

Histopathologie und Ultrastruktur der Haut bei Protoporphyrinämie

INGRUN ANTON-LAMPRECHT und AUGUSTE BERSCH

Universitäts-Hautklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. U. W. Schnyder)
und Abteilung für Dermatologische Grundlagenforschung der Universitäts-Hautklinik
Heidelberg (Leiterin: Dr. I. Anton-Lamprecht)

Eingegangen am 7. September 1970

Histopathology and Ultrastructure of the Skin in Erythropoietic Protoporphyrinia

Summary. Erythropoietic protoporphyrinia is characterized by disturbances in porphyrin metabolism as well as by light sensitivity of the skin with primary edema and secondary pachydermia.

In light-exposed areas of the skin homogeneous masses are disposed around the small vessels of the upper dermis. These masses give a positive PAS reaction by histochemistry and display a finely fibrillar ultrastructure by electron microscopy. The basal laminae of the small vessels are increased in number and often show continuity with the fibrillar masses. Basal laminae and fibrillar masses are of the same ultrastructure.

Presumably the fibrillar masses represent remnants of the multiplied basal laminae of the vessels admixed with degeneration products of collagen and transuded substances.

Zusammenfassung. Die erythropoetische Protoporphyrinämie ist durch eine Störung des Porphyrinstoffwechsels sowie durch Lichtsensibilität der Haut mit primärem Ödem und sekundärer Pachydermie gekennzeichnet.

Nach Lichtexposition finden sich in den veränderten Hautarealen im Bereich um die kleinen Gefäße der oberen Dermis homogene, histochemisch PAS-positive, elektronenmikroskopisch feinfibrilläre Massen. Die Basallaminae der Gefäße sind regelmäßig vervielfacht; ihre konzentrischen Schichten gehen an vielen Stellen kontinuierlich in die ungeschichteten Massen über. Basallamina-Schichten und perivaskuläre Massen besitzen die gleiche Feinstruktur.

Die feinfibrillären Massen werden als das Endprodukt eines Kombinationsschadens angesehen; an ihrer Entstehung dürften die stark vermehrten Basallaminae der Gefäße, Anteile des kollagenen Bindegewebes sowie Transsudate beteiligt sein.

Im Jahre 1953 beschrieben Kosenow und Treibs eine Lichtdermatose, die sie als erythropoetische Protoporphyririe bezeichneten.

Die protoporphyrinämische Lichtdermatose ist erblich und manifestiert sich im frühen Kindesalter (Gasser-Wolf, 1965). Für den abnormen Porphyrinstoffwechsel dieser Patienten ist der erhöhte Protoporphyringehalt in den Faeces und den Erythrocyten kennzeichnend. Die zahlreichen rot fluoreszierenden Erythrocyten (Fluorocyten) sind ein sicheres diagnostisches Kriterium.

Zur Abgrenzung gegen die übrigen Porphyriiformen ist vor allem das Fehlen einer Porphyrinurie charakteristisch (Ziegler, 1966).

Die klinischen Symptome der Haut: Die Primäreffloreszenzen entstehen mit der Frühjahrssonnenreizidivierend hauptsächlich im Gesicht und auf den Handrücken. Die Haut ist an diesen Stellen gerötet und ödematos geschwollen, ge-

legentlich finden sich petechiale Blutungen. Subjektiv werden Brennen und Juckreiz verspürt. Später verfärbt sich die Haut an umschriebenen Stellen dieser lichtexponierten Regionen rostig braunrot. Als Sekundäreffloreszenzen treten Pachydermie, Hyperkeratosen und Rhagaden sowie strichförmige Närbchen auf.

Die histologischen Veränderungen bei der erythropoetischen Protoporphyrinämie sind erst relativ spät beschrieben worden. Die ersten Befunde stammen von Hornstein und Klingmüller (1961, 1965). Einen Überblick über histologisch-histochemisch erarbeitete Befunde gibt Ryan (1966). Die erste elektronenoptische Untersuchung der Haut bei Protoporphyrinämie wurde von Ryan und Madill 1968 durchgeführt.

Wir hatten Gelegenheit, hier drei typische Fälle von Protoporphyrinämie zu beobachten. Vom Fall 1 konnten wir eine Hautbiopsie vom Handrücken sowohl lichtmikroskopisch als auch elektronenoptisch untersuchen. Von den beiden anderen Fällen stehen nur lichtmikroskopische Befunde zur Verfügung.

Kasuistik

Fall 1. N., Horst, 18 Jahre.

Familienanamnese stumm.

Eigene Anamnese: Seit dem 4. Lebensjahr typische lichtabhängige Veränderungen an exponierten Stellen des Kopfes und der Arme. Abheilen im Winter unter Bildung von Närbchen und zunehmender Pachydermie über den Fingerknöcheln.

Laborbefunde. Protoporphyrin im Blut gegenüber dem Normalwert von 20—50 $\mu\text{g}\text{-}\%$ mit 1716,34 stark erhöht. Die Protoporphyrinbestimmung wurde von Dr. G. Ziegler, Oberarzt, Derm. Klinik Basel, durchgeführt. Koproporphyrin im Blut gegenüber dem Normalwert von 0,5—2,0 $\mu\text{g}\text{-}\%$ mit 5,23 ebenfalls erhöht. Gesamtporphyrine im Stuhl: erhöht. Fluorocyten: + + + stark vermehrt.

Histologie Nr. 2294/68. Probeexcision vom Handrücken. Die Oberfläche der Epidermis ist grob höckerig und wird von orthokeratotischen lockeren Hornlamellen bedeckt, die auch die Krypten und trichterartig erweiterten Mündungen der Haarfollikel ausfüllen. In den Papillen und etwas unterhalb von ihnen sind die Capillarschlingen vermehrt und erweitert, die Papillen selbst sind daher erheblich verbreitert. Die Reteleisten zwischen ihnen sind komprimiert.

Zur Verbreiterung der Papillen trägt weiter bei, daß die Capillaren von einer mantelartigen Substanz umgeben sind, die Histiocyten, Fibrocyten und spärlich auch Erythrocyten enthält. Zahlreiche größere und kleinere Spalten unterteilen diese Substanz in dicke und dünne, netzartig miteinander verflochtene Bündel. Diese färben sich in der van Gieson-Färbung schwach gelb und in der Masson-Goldner-Färbung schwächer grün als z. B. intaktes Bindegewebe der tieferen Coriumschichten. Elastische Fasern sind in den Papillen mit Ausnahme einer schmalen, unmittelbar unter der Epidermis gelegenen Zone verdrängt. Sie ziehen jeweils zu den Kanten der Reteleisten hinauf und lassen diese wie auf Brückenpfeiler gelagert erscheinen. Die Reticulinfasern erscheinen nicht vermehrt. Die PAS-positive Substanz selbst ist nicht sensu stricto mit Silber tingierbar. Die PAS-positiven, diastase-resistenten perivasculären Bänder sind Kongorot-negativ. Außerdem findet sich eine HALE-positive schmale Zone, die unmittelbar unter der Epidermis gelegen ist. In den Spalten der netzartig miteinander verbundenen PAS-positiven Substanz ist ebenfalls HALE-positives schlierenartiges Material nachzuweisen (Abb. 1).

Abb. 1. a Histologie Nr. 1315/68. HE, Objektiv 25 \times : Kuppelartig aufgeweiteter Papillarkörper, perivasculäre mantelförmige Massen; Erythrocyten außerhalb der Gefäße. b Histologie Nr. 1315/68. PAS. Objektiv 16 \times : Die perivasculären Massen sind PAS-positiv. c Histologie Nr. 2294/68. Saures Hämatin Baker, Objektiv 25 \times : Kontrastärmer Niederschlag entlang der Capillarschlingen. d Histologie Nr. 2294/68. Hale-PAS, Objektiv 10 \times : Die homogenen Massen reichen bis in das Corium

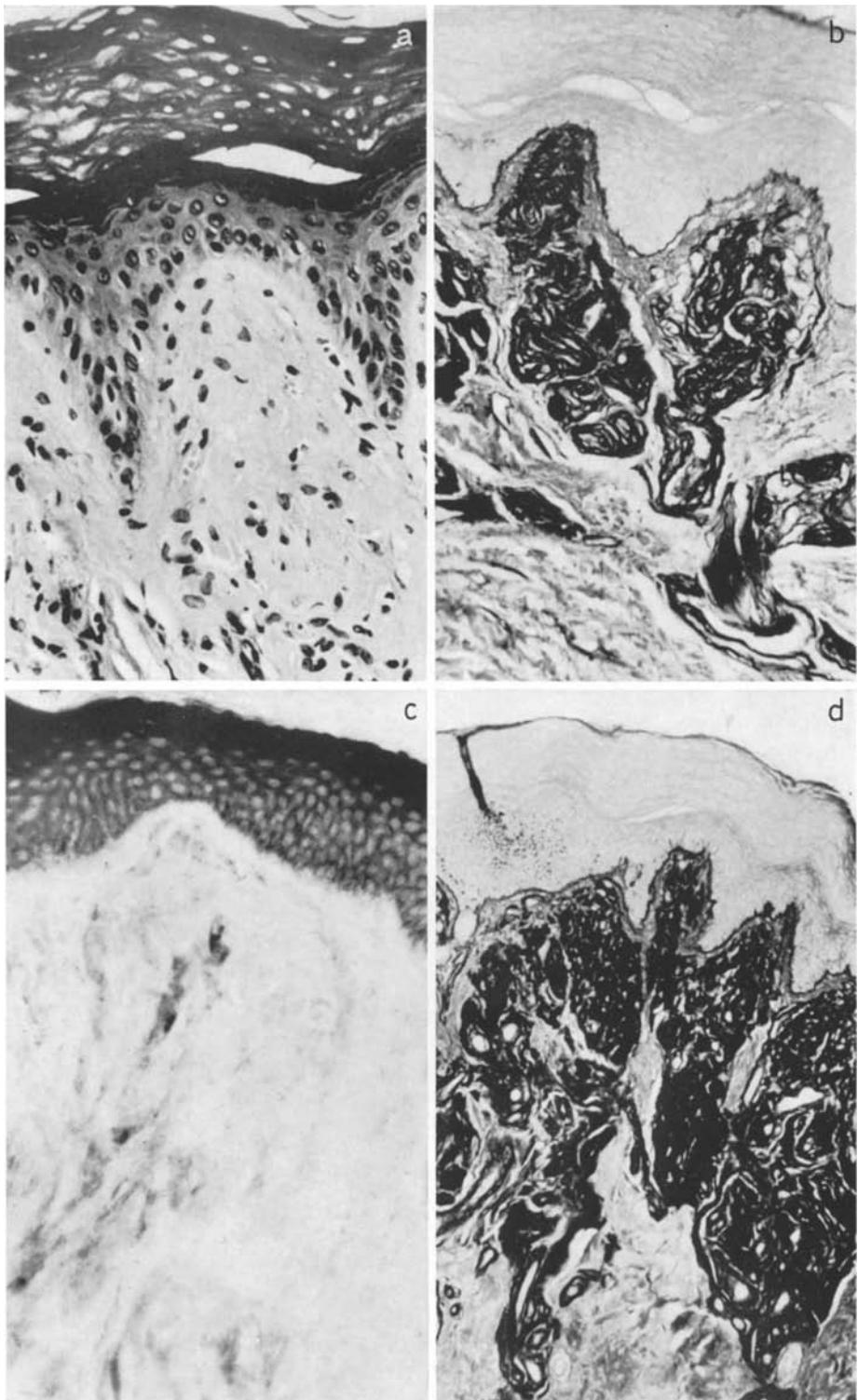


Abb. 1 a—d

Fall 2. F., Peter, 9 Jahre.

Familienanamnese stumm.

Eigene Anamnese: Im Sommer des 6. und 7. Lebensjahres Juckreiz und kissenartige Schwellung der Handrücken und der Unterarmstreckseiten, weniger des Nasenrückens und der Jochbeinregion. An sekundären Veränderungen finden sich auf den Wangen flache, strichförmige Närbchen. Die Handrücken sind über den Fingerknöcheln pachydermisch.

Laborbefunde. Fluorocyten positiv. Koproporphyrin im Blut erhöht (3,35 µg-%) (Normalwert 0,5—2,0 µg-%). Protoporphyrin im Blut erhöht mit 1061,85 (Normal 20—50 µg-%). Porphyrine im Urin negativ.

Histologie Nr. 1316/68. Probeexcision vom Handrücken. Die beschriebenen histologischen Veränderungen sind in allen Teilen grundsätzlich die gleichen, wie in Fall 1 beschrieben. Insbesondere zeigt die Phospholipidfärbung nach Baker einen kontrastarmen Niederschlag im Bereich der Capillarschlingen der Papillarkörper (s. Abb. 1 c).

Fall 3. H., Thomas, 10 Jahre.

Familienanamnese stumm.

Eigene Anamnese: Seit dem 3. Lebensjahr bestehen im Sommer im Gesicht, an den Ohrmuschelrändern und auf den Handrücken Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut. Die Veränderungen hinterlassen feine strichförmige Narben auf den Wangen und Pachydermie über den Fingerknöcheln.

Laborbefunde. Fluorocyten positiv. Koproporphyrin im Blut erhöht mit 8,38 µg-% (normal 0,5—2,0 µg-%). Protoporphyrin im Blut erhöht mit 2463,40 (normal 20—50 µg-%). Porphyrine im Urin negativ.

Histologie Nr. 1315/68. Excision vom Handrücken. Die beschriebenen histologischen Veränderungen sind grundsätzlich die gleichen, wie in Fall 1 und 2 beschrieben.

Ultrastruktur

Methodik

Für die elektronenmikroskopische (em.) Untersuchung wurde Haut aus dem pachydermatisch veränderten Handrücken des Patienten Horst N. (Fall Nr. 1) im Eiswürfelbad zu einem Teil in 3,15% Glutardialdehyd in $1/15$ mol. Phosphatpuffer von pH 7,2 fixiert und in 1% gepufferter OsO₄ nachfixiert, zum anderen Teil in einem Osmiumsäure-Kalumbichromat-Gemisch von pH 7,6 (Anton-Lamprecht, 1965) fixiert. Nach der Entwässerung über Alkohol bzw. Aceton wurden die Proben in Epon 812 bzw. in Vestopal W eingebettet. Die Ultra dünnsschnitte wurden mit 1% Uranylacetat und Bleicitrat (Reynolds) kontrastiert. Die em. Untersuchung wurde an einem Siemens Elmiskop Ia durchgeführt. Die fotografische Registrierung erfolgte auf Aagepe FF-Planfilm.

Befunde

Die wesentlichsten Veränderungen an lichtexponierter Haut sind auch em. auf das obere Coriumdrittel beschränkt. Die Epidermis ist in ihrer Feinstruktur normal. Die klinisch und histologisch feststellbare Hyperkeratose ist em. an den dichten Hornauflagerungen ebenso erkennbar wie an der reichlichen Synthese von Keratohyalin, bei dessen Bildung jedoch keine Abweichung von normaler Haut vorhanden zu sein scheint.

Abkürzungen: *SB* Stratum basale, *BL* Basallamina, *E* Endothel, *F* Fibroblast, *N* Zellkern, *M* Mitochondrien, *G* Golgikörper, *C* Centriol, *K* Kollagen, *FM* fibrilläre Massen

Abb. 2a. Feinfibrilläre Massen unterhalb eines schmalen subepidermalen Streifens normalen Bindegewebes. Die Basallamina der Basalzellen ist einfach und von normaler Breite. OsO₄-Kalumbichromat, Epon. 12000 \times . b Enge Beziehungen der feinfibrillären Massen zu den Gefäßen des Coriums. Basallamina des Gefäßes vervielfacht. Glutardialdehyd-OsO₄, Epon. 6000 \times

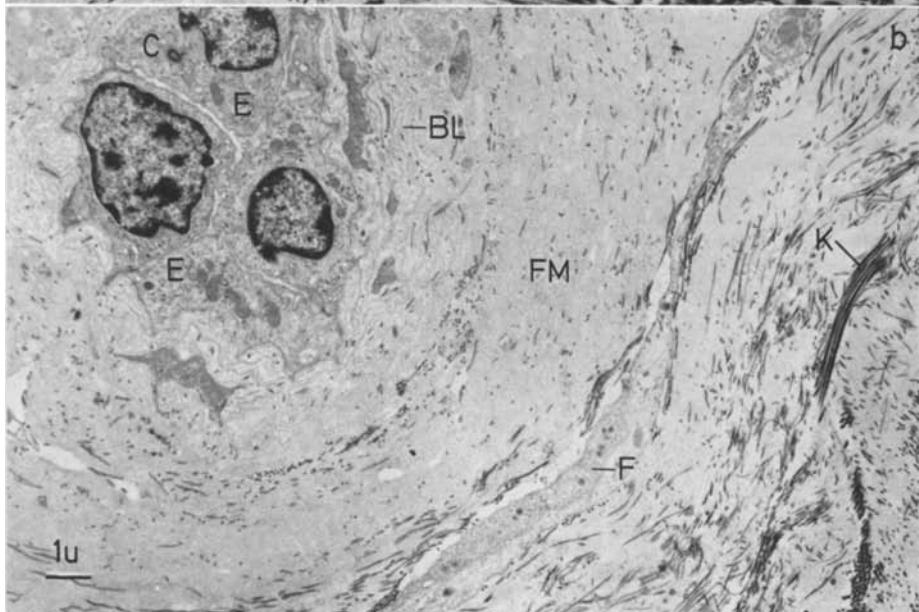
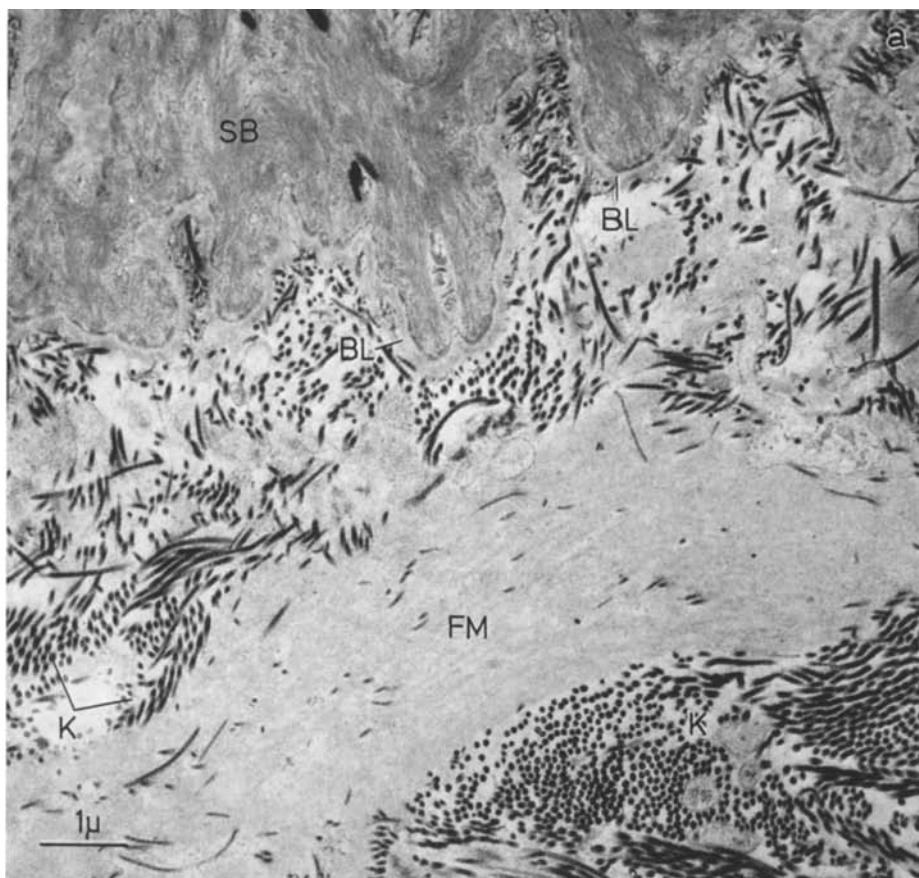


Abb. 2a u. b

Die dermo-epidermale Kontaktzone (junction) ist im Zusammenhang mit den Befunden im Corium von besonderem Interesse: Ihre Basallamina ist einfach und von normaler Breite (Abb. 2a). Unter der Kontaktzone liegt ein schmaler Streifen normalen Bindegewebes, in welchem Kollagenfibrillen und feine Geflechte retikulärer Fasern vorhanden sind; an der Kontaktzone selbst können „anchoring fibrils“ (Palade and Farquhar, 1965) nachgewiesen werden.

Unmittelbar unter diesem schmalen Streifen, der durchschnittlich 2—5 μ dick ist, beginnen die Ablagerungen, die sich lichtoptisch als homogene, PAS-positiv reagierende Massen darstellen lassen (Abb. 2a). Diese Massen erfüllen große Areale des Papillarkörpers und des oberen Coriums und weisen deutliche Beziehungen zu den Gefäßen auf (Abb. 2b).

Gegen die Bindegewebs-Grundsubstanz sind diese Massen häufig scharf abgegrenzt (Abb. 3). Zwischen ihnen finden sich kleine Kollagenfibrillenbündel und celluläre Elemente, wie vereinzelt liegende Fibroblasten, Histiocyten (Abb. 3) und kleine Nester von Lymphocyten, deutlich vermehrt Mastzellen und Makrophagen; außerdem sind gelegentlich einzelne extravasale Erythrocyten nachweisbar. Der elektronenoptische Kontrast der perivasculären Massen ist von der Wahl des Einbettungsmediums abhängig. In dem Polyepoxid Epon 812 ist ihr Kontrast sehr viel schwächer (Abb. 2, 3, 4a) als in dem Polyester Vestopal W (Abb. 4b). Ihre Feinstruktur läßt sich in Vestopal wesentlich deutlicher darstellen (Abb. 4c): es handelt sich um eine feinfibrilläre Substanz mit recht einheitlichen Fibrillen-Durchmessern ($56 \pm 2 \text{ \AA}$). Diese Fibrillen unterscheiden sich eindeutig von reifem und degenerierendem Kollagen und zeigen kein periodisches Streifungsmuster. Sie bilden ein netzartiges Geflecht, in das meist einzeln liegende Kollagenfibrillen eingeschlossen sind. Ein Vergleich dieser eingeschlossenen Kollagenfibrillen mit solchen aus frei in der Grundsubstanz liegenden Kollagenbündeln zeigt, daß sich beide in ihren Durchmessern und Streifungsmustern unterscheiden. Die Durchmesser betragen im freien Kollagen 700—800 \AA , im eingeschlossenen Kollagen nur etwa 400 \AA (Abb. 4c). Im freiliegenden Kollagen ist an vielen Stellen ein charakteristisches Streifungsmuster erkennbar, das mit einer Periodik von 620—630 \AA dem des nativen Kollagens entspricht. Im eingeschlossenen Kollagen hingegen erscheint das Streifungsmuster sehr viel einfacher und ohne eine klare Periodik; wo eine solche angedeutet zu sein scheint, liegt sie mit rund 700 \AA etwa in der gleichen Größenordnung wie die des nativen Kollagens.

Ein weiteres Merkmal ist die Vervielfachung der Basallaminae der Gefäße des Papillarkörpers und des oberen Coriums (Abb. 5). In normaler Haut ist die Basallamina der Capillaren einfach, diejenige kleiner Venolen ein- bis vierfach. In unserem Material konnten dagegen um einzeln liegende Gefäße bis zu 12 konzentrische Schichten, zwischen dicht benachbarten Gefäßen bis zu 25 Schichten ausgezählt werden. Diese Schichten haben die gleiche netzartig-fibrilläre Feinstruktur (Abb. 6) wie die perivasculären Massen. Der Zusammenhang zwischen beiden ist an solchen Stellen besonders evident, wo kontinuierliche Übergänge zwischen den vervielfachten Basallamina-Schichten und den ungeschichteten perivasculären Massen bestehen (Abb. 6). Ebenso wie in den ungeschichteten perivasculären Massen liegen auch zwischen den konzentrischen Basallamina-Schichten einzelne Kollagenfibrillen verminderter Durchmessers.

Die Gefäßendothelien unterscheiden sich im vorliegenden Material auffällig von denen normaler Haut. Im Gegensatz zu letzteren sind die Gefäßlumina hier oft nahezu vollständig geschlossen (Abb. 2b, 5). Daneben sind jedoch stets auch Gefäße mit offenen Lumina nachweisbar. Die Endothelien selbst sind auffallend großzellig; ausgedehnte Zonen aktiver Golgi-Apparate, zahlreiche Mitochondrien mit gut entwickeltem inneren Membransystem, Mikropinocytose-Vesikel und ribosomenbesetztes Endoplasma-Reticulum (rsER) sprechen für eine erhöhte Stoffwechselaktivität dieser Zellen. Lysosomenähnliche Einschlüsse sind häufiger vorhanden als in normaler Haut.

Abb. 3. Scharfe Abgrenzung der perivasculären Massen gegen die Bindegewebsgrundsubstanz, dazwischen Histiocyt und freiliegende Kollagenbündel mit normalen Fibrillendurchmessern; Kollagenfibrillen innerhalb der Massen mit verminderter Durchmessern. Glutardialdehyd- OsO_4 , Epon. 14000 \times

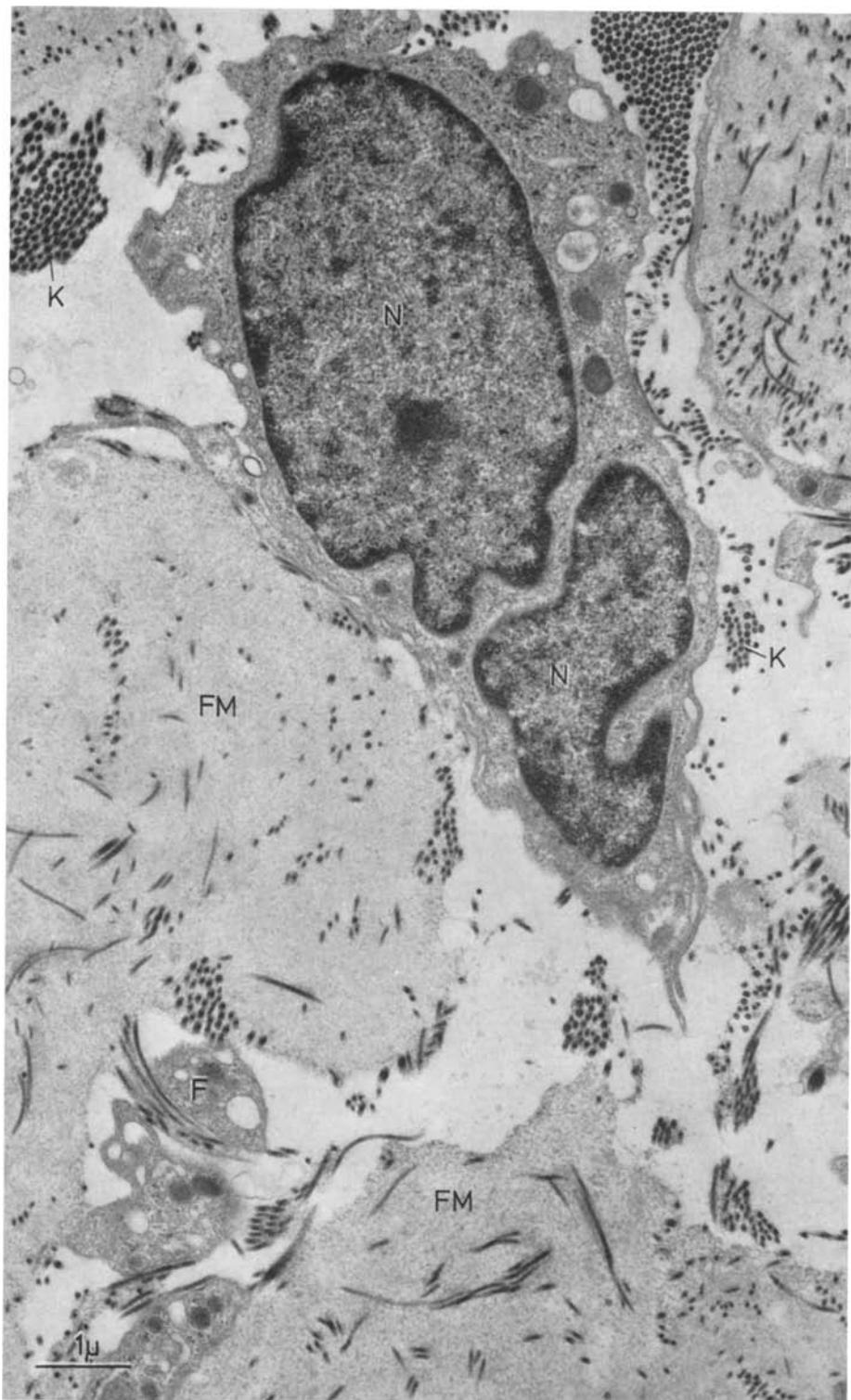


Abb. 3

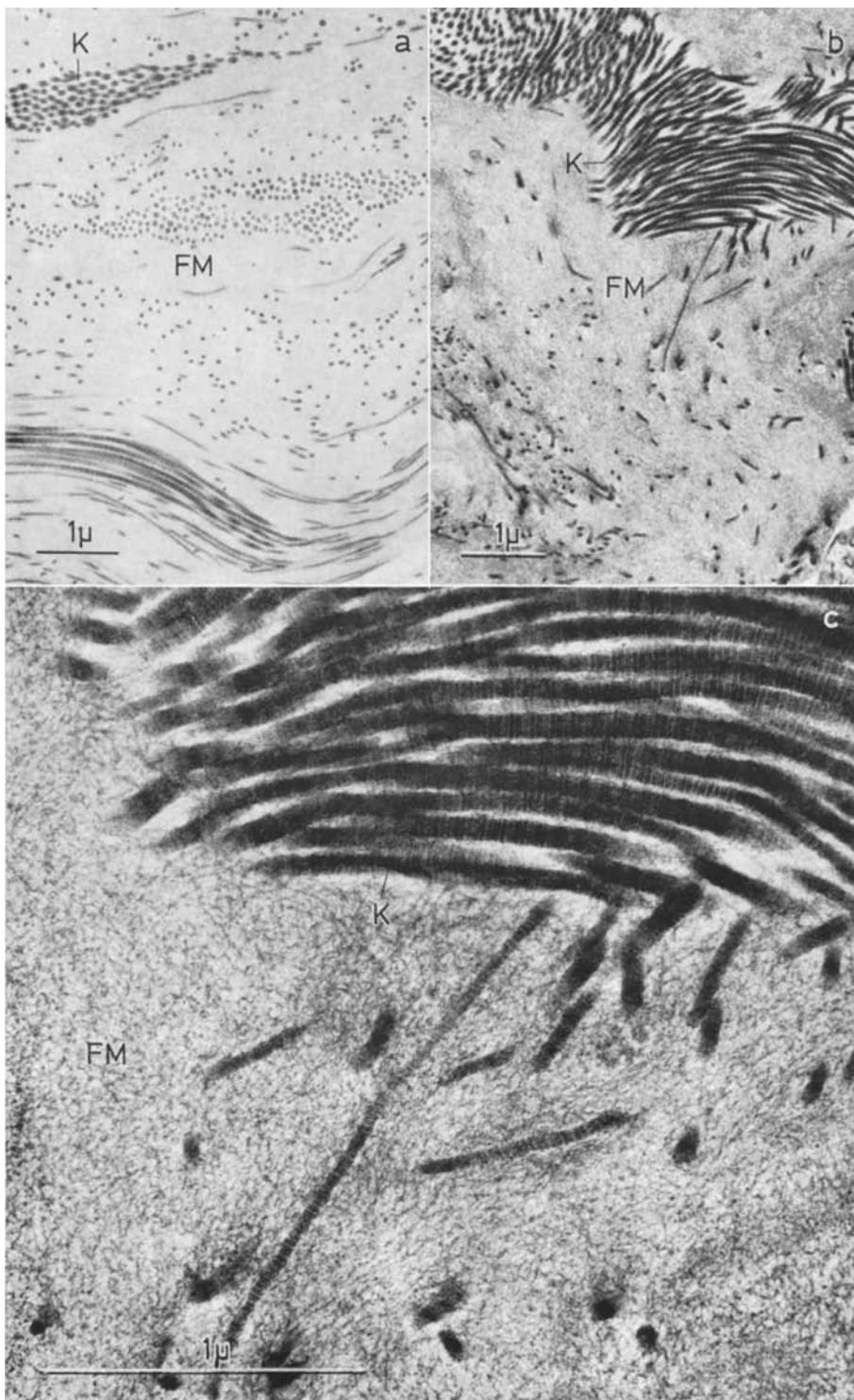


Abb. 4 a—c. Kontrast und Feinstruktur der perivasculären Massen: a in Epon, b und c in Vestopal; Durchmesser und Streifungsmuster freiliegender und eingeschlossener Kollagenfibrillen sind verschieden (c). OsO_4 -Kaliumbichromat. a und b $12000\times$, c $46000\times$



Abb. 5. Vervielfachte Basallaminae um eine Capillare mit geschlossenem Lumen. OsO_4 -Kaliumbichromat, Vestopal. $12000\times$

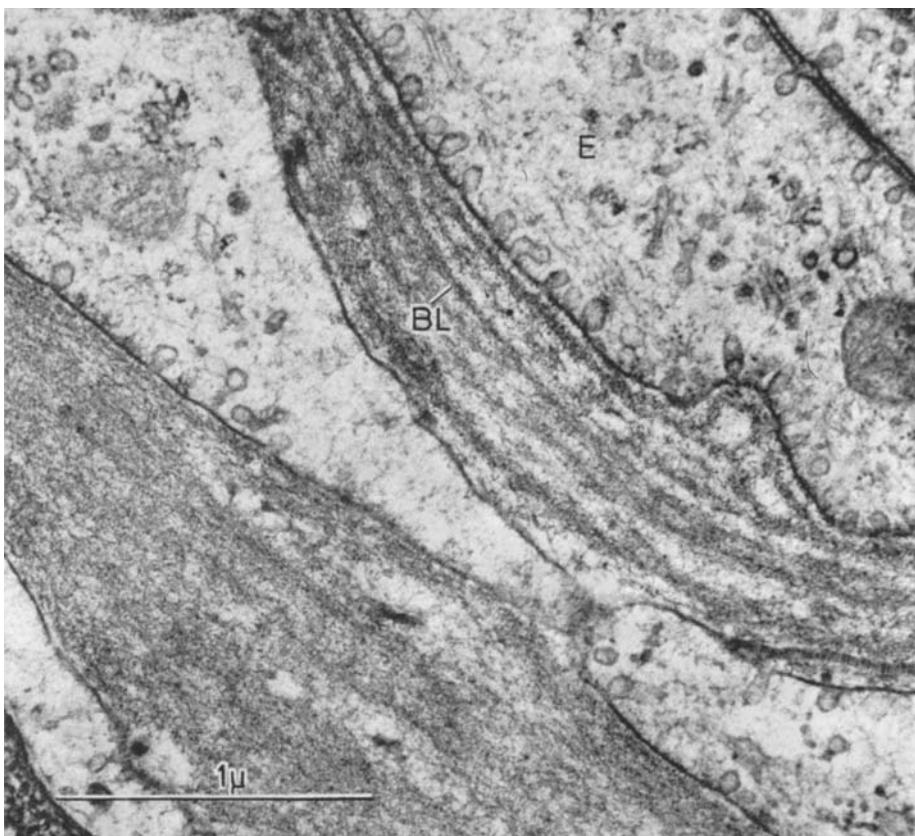


Abb. 6. Kontinuierlicher Übergang der Basallaminaschichten in die ungeschichteten perivaskulären Massen. OsO_4 -Kaliumbichromat. $43000\times$

Diskussion

Die erythropoetische Protoporphyrinämie (EPP) gehört zu einer Reihe von Stoffwechselkrankheiten, welche zu Veränderungen im perivasculären Raum führen. Lichtoptisch können homogene, PAS-positiv reagierende Massen in der Dermis nachgewiesen werden, die die Gefäße des Papillarkörpers und des oberen Corium mantelartig umgeben. Diese Massen bestehen elektronenoptisch einerseits aus den vervielfachten Basallaminae der Gefäße, andererseits aus ungeschichteten, feinfibrillären Massen, in die einzelne Kollagenfibrillen eingesprengt sind (Ryan and Madill, 1968; Anton-Lamprecht und Meyer, 1970).

Auch bei anderen Krankheitszuständen sind lichtoptisch homogene, elektronenmikroskopisch feinfibrilläre Massen im extravasalen Raum der Dermis nachgewiesen worden (Lever, 1963; Grosfeld et al., 1965; König, 1966; Eberhartinger et al., 1968; Missmahl, 1968; Rodermund und Klingmüller, 1970 a und b), so bei Amyloidosen und bei der Hyalinosis cutis et mucosae Urbach-Wiethe (HCM). Während bei ersterer sowohl in Topografie und Umfang der Ablagerungen

als auch in deren Feinstruktur und histochemischen Reaktionen eindeutige Unterschiede zur EPP bestehen, ist die Ähnlichkeit der Massen bei EPP und HCM sehr groß (Tabelle).

Tabelle. Vergleich elektronenmikroskopischer Charakteristika von Amyloid und Hyalin (Rodermund und Klingmüller, 1970b, Tabelle 1) mit den feinfibrillären Massen bei EPP (eigene Befunde)

	Amyloid (Lichen amyloidosus)	Hyalin (Hyalinosis cutis et mucosae)	Feinfibrilläre Massen (erythrop. Protoporphyrinämie)
Anordnung	grobe Ballen, keine Beziehung zu Gefäßen	schalige Ummantelung der Gefäße oder Schollen im Corium	schalige Ummantelung der Gefäße mit geschichteten Basallaminae und ungeschichteten Massen
Filamente	nicht orientiert, 73 Å dick, bis 5200 Å lang	nicht orientiertes Flechtwerk, 30—60 Å dick	feinfibrillär, in Schalen oder nicht orientiert, 45—75 Å dick
Grundsubstanz	offenbar schwache Elektronendichte	kein sicherer Hinweis	nicht nachgewiesen
Harte Schollen	nicht nachgewiesen	vorhanden	nicht nachgewiesen
Kollagenfibrillen (K.-fasern bei Rodermund u. Klingmüller)	einzelne, diffus eingebaut	diffus locker im Hyalin vorhanden	einzeln locker verteilt in perivaskulären Massen, verminderte Ø
Kollagenbündel	durch Amyloidballen verdrängt	von Gefäßen abgedrängt	von Gefäßen abgedrängt, vereinzelt zwischen den perivaskulären Massen vermehrt, kontinuierliche Übergänge zu perivaskulären Massen
Basalmembran der Gefäße	normal ausgebildet	lamellär in das Hyalin eingebaut	vermehrt, kontinuierliche Übergänge zu perivaskulären Massen
Fibroblasten	enge räumliche Beziehungen zu beiden Substanzen, im endoplasmatischen Reticulum geschwollen		wenige Fibroblasten zwischen den perivaskulären Massen

Nicht umsonst sind manche Fälle von erythropoetischer Protoporphyrinämie zunächst als Hyalinosis cutis et mucosae Urbach-Wiethe diagnostiziert worden (Lit. bei Ryan, 1966). Differential-diagnostisch kann die Hyalinosis (HCM) jedoch in folgenden klinischen Symptomen von der Protoporphyrinämie einwandfrei abgegrenzt werden: während bei EPP die Hauterscheinungen nur im Zusammenhang mit dem Faktor Licht ($\lambda = 400—460 \text{ m}\mu$) auftreten, können bei HCM neben lichtexponierter Haut auch die lichtgeschützten Hautareale sowie die Schleimhäute befallen sein; die perivaskulären hyalinen Massen reichen bis in die tiefen Zonen der Dermis herab; es besteht keine Lichtüberempfindlichkeit der Patienten, und die Porphyrinwerte in Blut, Harn und Stuhl sind normal.

Im feinstrukturellen Bereich ergaben sich die folgenden Verschiedenheiten zwischen HCM und EPP: In den feinfibrillären Massen fanden wir bei EPP keinen Hinweis auf eine Verkalkung („harte Schollen“, Rodermund und Klingmüller, 1970b; „Kalkkonkremente“, Grossfeld et al., 1965); die von Rodermund und Klingmüller beschriebenen Fibrillen von ca. 150 Å Durchmesser sind in unserem Material nicht beobachtet worden.

Aus dem Vergleich beider Erkrankungen geht hervor, daß die protoporphyrinämische Stoffwechselstörung sicherlich nur eine mittelbare Ursache für die Veränderungen in der Dermis darstellen kann, daß jedoch die topografische Verteilung des feinfibrillären Materials vom Zusammenspiel abnormer Prophyrinwerte im Blut und gleichzeitiger Hautbelichtung abhängig ist.

Für die Diskussion der Frage nach der Herkunft der perivasculären Massen sind die maßgeblichen Kriterien

- a) die Ergebnisse histochemischer Färbereaktionen,
- b) die feinstrukturelle Beschaffenheit der perivasculären Massen,
- c) ihre enge topografische Beziehung zu den Gefäßen,
- d) die Hypertrophie der Endothelien,
- e) das häufige Vorkommen von Erythrocyten-Extravasaten, und
- f) Art und Menge des eingeschlossenen Kollagens.

Die chemische Zusammensetzung der perivasculären Massen, die aus histochemischen Färbereaktionen erschlossen werden kann, ist bereits eingehend von Ryan (1966) diskutiert worden. Für die PAS-positive, diastase-negative Reaktion können neutrale Mucopolysaccharide, Glykoproteine, Immunglobuline, die Faktoren der Blutgruppen AB0, Glykolipide und ungesättigte Fette verantwortlich sein. Lipide können aufgrund der Fettfärbungen ausgeschlossen werden. Phospholipide sind auf die unmittelbare Umgebung der Endothelien beschränkt, ohne daß eine eindeutige Zuordnung zum elektronenmikroskopischen Bild möglich erscheint. Saure Mucopolysaccharide sind in den perivasculären Massen nicht nachweisbar. Es kommen somit einerseits Stoffe in Betracht, die als ortsständige Bindegewebs-Komponenten anzusehen sind, andererseits solche, die als Transsudate aus dem Blutstrom stammen müssen. Ryan (1966, 1968) hat sich für die zweite Möglichkeit ausgesprochen, da sie in den Zonen der perivasculären Massen histochemisch Tryptophan nachweisen konnte, das dem kollagenen und elastischen Bindegewebe fehlt.

Wir glauben, daß anhand der elektronenmikroskopischen Befunde gezeigt werden kann, daß zumindest ein wesentlicher Teil der perivasculären Massen infolge einer exzessiven Vermehrung endothelialen Basallamina-Materials gebildet wurde. Die Basallaminae sämtlicher Gefäße des oberen Corium sind auf ein Vielfaches normaler Verhältnisse vermehrt. Basallamina-Schichten und ungeschichtete perivasculäre Massen weisen den gleichen elektronenoptischen Kontrast auf, der sich bei Änderung der Methodik (Epon oder Araldit als Polyepoxide, Vestopal als Polyester) gleichsinnig ändert, und besitzen die gleiche Feinstruktur. Sie stellen ein Netzwerk aus feinen Fibrillen dar ($\varnothing = 56 \text{ \AA}$), deren Verflechtung im Bereich der Basallaminae vornehmlich in den Ebenen konzentrisch geschichteter flacher Schalen erfolgt, während sie in den ungeschichteten perivasculären Massen in allen Richtungen des Raumes verflochten zu sein scheinen. Die geschichteten Zonen gehen an vielen Stellen kontinuierlich in die ungeschichteten Massen über; die gleiche Beobachtung machten Rodermund und Klingmüller (1970 b) bei der Hyalinosis (HCM). Schließlich scheint uns — ebenso wie Ryan und Madill — die scharfe Abgrenzung der perivasculären Massen gegen die Bindegewebsgrundsubstanz für eine Abstammung von den Gefäßen zu sprechen, wobei wir in den Endothelien und nicht im Blutstrom den eigentlichen Ausgangspunkt sehen möchten. Aus den oben angeführten Kriterien ziehen wir den

Schluß, daß es sich bei den vervielfachten Schichten der Basallaminae und den ungeschichteten perivasculären Massen wahrscheinlich um die gleiche Substanz handelt, nämlich um exzessiv synthetisiertes Basallamina-Material.

Vermehrungen der Basallaminae von Hautcapillaren sind wiederholt und für verschiedenste Erkrankungen beschrieben worden, so u. a. bei Diabetes mellitus (Otto, Themann und Wagner, 1967), circumscripter Sklerodermie (Holzmann et al., 1967), Psoriasis vulgaris (Holzmann und Hoede, 1969) und bei experimentellem chronischen Granulom (Leu und Rüttner, 1968). Hauss, Junge-Hülsing und Gerlach (1968) sehen die Ursache solcher Veränderungen in einer „unspezifischen Mesenchym-Reaktion“. Jedoch werden bei keinem dieser Krankheitszustände quantitativ vergleichbare Mengen an geschichteten und ungeschichteten Massen um die Gefäße angehäuft.

Es scheint uns naheliegend anzunehmen, daß der erhöhte Protoporphyrin gehalt des Blutes einen Stimulus auf die Gefäßendothelen lichtexponierter oberflächlicher Hautareale ausübt und so mittelbar die vermehrte Basallamina-Synthese verursacht; Protoporphyrin könnte durch Photohämolyse von Erythrocyten ins Blutplasma gelangen, sofern die Ergebnisse von *in vitro*-Versuchen (Fleischer et al., 1965; Ziegler, 1966) auf den Organismus übertragbar sind. Als weiterer Faktor für die Entstehung der Hautveränderungen ist der Zerfall protoporphyrinbeladener Erythrocyten im dermalen Bindegewebe zu berücksichtigen, da Erythrocyten-Extravasate bei EPP häufig zu beobachten sind. Die freiwerdenden Protoporphyrine könnten so auch zu unmittelbaren Störungen der Bindegewebskomponenten führen. Schließlich deutet das Vorkommen von Erythrocyten-Extravasaten auf eine erhöhte Empfindlichkeit und Brüchigkeit der Gefäßwände bei EPP. Weyhbrecht und Korting (1954) haben auf Störungen in den Endstrombahnen als möglichen Faktor bei „Hyalinisierungsvorgängen“ hingewiesen. Mit dem Austritt von Erythrocyten aus den Capillaren kann es so auch zur Transsudation von Plasmaproteinen kommen; im Nachweis von Tryptophan (Ryan, 1966) möchten wir daher eher einen Hinweis auf eine zusätzliche (fakultative) Transsudation sehen. Die ausströmenden Plasmaproteine können in dem feinen Netzwerk der perivasculären Massen wie in einem Ultrafilter (Gekle und Merker, 1966) zurückgehalten werden, wofür Rodermund und Klingmüller (1970) den treffenden Begriff des „Schlammfangs“ geprägt haben.

Kollagen und elastisches Bindegewebe sind von den perivasculären Massen weitgehend aus den oberen Zonen der Dermis verdrängt. Die locker eingestreuten vereinzelten Kollagenfibrillen weisen mit ihren verminderten Durchmessern jedoch darauf hin, daß auch degenerierendes Kollagen in dem feinfibrillären Netzwerk aufgehen dürfte. Experimentell verquollene Kollagenfasern bilden ähnlich feine Fibrillen (Nemetschek und Gansler, 1961), so daß ein derart verquollenes Kollagen innerhalb der feinfibrillären Massen nicht mehr erkennbar sein dürfte. Biochemisch gehören die Basallaminae mit ihrem Gehalt an Reticulin den kollagenen Bindegewebsbestandteilen an (Braun-Falco, 1964; Gekle und Merker, 1966).

Überblickt man die im Vorausgegangenen diskutierten Fakten, so kann abschließend festgestellt werden, daß uns drei Hypothesen für Natur und Herkunft der perivasculären Massen zur Verfügung stehen. Danach handelt es sich entweder um Transsudate (a) oder aber um exzessiv synthetisiertes Basallamina-Material (b); die feinfibrillären Massen könnten schließlich das Endprodukt eines Kombinations schadens sein (c), der durch Photohämolyse von protoporphyrinreichen Ery-

throcyclen induziert wird und an dem neben den vermehrten Basallaminae der Endothelien Anteile des kollagenen Bindegewebes ebenso wie Transsudate des Blutplasmas beteiligt sind. Wir möchten der letzten Hypothese den Vorzug geben.

Literatur

- Anton-Lamprecht, I.: Electron microscopical evidence of unusual structures in the cytoplasm of some plasmotypes of *Epilobium* hybrids. *J. Ultrastruct. Res.* **12**, 624—633 (1965).
- Meyer, B.: Zur Ultrastruktur der Haut bei Protoporphyrinämie. *Dermatologica (Basel)* **141**, 76—83 (1970).
- Braun-Falco, O.: Pathologische Veränderungen an Grundsubstanz, Kollagen und Elastica. In: Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, I/2, S. 519—651. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1964.
- Eberhartinger, C., Ebner, H., Niebauer, G.: Ablagerung und Speicherung in der Cutis. In: Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, I/1, S. 862—919. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Fleischer, A. S., Harber, L. C., Cook, J. S., Baer, R. L.: Mechanism of *in vitro* photohemolysis in erythropoietic protoporphyrin (EPP). *J. invest. Derm.* **46**, 505—509 (1965).
- Gasser-Wolf, E.: Ist die protoporphyrinämische Lichtdermatose eine klinische und genetische Einheit? *Helv. paediat. Acta* **20**, 598—617 (1965).
- Gekle, D., Merker, H. J.: Neue Vorstellungen über Struktur und Funktion der glomerulären Basalmembran der Niere. *Klin. Wschr.* **44**, 1218—1224 (1966).
- Grosfeld, J. C. M., Spaas, J., Staak, W. J. B. M. van de, Stadhouders, A. M.: Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoidproteinosis Urbach-Wiethe). *Dermatologica (Basel)* **130**, 239—266 (1965).
- Hauss, W. H., Junge-Hülsing, G., Gerlach, U.: Die unspezifische Mesenchymreaktion. Stuttgart: Thieme 1968.
- Holzmann, H., Hoede, N.: Betrachtungen und Befunde zur multifaktoriellen Genese der Psoriasis vulgaris. *Arch. klin. exp. Derm.* **236**, 15—25 (1969).
- Korting, G. W., Forssmann, W. G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Haut bei der circumscripten Sklerodermie. *Arch. klin. exp. Derm.* **228**, 227—238 (1967).
- Hornstein, O., Klingmüller, G.: Sogenannte Hyalinosis cutis unter dem Bild einer Lichtdermatose. *Derm. Wschr.* **144**, 1007 (1961).
- Klingmüller, G., Hornstein, O.: Protoporphyrinämische Lichtdermatose mit eigentümlicher Hyalinosis cutis. *Hautarzt* **16**, 115—122 (1965).
- König, W. F.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Hyalinosis cutis et mucosae. *Z. Laryng. Rhinol.* **45**, 672—675 (1966).
- Kosenow, W. E., Treibs, A.: Lichtüberempfindlichkeit und Porphyrinämie. *Z. Kinderheilk.* **73**, 82—92 (1953).
- Leu, H. J., Rüttner, J. R.: Electron microscopic studies of capillaries in experimental chronic granulomas. *Angiologica* **5**, 201—209 (1968).
- Lever, W. F.: Ablagerungskrankheiten körpereigener Stoffwechselprodukte. In: Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, III/I, S. 43—265. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- Missmahl, H. P.: Amyloid — lokale Amyloidablagerungen — generalisierte Amyloidosen. *Materia Medica Nordmark* **20**, 173—181 (1968).
- Nemetschek, T., Gansler, H.: Quellung von Kollagen. Reaktionen mit anorganischen und organischen Kationen. *Z. Naturforsch.* **16b**, 496—509 (1961).
- Otto, H., Themann, H., Wagner, H.: Qualitative und quantitative elektronenmikroskopische Untersuchungen an Hautkapillaren jugendlicher Diabetiker. *Klin. Wschr.* **45**, 229—307 (1967).
- Palade, G. E., Farquhar, M. G.: A special fibril of the dermis. *J. Cell Biol.* **27**, 215—224 (1965).
- Rodermund, O.-E.: Zur Hyalinosis cutis et mucosae (Urbach-Wiethe). *Z. Haut- u. Geschl. Kr.* **48**, 493—503 (1968).
- Klingmüller, G.: Zur submikroskopischen Struktur des Amyloid. *Arch. klin. exp. Derm.* **236**, 147—160 (1970a).

- Rodermund, O.-E., Klingmüller, G.: Elektronenmikroskopische Befunde des Hyalins bei Hyalinosis cutis et mucosae. Gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Entstehung des Hyalins. *Arch. klin. exp. Derm.* **236**, 238—249 (1970b).
- Ryan, E. A.: Histochemistry of the skin in erythropoietic protoporphyrinia. *Brit. J. Derm.* **78**, 501—518 (1966).
- Madill, G. T.: Electron microscopy of the skin in erythropoietic protoporphyrinia. *Brit. J. Derm.* **80**, 561—570 (1968).
- Weyhbrecht, H., Korting, G. W.: Zur Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae. *Arch.-Derm. Syph. (Berl.)* **197**, 459—478 (1954).
- Ziegler, G.: Protoporphyrinämische Lichtdermatose. Quantitative Untersuchung des Porphyrinstoffwechsels. *Dermatologica (Basel)* **133**, 53—57 (1966).

Dr. I. Anton-Lamprecht
Univ.-Hautklinik
BRD-6900 Heidelberg
Voßstraße 2
Deutschland