämoglobin kontrolliert werden.

Antibiotika haben sich als unwirksam erwiesen. In der Regel wird man die Spontanheilung abwarten. Auch wenn die

Erkrankung möglicherweise eine immunologische Spätreaktion auf Skabiesmilben darstellt, sind wiederholte antiskabiose Behandlungen unnützlich und schaden nur.

Eosinophile pustulöse Follikulitis

Epidemiologie. Selten.

Ätiologie. Unklar. Möglicherweise stellen die eosinophile pustulöse Follikulitis und die infantile Akropustulose unterschiedliche klinische Manifestationsformen derselben Erkrankung dar. Ob Bezüge zur eosinophilen pustulösen Follikulitis des Erwachsenen (M. Ofuji) bestehen, ist unsicher.

Klinisches Bild. Die im Säuglingsalter auftretenden Hautveränderungen bestehen aus 1–3 mm großen Pusteln, die sekundär verkrusten. Bevorzugt finden sie sich an der Kopfhaut, kommen aber auch an anderen Körperregionen vor. Das Allgemeinbefinden ist ungestört. Die Erkrankung nimmt einen schubweisen Verlauf und heilt meist innerhalb eines Jahres spontan aus.

Histologie. In der Dermis finden sich dichte, zumeist perifollikulär angeordnete Infiltrate, die reich an eosinophilen Granulozyten sind.

Therapie. Bei schwer betroffenen Kindern kann ein Behandlungsversuch mit Erythromycin unternommen werden, auch topische Kortikosteroide sind mit gewissem Erfolg eingesetzt worden (Giard et al. 1991).

Differenzialdiagnose. Erythema toxicum neonatorum, transiente neonatale Pustulose, infantile Akropustulose.

Kollodiumbaby

Epidemiologie. Selten (ca. 1:500.000).

Ätiologie. Das Kollodiumbaby ist ätiologisch heterogen. Einige Fälle beruhen auf einem Transglutaminase-1-Mangel und gehen später in eine lamelläre Ichthyosis über. Bei anderen Kindern wird im Verlauf als Ursache u. a. ein Sjögren-Larsson-Syndrom (Larrègue et al. 1986), eine Trichothiodystrophie, ein M. Gaucher, in 10% auch ein selbstlimitierter Verlauf mit vollständiger Abheilung (*selbstheilendes Kollodiumbaby*) festgestellt (Ergezinger et al. 1998). Offensichtlich liegt auch bei den meisten Fällen von selbstheilendem Kollodiumbaby ein Transglutaminase-1-Mangel vor (Raghunath et al. 1999).

Klinisches Bild. Bei Geburt sind die betroffenen Kinder von einer glänzenden kollodiumähnlichen Membran umgeben (Abb. 4.6), die auf charakteristische Weise innerhalb der ersten 48 h aufbricht und in großen Lamellen abschilfert. Nach wenigen Tagen entsteht der Eindruck einer normalen Haut, die allerdings am Stamm noch etwas Schuppung

aufweist. Das klinische Bild kann sehr ausgeprägt sein und umfasst häufig auch ein ausgeprägtes Ektropion sowie wulstige Lippen. Kollodiumbabys sind »Hochrisikoneugeborene« und leiden unter einer schweren Störung der Temperaturregulation und einem verstärkten TEWL (Buyse et al. 1993).

Therapie. Eine intensivmedizinische Betreuung ist in den ersten Lebenswochen erforderlich. Trotzdem beträgt die Mortalität auch heute noch etwa 11%. Bei Geburt lässt sich nicht entscheiden, ob die Erkrankung spontan abheilen oder welche der verschiedenen Ichthyosen sich später manifestieren wird (Abschn. 4.4).

2.4.2 Erkrankungen der Dermis

Transiente bullöse Dermolyse des Neugeborenen

Dieser seltenen Erkrankung liegen Mutationen im Kollagen-VII-Gen zugrunde (Christiano et al. 1997). Kennzeichen ist eine hochverletzliche Haut mit Blasenbildung (Abb. 2.10). Die Symptomatik ist von Geburt an vorhanden und bessert sich innerhalb von 2 Jahren erheblich. Bei einigen wenigen Fällen bleibt eine erhöhte Fragilität der Haut bestehen. Im Gegensatz zur Epidermolysis bullosa dystrophica weisen die betroffenen Patienten keine Hyperpigmentierungen, Nageldystrophien oder Zahnanomalien auf (Hashimoto et al. 1989). Hände und Füße stellen Prädispositionsstellen dar.

Therapie. Aufgrund der spontan einsetzenden Besserung ist nur eine symptomatische Therapie zur Verhinderung von Infektionen und zur Vermeidung von Druck erforderlich.

Extensive kongenitale Erosionen und Bläschen mit retikulärer Narbenbildung

Dieses sehr seltene Krankheitsbild ist möglicherweise Folge einer nicht erkannten intrauterinen Infektion. Bei Geburt besteht eine generalisierte Bläschenbildung, die zu ausge-



■ **Abb. 2.10.** Transiente bullöse Dermolyse des Neugeborenen (Beobachtung von Prof. Dr. L. Bruckner-Tuderman, Freiburg)

dehnten symmetrischen Erosionen und narbiger Abheilung führt. Die betroffenen Kinder werden oft unreif geboren und weisen gelegentlich eine Mikrozephalie und neurologische Symptome wie Krämpfe auf (Plantin et al. 1990).

Auch bei der differenzialdiagnostisch zu erwägenden *Incontinentia pigmenti* treten typischerweise Bläschen schon bei Geburt oder in den ersten Lebenstagen auf (Abschn. 6.4). Des Weiteren können sich systemische Mastozytosen mit Mastzellinfiltraten nicht nur der Haut, sondern auch der inneren Organe, in Form von Bläschen- und Blasenbildung und braunroten kutanen Knoten manifestieren (Abschn. 14.5.1 und 14.5.2).

2.4.3 Erkrankungen des subkutanen Fettgewebes

Subkutane Fettgewebsnekrose

Epidemiologie. Seltene und in der Regel vorübergehende Erkrankung des subkutanen Fettgewebes bei Neugeborenen, die gelegentlich mit einer Hyperkalzämie assoziiert ist.

Ätiologie. Als Ursache wird eine Schädigung des subkutanen Fettgewebes durch Druck oder länger andauernde Unterkühlung mit zeitweiliger Gewebshypoxie angenommen. Aufgrund der Verteilung der Läsionen haben Taieb et al. (1987) vorgeschlagen, dass es sich um einen regulatorischen Defekt des braunen Fettgewebes handelt. Die Ursache der Hyperkalzämie, die auch zu Kalkablagerungen in inneren Organen (Nephrokalzinose) führen kann, ist unbekannt.

Klinisches Bild. Die subkutane Fettgewebsnekrose manifestiert sich bei reifen Neugeborenen zumeist in den ersten 6 Lebenswochen in Form von schmerzlosen, oft bläulich-lividen, plattenartigen Verhärtungen (■ Abb. 2.11) mit bevorzugter Lokalisation an Gesäß, Schultern, Rücken, Wangen und Armen. Die Infiltrate fühlen sich gummiartig an, sind mit der Haut verbacken, aber auf der Unterlage verschieblich und können ulzerieren.



■ **Abb. 2.11.** Subkutane Fettgewebsnekrose (Beobachtung von Prof. Dr. H. Cremer, Heilbronn)

Histologie. Fokale nekrotisierende granulomatöse Pannikulitis mit Fibrosierung. In den Riesenzellen vom Fremdkörpertyp lassen sich sternförmige doppelbrechende Kristalle nachweisen.

Therapie. Aufgrund der spontanen Rückbildungstendenz ist eine Therapie in der Regel nicht erforderlich.

! Cave:

Wichtig ist die Überwachung der Serumkalziumkonzentration, da es zu lebensgefährlichen Hyperkalzämien kommen kann.

Sklerodema neonatorum

Epidemiologie. Sehr seltene Erkrankung, die als Komplikation bei peripartaler Asphyxie auftreten kann.

Ätiologie. Wesentlicher pathogenetischer Faktor ist ein peripartaler Sauerstoffmangel (Asphyxie). Die betroffenen Kinder sind bereits vor Einsetzen der Hauterkrankung schwer krank. Häufig handelt es sich um unreife Neugeborene mit schwerwiegenden Infektionen, Atemnotsyndrom oder Herzkrankheiten.

Klinisches Bild. Kennzeichnend ist eine holzartige Verhärtung der Haut, die ihren Ausgang insbesondere vom Gesäß, von der Hüfte oder den Waden nimmt. Diese Verhärtung kann sich rasch flächig ausbreiten, wobei allerdings Handteller und Fußsohlen ausgespart bleiben. Die Haut fühlt sich kalt an und kann ein geschecktes, violettes Gefäßmuster aufweisen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer massiven Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, und das Gesicht kann eine maskenartige Starre annehmen.

Histologie. Das subkutane Fettgewebe ist verdickt und zeigt eine granulomatöse Entzündung. Charakteristischerweise finden sich in den Fettzellen der Fettgewebeläppchen nadelartige Spaltbildungen.

Therapie. Neben intensivmedizinischer Pflege steht die Behandlung der zugrunde liegenden Störung im Vordergrund, d. h. Oxygenierung und antibiotische Therapie. Das Sklerodema neonatorum ist jedoch Ausdruck einer schwerwiegenden Hypoperfusion; daher ist ein letaler Ausgang oftmals nicht zu verhindern.

Differenzialdiagnose. Subkutane Fettgewebsnekrose und neonatale Kältepannikulitis.

Kältepannikulitis

Aufgrund der Unreife der Thermoregulation birgt jede Kälteexposition oder -applikation bei Neugeborenen die Gefahr einer Kältepannikulitis. Auslösend kann beispielsweise die Anwendung von Eis oder Kältekompressen zur Behand-

lung einer supraventrikulären Tachykardie sein (Ter-Poorten et al. 1995). Am häufigsten sind bei Neugeborenen die Wangen betroffen. Das klinische Bild ist durch erythematöse subkutane Knoten und Plaques gekennzeichnet, die innerhalb von Stunden oder Tagen nach Kälteexposition entstehen. Es handelt sich um eine harmlose Erkrankung, die üblicherweise keine Therapie erfordert, sondern innerhalb weniger Tage nach dem Kältetrauma spontan abheilt.

2.5 Infektionskrankheiten

Infektionen in der Neonatalperiode sind potenziell lebensgefährlich.

! Cave:

Anders als beim älteren Kind beginnen Infektionen häufig mit unspezifischen Symptomen (Trinkunlust, Temperaturinstabilität, fahles Hautkolorit), »klassische« Hinweise auf eine Infektion wie Fieber oder auch typische Blutbildveränderungen fehlen oft. Dennoch können sie rasch zur Generalisation mit Sepsis und Meningitis führen. Nicht selten deuten Hautsymptome auf eine beginnende Neugeboreneninfektion hin.

Übersicht 2.1. Mögliche Infektionserreger in der Neonatalperiode, die Vesikel und Pusteln induzieren können

- **Bakterien:**
Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Treponema pallidum, Listeria monocytogenes, Pseudomonas spp., Haemophilus influenzae
- **Pilze und Hefen:**
Candida spp., Pityrosporum ovale, Aspergillus spp.
- **Viren:**
Herpes-simplex-Virus, Varicella-zoster-Virus, Zytomegalievirus (CMV)
- **Protozoen:**
Sarcoptes scabiei, Toxoplasma spp

Übersicht 2.2. Akronym »STORCH« für die »klassischen« kongenitalen Infektionen

- S Syphilis
- T Toxoplasmose
- O Others: Listeriose, Infektionen durch HIV, Enteroviren u. a.
- R Rubella
- C CMV-Infektion (engl.)
- H Herpesvirusinfektionen

Vesikel- und Pustelbildung kann infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen haben (Übersicht 2.1). Für die »klassischen« kongenitalen Infektionen soll das Akronym »STORCH« eine Merkhilfe sein (Übersicht 2.2).

Makulopapulöse Exantheme sind im Neugeborenenalter eher ungewöhnlich und selten spezifisch. Sie können im Rahmen perinataler Infektionen auftreten.

Für weitergehende Informationen sei auf das »Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen« der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2003) verwiesen.

2.5.1 Konnatale Röteln

Insbesondere, wenn sich ein Fetus vor der 20. Schwangerschaftswoche mit dem Rötelnvirus infiziert, kann dies zu einer schweren Infektion mit der Folge einer Embryopathie führen. Die oft untergewichtigen Neugeborenen sind häufig taub, haben einen Herzfehler und weisen Katarakte auf (*Gregg-Syndrom*). Typische Hautveränderungen sind umschriebene, rundliche, rotbläuliche, z. T. infiltrierte, 3–8 mm große Flecken und Papeln. Histologisch finden sich hier sehr häufig Hinweise auf eine dermale Erythrozytose (blueberry-muffin-artige Läsionen). Im Blutbild zeigt sich häufig eine ausgeprägte Thrombozytopenie. Die Hautläsionen sind sehr kontagiös (auch: Abschn. 21.4).

2.5.2 Konnatale Varizellen

Das konnatale Varzellensyndrom und neonatale Varizellen werden ausführlich in Abschn. 18.2 dargestellt. Klinisch bedeutsam ist, dass die Inkubationszeit bei neonatalen Varizellen verkürzt ist und das Krankheitsbild in einem hohen Prozentsatz der betroffenen Kinder letal verläuft, da es zur Beteiligung innerer Organe und des ZNS kommen kann. Treten Varizellen bei der Mutter im Zeitraum 5 Tage vor bis 5 Tage nach Entbindung auf, muss davon ausgegangen werden, dass das Neugeborene keine ausreichenden Mengen schützender IgG-Antikörper durch die Mutter erhalten hat. In diesen Fällen ist eine intravenöse Behandlung mit Aciclovir (3-mal 15–20 mg/kgKG/Tag) sowie die Gabe von Hyperimmunglobulin indiziert.

Empfohlen wird die Varizellenprävention durch aktive Immunisierung aller Kinder im Rahmen der Grundimmunisierung (12.–15. Lebensmonat) sowie seronegativer Personen; bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt der Anteil der Seronegativen bei etwa 4%.