

Aus der dermatologischen Universitätsklinik des Hofrath Prof.
Dr. Kaposi in Wien.

Histologie des Erythema multiforme.

Von

Dr. Karl Kreibich,

I. Assistent der Klinik.

Klinisch entspricht den im Folgenden zu beschreibenden histologischen Veränderungen das Erythema multiforme im Sinne der Hebra'schen Definition, im Ausmasse der in Kaposi's Lehrbuche der Hautkrankheiten gegebenen Beschreibung und in der Trennung dieser idiopathischen Erythemform gegenüber den toxischen und bakteritischen Exanthemen, wie sie Jadassohn in seinem ausgezeichneten Referate vorschlägt. Von diesem somit klinisch abgegrenzten Krankheitsbilde standen zur histologischen Untersuchung Präparate von 10 Fällen zur Verfügung, die die meisten Formen dieses vielgestaltigen Krankheitsbildes repräsentirten. Ein zur Section gelangter Fall von exsudativem Erythem ermöglichte das Studium des Erythems der Schleimhaut. Die auf den Oesophagus, Larynx und Trachea fortgeschrittene Erkrankung führte zur gangränescirenden Aspirationspneumonie und exitus letatis.

Histologische Beschreibungen des Erythema multiforme liegen bisher in geringer Zahl vor. Aus ihnen geht im allgemeinen hervor, dass es sich um Veränderungen entzündlicher Natur handelt, die aber in verschiedenem Grade ausgesprochen sind. So prägt sich die von Jadassohn angedeutete Verschiedenheit nach den folgenden Untersuchungen nicht bloss dadurch aus, dass sämmtliche Symptome der Entzündung in

dem einen Falle sehr deutlich, in dem andern Falle weniger deutlich vorhanden sind, sondern sie zeigt sich schon darin, dass sich das Verhalten der drei Symptome: Hyperämie, Oedem und zellige Exsudation zu einander zu Gunsten des einen oder andern verschiebt, woraus auch die klinisch sichtbaren Verschiedenheiten der Efflorescenzen zu erklären sind. Dem klinisch am deutlichsten hervortretenden Symptome der Hyperämie müsste folgerichtig immer ein histologisch deutlich nachweisbarer Füllungsgrad der Hautgefässe entsprechen. Dass derselbe nicht in jedem Falle deutlich nachzuweisen ist, ist wohl auf die durch die Aetheranästhesie und nachträgliche Alkoholhärtung bedingte ungünstige Beeinflussung des Präparates zurückzuführen. Nichtsdestoweniger sieht man auch an Alkoholpräparaten, jedenfalls aber meist sehr deutlich an in Müller'scher Flüssigkeit fixirten und ohne Anästhesie entnommenen Hautstücken einen sehr deutlichen Füllungsstand der Papillargefässe. Am deutlichsten trat die Hyperämie hervor bei einem grossknotigen Erythem der Hals- und Gesichtshaut. Hier liess schon die dunkelrothe, blauröthliche Beschaffenheit der Knoten eine bedeutende Ausdehnung der Hautgefässe erwarten, und in der That zeigten sich nicht nur die Papillargefässe, sondern fast noch mehr die Gefässe des tiefen Netzes, ferner die Gefässe, welche die Follikel und Schweissdrüsen umgeben, erweitert. Es liess sich constatiren, dass diese Dilatation vor allem die Venen betrifft, eine Beobachtung, die noch in einem zweiten Falle gemacht wurde und die im Zusammenhange mit der später zu erwähnenden Blutung geeignet ist, die cyanotische Farbe der centralen Antheile von Erythemefflorescenzen zu erklären. Da aber auch unter günstigen Vorbedingungen die hyperämischen Erscheinungen in manchen Fällen weniger deutlich hervortraten, so muss man, abgesehen davon, dass auch klinisch die Hyperämie verschiedene Intensitätsgrade aufweist, weniger deutlich hervortretende hyperämische Erscheinungen auf eine mehr urticariaartige, quaddelähnliche Beschaffenheit der Erythemefflorescenzen zurückzuführen.

Und in der That sind dann die Erythemefflorescenzen blassrosa gefärbt, wenn sie stärker über das Niveau hervortreten. Dies gilt vom Erythema papulatum urticatum (Lichen

urticatus). Die Erklärung, dass durch die ödematöse Durchtränkung und Quellung der Cutisbündel die Gefässe comprimiert werden, lässt sich allerdings leichter klinisch-theoretisch geben als histologisch nachweisen.

Ein zweites Moment, welches ausser der oben constatirten, am Pemphigus folianus erinnernden, paretischen Ausdehnung der tiefen Venen die cyanotische Farbe der Efflorescenz zu erklären im Stande ist, ist die Blutung. Fast in der Hälfte der Fälle fanden sich rothe Blutkörperchen, entweder zerstreut zwischen den Leukocyten oder in umschriebener Anhäufung eine Papille erfüllend, ferner in den tieferen Schichten der Cutis, zwischen die Cutisbündel ergossen, oder perifolliculär grössere Ansammlungen bildend. Die meist gleichmässige Vertheilung der Erythrocyten zwischen den übrigen Exsudatzellen schien mir mehr für einen blossen Durchtritt derselben durch die Gefässwand zu sprechen.

Regelmässiger als die Hyperämie lassen sich ödematöse Erscheinungen in verschiedenen Intensitätsgraden constatiren. Waren diese Erscheinungen auf die Cutis allein beschränkt, so fand sich eine Füllung der von Endothel ausgekleideten Lymphgefässe mit einer homogenen serösen Flüssigkeit. Daneben fand sich aber auch sicher freie Flüssigkeit zwischen den oberflächlichen Cutisbündeln angesammelt und der ödematösen Durchtränkung waren auch häufig die Exsudatzellen anheimgefallen, insoferne als sie fleckweise ihre Kernfärbbarkeit verloren und im Hämatoxylinpräparate als bläuliche Zellschatten neben gutgefärbten Leukocyten erscheinen. Dieser bläuliche Farbenton erhält sich trotz Differencirung mit sauerem Alkohol auch hie und da in den Cutisfasern, soweit sie im Bereiche der Efflorescenz gelegen sind, deren ödematöse Durchtränkung andeutend. Deutlich tritt die Quellung der Cutisbündel hervor beim bullösen Erythem, wo die entblössten Papillen bis zum Verstreichen der interpapillären Zwischenräume gequollen sind. Die deutlichste ödematöse Auflockerung des Stratum subpapillare

zeigte wieder das schon erwähnte knotige Erythem der Halshaut. Hier bildeten die in die Länge gezogenen und äusserst verschmächtigten Cutisfasern ein grobmaschiges Netz, in dessen Maschen Exsudatzellen und seröse Flüssigkeit angesammelt erscheinen. Cutisfasern normaler Beschaffenheit bilden eine scharfe Grenze nach abwärts.

Am sichersten und regelmässigsten lässt sich von den Symptomen der Entzündung die zellige Exsudation und Proliferation constatiren, die bei Erythema multiforme eine gewiss viel grössere ist als bei Pemphigus vulgaris. Bei fleckenförmigen Erythemem findet man die Exsudatzellen (mono- und polynucleäre Leukocyten) hauptsächlich um die Gefässe herum, häufig combinirt mit einer Proliferation der Gefässwandzellen.

Diese Erscheinungen sind nun gewöhnlich combinirt mit einer Cutisinfiltration, die in Bezug auf Anordnung die verschiedensten Bilder zeigt. Während bei den grossknotigen Erythemem fast die gesammte Masse des Exsudats im gelockerten Papillarkörper suspendirt war und die tiefere Cutis nur wenige Leukocyten aufwies, zeigte die Mehrzahl der Fälle, von der Localisation um die Gefässe abgesehen eine diffuse Anordnung der Exsudatzellen; die Exsudatzellen selbst sind mono- und polynuclear. Neben diesen fanden sich in 3 Fällen über das ganze Präparat zerstreut freie Kernreste in Form von kleinen und grösseren intensiv gefärbten Kügelchen. In 7 Fällen fanden sich eosinophile Zellen, manchmal spärlich, manchmal ebenso zahlreich oder in noch grösserer Zahl als bei Pemphigus. Ich habe in der Beschreibung der Pemphigushistologie diese Thatsache bereits erwähnt und hervorgehoben, dass die Befunde von eosinophilen Zellen keineswegs charakteristisch für Pemphigus sind, abgesehen davon, dass eosinophile Zellen von andern Forschern auch bei andern Hautkrankheiten gefunden worden sind. Sowie bei Pemphigus ergeben auch hier die histologischen Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte, eine locale Entstehung dieser Zellen anzunehmen, vielmehr scheint mir auch hier die Acuität des Processes und die häufige Lagerung der Zellen um die Gefässe für die Ehrlich'sche hämatogene

Auffassung zu sprechen. Ausser einer Proliferation der Gefässwandzellen findet wahrscheinlich auch eine Theilung der Bindegewebszellen überhaupt statt; wenigstens fanden sich in zwei Fällen Bilder, die nicht anders gedeutet werden konnten. Die der Cutisfaser angelagerte schmale Zelle theilt sich der Länge nach, so dass die Faser von einer intensiv gefärbten, schmalen blauen Linie begrenzt erscheint. Es ist anzunehmen, dass die längliche Form der Bindegewebszelle bedingt ist durch die Compression, welche die gequollene Cutisfaser auf sie ausübt.

Alle diese beschriebenen Cutisveränderungen können für sich allein bestehen oder sie sind vergesellschaftet mit Veränderungen in der Oberhaut. Unter diesen ist eine häufige und klinisch sehr in die Augen fallende ein centraler dunkler Punkt, für das Erythema multiforme sehr charakteristisch und vielfach als Hämorrhagie gedeutet. Bei genauerem Zusehen überzeugt man sich oft schon klinisch, dass der Punkt durch eine kleine, braune Kruste gebildet wird, die nach ihrem Abfallen hie und da eine Epithellücke hinterlässt, somit einem geplatzten Bläschen entspricht. Histologisch sah ich in einem Falle diesem Punkte ein intraepitheliales Bläschen entsprechen, umgeben von kernhaltigen Hornzellen und dicht erfüllt mit Leukocyten und Kernresten; das Bläschen selbst sass unmittelbar unter der Hornschichte, wodurch das rasche Austrocknen zur Kruste erklärt erscheint. Setzt sich die ödematöse Durchtränkung vom Papillarkörper auf das Epithel fort, so sieht man die Interellularräume erweitert, die Interellularbrücken treten deutlich hervor und bei höchsten Graden sind die Zellen bereits auseinandergerissen, aus ihrem Zusammenhange untereinander und mit der Cutis gelöst, wodurch ein vielkammeriger Raum entsteht, der an manchen Stellen grössere Flüssigkeitsansammlungen, somit Bläschenbildung zeigt.

Ist die Menge der ausgetretenen Flüssigkeit noch grösser und ihre Ansammlung eine umschriebene, so haben wir Blasenbildung vor uns (Erythema bullosum). In Bezug auf den anatomischen Sitz der Blase besteht beim Erythema multiforme nicht jene Gesetzmässigkeit, wie beim Pemphigus vulgaris. Während dort die subepitheliale Blase die Regel ist, wechseln

beim Erythem intraepitheliale und subepitheliale Blasen ab, ja bei einem und demselben Falle können beide Formen vortreten sein. Klinisch am häufigsten ist die centrale Blase; ihr entspricht histologisch gewöhnlich eine subepitheliale Flüssigkeitsansammlung (6 Fälle). Auch hier kann man wieder zwei Formen erkennen, insofern als das gesammte Epithel auf einmal dem Abhebungsprocess gefolgt ist oder erst eine Auflockerung des Epithels eintrat, der grösste Theil des Rete mit der Hornschichte abgehoben wurde und die basalen Zellen gleichsam erst auf einen zweiten Impuls hin sich von der Cutis trennen haben. In letzterem Falle liegen sie dann noch zum Theile in ihrer palissadenartigen Anordnung in der Mitte der Blase als eosinrothe, schollige Massen, ohne gefärbten Kern, aber deutlich durch den Pigmentgehalt erkennbar. Wie bei Pemphigus sieht man auch hier wieder rasch erfolgende Ueberhäutung der Basis in Form langgezogener Epithelzellen, welche über die entblösste Cutispapille hinwegkriechen. Schweissdrüsen und Follikel bleiben mit der Cutis in Verbindung, nur der oberste Antheil wird abgehoben. Neben diesen durch vollständige Abhebung der Epidermis ausgezeichneten Blasen finden sich fast gleich oft solche, die ihren Sitz im Epithel haben. Hierher gehört die bereits erwähnte Auflockerung, die hier und da grössere Flüssigkeitsansammlungen, somit kleinste Bläschen zeigt, wobei allerdings nicht selten die vorher aufgelockerte und von Blasen durchsetzte Epidermis wahrscheinlich nachträglich durch subepitheliales Exsudat abgehoben wird, was eine Combination beider Blasenformen darstellt. Ist keine Auflockerung vorhergegangen, so sieht man deutlich runde Blasen, deren Inhalt das Epithel zur Seite gedrängt hat, so dass die Blase von comprimierten und in die Länge gezogenen Epithelien begrenzt erscheint. Ist eine grössere centrale von zwei kleineren seitlichen Blasen flankirt, so resultirt daraus die klinische Form des Herpes Iris, die durch einen Fall fast schematisch repräsentirt wurde. In diesem Falle sassen sämmtliche Blasen im Epithel und es war der Blasenbildung eine intensive Auflockerung der Epidermis vorausgegangen. Nicht selten endlich sitzen kleine Bläschen subcorneal, gewöhnlich aber combinirt mit Blasen, die tief im Rete ihren Sitz haben.

Der Inhalt der Blase besteht gewöhnlich aus serösem Exsudat, hie und da aus einem feinen Fasernetze, das zwar die Weigert'sche Reaction nicht gibt, aber doch Fibrin sein dürfte. Im Exsudate finden sich in verschieden grosser Zahl mono- und polynucleäre Zellen, im Frühstadium der Blase, wie bereits erwähnt, eosinophile Elemente, die allerdings bei längerem Bestande durch neutrophile Zellen verdrängt werden. Häufig finden sich auch Exsudatzellen zwischen den gelockerten Epithelzellen. Die ödematöse Aufquellung der Epithelzellen selbst erreicht nirgends einen solchen Grad dass sie für den Gesamtprocess charakteristisch wäre.

Das gleichmässige Vorkommen entzündlicher Symptome in allen 10 untersuchten Fällen berechtigt, die Erythemefflorescenz als eine umschriebene Entzündung aufzufassen. Zu gleichem Schlusse kommt Török, nachdem schon Philipsson und Jadassohn das Erythem als Entzündung erklärt haben. Unna, der das Erythem ebenfalls zu den Entzündungen rechnet, nimmt aber weiter an, dass die supponirte Krankheitsursache neben der Entzündung auch noch ein spastisches Oedem hervorruft, welches auf einen ungleichmässigen Innervirungseffect an den zu- und abführenden Gefässen schliessen lässt.

Nachdem diese Auffassung als nicht bewiesen, sowohl von Jadassohn als auch von Török zurückgewiesen wurde, erscheint die einfach entzündliche Natur der Erythemefflorescenzen allgemein angenommen, womit das Erythema multiforme von den sogenannten Angioneurosen abgetrennt erscheint.

Ob sich diese Lostrennung auch auf andere Erythemformen (symptomatischer Natur) ausdehnen lässt, kann ich mangels eigener Untersuchungen nicht entscheiden. Folgt man den Ausführungen Török's, so ist eine Unterscheidung überhaupt nicht nothwendig, da er zu dem Schlusse kommt: 1. dass alle jene Merkmale, auf Grund welcher man bestimmte Hautveränderungen als angioneurotische von den „entzündlichen“ Hautveränderungen unterschied, einer eingehenden Kritik nicht Stand halten und 2. dass eine genaue Untersuchung der Hautveränderungen der Urticaria, des Erythema multiforme

und des Erythema nodosum dahin führt, dieselben als einfache „Entzündungen“ aufzufassen.

Dies setzt allerdings voraus: die Urticariaquaddel ebenfalls als Entzündung aufzufassen und da hier Leukocytenauswanderung fehlt, sie als seröse Entzündung der Entzündung mit zelligem Exsudate gegenüberzustellen, zu welchem Resultate Török und Philippsen auf Grund eigener Untersuchung und nach einer Kritik der Ansicht von Auspitz und Unna gelangen. Die Entscheidung dieser Frage ist für das Erythema multiforme irrelevant, denn man vermisst auch bei jenen Efflorescenzen, die klinisch sich sehr der Urticariaquaddel nähern, zelliges Exsudat niemals, z. B. beim Eryth. papulatum urticatum.

Sowohl in den von Jadassohn untersuchten drei und von Török beschriebenen vier Efflorescenzen fehlten ausgesprochene Oberhautveränderungen, so dass die Beschreibung obiger Fälle, von welchen sieben bullöse Erytheme darstellten, das histologische Bild in dieser Richtung hin ergänzt. Noch in einer zweiten Richtung ermöglichte obiges Material das histologische Bild zu vervollständigen, in Bezug auf die Veränderungen an der Schleimhaut.

Hier wird das Bild vor allem durch eine bedeutende Hyperämie beherrscht. Die enorm erweiterten Gefäße der Schleimhaut sind strotzend mit Blut erfüllt. Als Grund dieser so bedeutenden Gefäßausdehnung muss, abgesehen von dem entzündlichen Reiz, wohl der Mangel an Gegendruck seitens des lockeren Schleimhautbindegewebes angesehen werden. Dasselbe erscheint in der That fast bei Seite geschoben; es ist von mononuclearem Leukocyten und hie und da von kleinen Fibrinanhäufungen durchsetzt.

Das Epithel ist vollständig abgehoben und die Begrenzung gegen das Lumen wird fast nur von der Wand der ausgedehnten Gefäße gebildet. An einzelnen Stellen sind noch Reste des Epithels vorhanden, aber ödematös durchtränkt und in ihren Kernen nicht mehr färbbar. Dort, wo das Epithel fehlt, bedeckt ein feiner Bakterienrasen die Oberfläche.
