

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. A. Luger**

**Das seborrhoische Ekzem –
Ein Spannungsfeld in der Dermatologie.**

Inaugural-Dissertation

Zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Decker, Katrin, geborene Koralewski
aus Münster
2004

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Nolting

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Fegeler

Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2004

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Luger**

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. S. Nolting

Koreferent: Prof. Dr. med. W. Fegeler

Zusammenfassung: **Das seborrhoische Ekzem,
Ein Spannungsfeld in der Dermatologie.**

Decker, Katrin

Das seborrhoische Ekzem stellt eine in der Gesamtbevölkerung mit bis zu 5% verbreitete häufige Hauterkrankung dar, die insbesondere wegen ihrer Chronizität und Rezidivfreudigkeit störend und belästigend für die Betroffenen sein kann. In der vorliegenden Arbeit wird zunächst ein Abriss über die geschichtliche Entwicklung des seborrhoischen Ekzems wiedergegeben. Dieser von Unna 1887 gewählte Terminus führte von da an zu einer kontroversen Diskussion über die Nosologie des Erkrankungsbildes. Es wird auf die Definition, Ätiologie und Pathogenese eingegangen, die bis heute immer noch unterschiedlich beurteilt werden. Als sicherlich polyätiologische Dermatose stehen Pityrosporum-Hefen im Vordergrund. Nicht nur mikrobiell-infektiöse, sondern auch immunologische Mechanismen stützen diese Auffassung. Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz des seborrhoischen Ekzems bei HIV-positiven Patienten findet die Immundefizienz neben anderen korrelierenden Erkrankungen Erwähnung. Auf weitere ursächliche Faktoren wie zum Beispiel die genetische Disposition oder auf die Triggerung durch klimatische Einflüsse wird eingegangen. An die klinische Symptomatik der Erkrankung beim Erwachsenen schließt sich das von einigen Autoren mit einer intestinalen Candidose assoziierte seborrhoische Säuglingsekzem an. Histopathologische Veränderungen werden mit Blick auf die Differentialdiagnose besprochen. Die Therapieformen, welche nach Auslegung des jeweiligen Ätiologiekonzeptes für das seborrhoische Ekzem bevorzugt wurden, werden nach ihrem heutigen Stellenwert diskutiert. Im Mittelpunkt stehen dabei die modernen Antimykotika, insbesondere die Azolderivate. Der Begriff des seborrhoischen Ekzems ist durch mehr Meinungsverschiedenheiten als durch Übereinstimmungen geprägt. Obwohl in den letzten 30 Jahren im Hinblick auf die Ätiologie dieser Dermatose Fortschritte unbestritten sind, bleibt das seborrhoische Ekzem dem Fachgebiet der Dermatologie als Spannungsfeld weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen erhalten.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2004

Meinen Eltern,
in Liebe.

Inhaltsverzeichnis

1.1 Geschichte Ekzem – Dermatitis- Seborrhoisches Ekzem.....	1
1.2 Definition des seborrhoischen Ekzems.....	4
2.1 Ätiologie und Pathogenese des seborrhoischen Ekzems.....	7
2.2 Hautoberflächenlipide beim seborrhoischen Ekzem und Status seborrhoicus.....	8
2.2.1 Physiologie der Hautoberflächenlipide.....	9
2.2.2 Bedeutung des Sebums für das seborrhoische Ekzem.....	11
2.2.3 Quantität der Talgabsonderung beim seborrhoischen Ekzem.....	13
2.2.4 Qualität der Sebumzusammensetzung beim seborrhoischen Ekzem....	15
2.2.5 Hormonelle Einflüsse auf die Talgdrüsenaktivität.....	17
2.2.6 Gesamtlipide und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide beim Seborrhoischen Ekzem.....	19
2.3 Mikrobiologie des seborrhoischen Ekzems.....	24
2.3.1 Geschichtlicher Rückblick.....	24
2.3.2 Hautbesiedlung.....	26
2.3.3 Anzucht von Pityrosporum ovale/orbiculare.....	32
2.3.4 Pathogenität der Pityrosporum Spezies.....	32
2.3.6 Hyperproliferationstheorie.....	36
2.3.6 Weitere mikrobielle Einflüsse.....	38
2.4 Immunologie	40
2.4.1 Immunstatus von Pityrosporum-Spezies.....	40
2.4.2 Antigenität von Pityrosporum ovale, Pityrosporum orbiculare und Malassezia furfur.....	40
2.4.3 Humorale Immunantwort gegenüber Pityrosporum-Hefen.....	41
2.4.4 Zelluläre Immunantwort gegenüber Pityrosporum-Hefen.....	43
2.4.5 Komplementsystem und Entzündungsmediatoren.....	45
2.5 Weitere Faktoren in der Ätiopathogenese des seborrhoischen Ekzems.....	49
2.5.1 Konstitution.....	49
2.5.2 Emotionaler Stress als Triggerfaktor.....	49
2.5.3 Mechanische und chemische Reizeffekte, Talgretention und Hyperhidrosis.....	50
2.5.4 Klimatische Einflüsse.....	51

2.5.5 Vitaminmangelzustände.....	51
3.1.1 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik.....	53
3.1.2 Abbildungsanhang.....	58
3.2 Seborrhoisches Säuglingsekzem.....	62
3.2.1 Genetische Disposition des seborrhoischen Ekzems im Säuglingsalter...	62
3.2.2 Status seborrhoicus des Neugeborenen.....	64
3.2.3 Pityrosporum-Hefen und seborrhoisches Säuglingsekzem.....	64
3.2.4 Intestinale Candidose beim seborrhoischen Säuglingsekzem.....	66
3.2.5 Immunstatus des Säuglings mit seborrhoischem Ekzem.....	68
3.2.6 Klinische Symptomatik des seborrhoischen Säuglingsekzem.....	70
3.2.7 Erythrodermia desquamativa (Leiner).....	72
3.2.8 Therapeutische Maßnahmen.....	73
3.3 Histopathologie.....	75
3.3.1 Ekzem – Dermatitis.....	75
3.3.2 Histopathologie des seborrhoischen Ekzems.....	76
3.3.3 Histopathologische Abgrenzung seborrhoisches Ekzem – Psoriasis vulgaris.....	77
3.3.4 Pityriasis simplex capillitii.....	80
3.3.5 Seborrhoisches Ekzem – Atopische Dermatitis.....	80
4.1 Korrelierende Erkrankungen.....	81
4.1.1 Seborrhoisches Ekzem bei HIV-Infektion und AIDS.....	81
4.1.2 Seborrhoisches Ekzem bei Morbus Parkinson.....	85
4.1.3 Neurologische Störungen.....	86
4.1.4 Dermatomyositis.....	87
4.2 Differentialdiagnosen.....	88
4.2.1 Psoriasis vulgaris.....	88
4.2.2 Atopisches Ekzem.....	90
4.2.3 Epidermomykosen.....	90
4.2.4 Erythrasma.....	91
4.2.5 Kontaktekzem und Kontaktdermatitis.....	91
4.2.6 Lichtdermatosen.....	92
4.2.7 Nummuläres oder mikrobielles Ekzem.....	92

4.2.8 Periorale Dermatitis.....	92
4.2.9 Pityriasis versicolor.....	92
4.2.10 Pityrosporum-Follikulitis.....	93
4.2.11 Pityriasis simplex capillitii.....	93
4.2.12 Formen der Ichthyosis.....	93
4.2.13 Lichen simplex chronicus (Vidal).....	94
4.2.14 Atypische Verläufe der Pityriasis rosea.....	94
4.2.15 Impetigo contagiosa.....	94
4.2.16 Lupus erythematoses chronicus discoides.....	94
4.2.17 Dyskeratosis follicularis (Morbus Darrier).....	95
4.2.18 Akrodermatitis enteropathica und Vitaminmangelzustände.....	95
4.2.19 Histiozytosis X.....	95
4.2.20 Alterserythrodermie, Mycosis fungoides und Sèzary-Syndrom.....	96
4.2.21 seborrhoisches Ekzem-ähnliche Eruptionen durch Medikamente und UV-Licht.....	96
4.2.22 Andere.....	97
5.1 Therapie.....	98
5.1.1 Allgemeine Maßnahmen.....	99
5.1.2 Äußerliche Behandlung.....	100
5.1.2.1 Sulfur praecipitatus.....	100
5.1.2.2 Resorcin, Pyrogallol und Quecksilberpräparate.....	101
5.1.2.3 Teerprodukte.....	101
5.1.2.4 Salicylsäure.....	102
5.1.2.5 Dithranol.....	102
5.1.2.6 Zink-Pyrithion.....	102
5.1.2.7 Selendisulfid.....	104
5.1.2.8 Benzoylperoxid.....	105
5.1.2.9 Lokale Glukokortikoide	105
5.1.2.10 Antiseptika und Antibiotika.....	107
5.1.2.11 Azolderivate.....	107
5.1.2.12 Wirkmechanismus und Eigenschaften der Azole.....	119
5.1.2.13 Terbinafin.....	122

5.1.2.14 Ciclopiroxolamin.....	123
5.1.2.15 Calcipotriol.....	124
5.1.2.16 Lithiumsuccinat.....	125
5.1.3 Systemische Therapie.....	126
5.1.3.1 Antibiotika und Antihistaminika.....	126
5.1.3.2 13-Cis-Retinsäure.....	127
5.1.3.3 Antiandrogene und Östrogene.....	127
5.1.3.4 Systemische Glukokortikoide.....	127
5.1.3.5 Nystatin.....	127
5.1.3.6 Andere Medikamente und Hilfsstoffe (Vitamine).....	128
5.1.4 Physikalische Therapie.....	128
6.1 Diskussion.....	130
6.2 Zusammenfassung.....	135
7.1 Literaturverzeichnis.....	136
7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	162
7.3 Abkürzungsverzeichnis.....	166
8.1 Lebenslauf.....	167
8.2 Danksagung.....	168

1.1 Geschichte Ekzem – Dermatitis – Seborrhoisches Ekzem

Das Ekzem ist als Begriff in der Medizingeschichte seit langem bekannt. Bereits Hippokrates beschrieb ähnliche Erscheinungsbilder, die er auf eine üble Säftemischung zurückführte. Der Terminus Ekzem fand wahrscheinlich erstmalig im 3. Jahrhundert vor Christus von Bolus von Mendes Erwähnung und wurde von Aetius von Amida im Sinne von Aufwallen, Aufbrausen (έκζεο, griechisch, ich walle auf) definiert (Tabelle Nr.1). Auf Robert Willan, den Begründer der modernen Dermatologie, geht die Begriffsbestimmung zurück, welche die großen Lehrer dieses Fachgebietes der Medizin im 19. und 20. Jahrhundert unterschiedlich definierten. Den akuten Formen stellte man chronische Ekzeme gegenüber. Außerdem wurden besondere Varianten zum Beispiel das nummuläre oder das von Unna 1887 beschriebene seborrhoische Ekzem, über welches seit jener Zeit kontrovers diskutiert wird, herausgestellt. Das Vorkommen von Bläschen ist ein charakteristisches Merkmal des Ekzems. Daneben gibt es auch die trockene Variante dieser Hauterkrankung. Im Vordergrund stehen hier der Juckreiz und möglicherweise nervale Einflüsse, was in Frankreich zu dem Begriff Neurodermité geführt hat und heute unter dem Namen atopisches oder endogenes Ekzem sowie Neurodermitis constitutionalis bekannt ist. Demgegenüber steht das exogene Ekzem, das -in der Literatur erstmalig beschrieben - auf den Kapitän John Smith zurückgeht, der durch den Kontakt mit giftigem Efeu (poison ivy) 1609 unter einer unangenehmen, wenn auch nicht lebensgefährlichen „Dermatitis venenata“ litt. Die Schwierigkeit einer exakten Definition wird deutlich in dem eher hilflosen Zitat von Hebra: „Ekzem ist was wie ein Ekzem aussieht!“ (345).

Tabelle Nr. 1. Geschichte des Ekzem-Begriffes

Frühe Erwähnungen: Bolus von Mendes (3. Jahrhundert vor Christus) Bakcheios von Tanagra (200 vor Christus) Erotian (1. Jahrhundert vor Christus) Dioskurides, Galenus
Definition: Aetius von Amida (7. Jahrhundert nach Christus)

Tabelle Nr. 2. Dermatologie im 19. und 20. Jahrhundert

Willan/Batemann (1813)	Eczema solare, impetiginoides, rubrum
Rayer (1845)	Akutes vs. chronisches Ekzem
Devergie (1857)	Nummuläres Ekzem
Hebra (1860)	Exogenes Ekzem (Krotonöl)
Anderson (1868)	Trockenes
White (1887)	Dermatitis venenata
Unna (1887)	Seborrhoisches Ekzem
Besnier (1892)	Prurigo diathésique
Jadassohn (1895)	Epikutan (« Lämpchen ») – Test
Brocq (1902)	Neurodermité
Sulzberger (1933)	Atopic dermatitis/ eczema
Gottron/Korting (1954)	Neurodermitis constitutionalis sive atopica

Im angloamerikanischen Sprachraum wurde seit den fünfziger Jahren zunehmend der Begriff Ekzem durch Dermatitis ersetzt, beide werden teilweise auch als Synonyma gebraucht (329, 345, 305, 222). Nach Hornstein hat der Terminus Dermatitis zu einer Verwirrung der Begriffe geführt. Ackerman wollte das Wort Ekzem wegen unpräziser Formulierung gänzlich aus dem Sprachgebrauch der Dermatologie verbannen (2). Die völlige Gleichsetzung von Ekzem und Dermatitis scheint nicht gerechtfertigt. Jedes Ekzem ist zwar eine oberflächliche Dermatitis, nicht jede Dermatitis aber ein Ekzem (349). Hornstein sprach von einem generellen Oberbegriff als Hautentzündung (Dermatitis) und einem speziellen Unterbegriff des Ekzems („ekzematoide dermatitis“) (183). Für Sutton (1956) ist das Ekzem eine Dermatitis ohne bestimmte Ursache, während die Dermatitis immer eine Ursache hat (ref. in 2). Braun-Falco verwendet in seiner Nomenklatur beide Diagnosebezeichnungen Dermatitis und Ekzem (44). Dabei ist die epidermale Intoleranzreaktion mit akutem Verlauf und rascher Rückbildungsfähigkeit als Dermatitis von der mit chronischem Verlauf und geringer Spontanremissionstendenz als Ekzem zu trennen.

Ekzeme gehören zu den häufigsten Hauterkrankungen, betroffen sind circa 5-10% der Bevölkerung (349, 345, 44). Miescher (1962) sah das Ekzem als eine nicht kontagiöse Epidermodermatitis an, welche aufgrund einer besonderen Reaktionsbereitschaft durch äußere oder durch innere bekannte oder nicht bekannte Reizzustände ausgelöst wird (265). Klinisch typisch ist die synchrone oder metachrone Polymorphie mit Erythem, Papel, Bläschen,

Nässen, Schuppung, Krustenbildung und Lichenifikation sowie Juckreiz. Histologisch charakteristisch ist die herdförmige Spongiose, Akanthose, Parakeratose und das lymphozytäre Infiltrat (siehe Kapitel 3.3 Histopathologie).

Die Vielfalt der Ekzembegriffe wurde zur Problematik einer gezielten Klassifikation. Soter und Fitzpatrick (1979) teilten die Ekzeme nach ätiopathogenetischen Faktoren in drei Gruppen auf. Sie unterschieden dabei Ekzeme aufgrund äußerer und innerer Einflüsse, die sie denen mit unbekannter Ätiologie gegenüberstellten (383). Hornstein (1986) präziserte diese Vorstellung und bezeichnete letztere Gruppe als dysregulativ- mikrobiell. Die erworbene Funktionsschwäche der Haut förderte die fakultative Pathogenität der mikrobiellen Standortflora sowie der Anflugkeime. Zu dieser dysregulativ-mikrobiellen Ekzemgruppe stuft der Autor das seborrhoische Ekzem ähnlich dem mikrobiellen Ekzem ein (183, 343).

Die Geschichte des seborrhoischen Ekzems beginnt so Nolting 100 Jahre vor Unna mit Joseph Jakob Plenck, dem Leibarzt der Kaiserin Maria Theresia. In einer deutschen Übersetzung von Von-Wasserberg (1789) wird das klinische Erscheinungsbild deutlich aufgeführt, wenn dem Autoren auch vor 200 Jahren weder Bakterien, Pilze, noch Viren als Krankheitsverursacher bekannt waren. Plenck beschrieb die Dermatose als einfache Kopfraude, deren Ursache die Absetzung einer zurückgehaltenen Feuchtigkeit bei erblicher Anlage sei (287). Seine Therapie könnte von Unna und Winkler (1927) stammen, da er Schwefelsalbe mit Zitronensaft und häufiges Kopfwaschen vorschlug. Im Jahr 1887 hatte Unna den Begriff seborrhoisches Ekzem geprägt, weil er wirklich zutreffend sei, da hier die Seborrhoe zum Ekzem tritt (416). Um dem seborrhoischen Ekzem einen dem Erkrankungsbild adäquaten Namen zu geben wurden Bezeichnungen wie fettiger Hautkatarrh, Ekzematoïd, Psoriasoid, Circinata figurata, Pityriasis acneiformis und wohl zu Ehren von Unna der Terminus Unnaria gewählt. Die Geschichte des seborrhoischen Ekzems ist eine des engagierten, wortreichen und endlosen dermatologischen Disputs. Auf die geschichtlich relevanten Daten und die Forscher, die sich seit über 100 Jahren mit dem seborrhoischen Ekzem befassen wird in den nachfolgenden Kapiteln zur Definition, Ätiopathogenese, Immunologie und zur Therapie eingegangen.

1.2 Definition

Wenn auch heute das seborrhoische Ekzem (SE) als Entität allgemein in der Dermatologie anerkannt ist, so hat der Erstbeschreiber Unna für Jahrzehnte mit diesem Terminus eine vielfältige und kontroverse Diskussion entfacht wie bei kaum einem anderen Krankheitsbild. Unna (1887) stellte aus der Gruppe der Ekzeme ein besonderes Krankheitsbild heraus, welches er seborrhoisches Ekzem nannte. Er vermutete, dass Saprophyten der Kopfhaut Läsionen verursachen und sprach hierbei von Morokokken und Flaschenbazillen (416, 417). Winkler und Unna (1927) definierten das seborrhoische Ekzem als eine chronisch parasitäre durch abnormen Fettgehalt der oberflächlichen Epidermis ausgezeichnete Hautentzündung (434). Ihre Hauptsymptome sind die habituelle Trockenheit, die scharf runden oder polyzyklischen Begrenzungen der Ränder der Effloreszenzen, die zahlreiche Unveränderlichkeit des Krankheitsbildes und die leichte Beeinflussbarkeit durch bestimmte Behandlungsmethoden. Das seborrhoische Ekzem nimmt wie Unna betonte eine Sonderstellung unter den Ekzemen ein, weil es sich um eine eigenartige Hauterkrankung handelt, die man bei oberflächlicher Betrachtung in die Gruppe der Ekzema vulgare (vulgäres oder klassisches Ekzem) (345) und bald in die Gruppe der Psoriasis einreihen konnte. Man muss dem seborrhoischen Ekzem eine Sonderstellung zugestehen, weil es einerseits kein vulgäres Ekzem und andererseits trotz vieler Ähnlichkeiten keine Psoriasis ist (41, 103, 165, 416).

Davies trat ausdrücklich auf der Unna-Feier in Hamburg 1949 für die Beibehaltung des Begriffes seborrhoisches Ekzem ein (79). Dem widersprachen 1952 auf dem Londoner Kongress Gans und Belisario (18, 147). Gans, der die Verdienste Unnas nicht in Abrede stellen wollte, favorisierte den Terminus Morbus Unna. Gans (1950), Leonhardi (1956) und Gloor (1972) lehnten den Begriff seborrhoisches Ekzem ab, da es sich weder um eine Seborrhoe noch um ein Ekzem handle. Sie bevorzugten die Bezeichnung dysseborrhoische Dermatitis nach dem Vorschlag von Belisario, weil das unkomplizierte SE trocken ist und die Zeichen der Polymorphie fehlen (146,151, 221). Den Autoren ist entgegenzuhalten, dass das seborrhoische Ekzem histologisch typische Zeichen eines Ekzems aufweist (148).

Leonhardi glaubte an eine qualitativ veränderte Zusammensetzung des Talges und griff den Ausdruck Dysseborrhoe auf, andererseits war er aber der Ansicht die neutrale Bezeichnung Morbus Unna bis zur endgültigen Klärung der Ätiologie zu benutzen. Korting (1988) und Braun-Falco (1996), hielten den Ausdruck Dysseborrhoe für unbegründet, da keine qualitativen Störungen in der Talgzusammensetzung sichergestellt sind (44, 213). In seiner Übersichtsarbeit „ Zur Bezeichnung des seborrhoischen Ekzems“ kommt Gertler (1971) zu der abschließenden Bemerkung, den Terminus seborrhoisches Ekzem, der von fast allen Dermatologen verstanden wird, nicht zu ändern und in Analogie zu anderen Dermatosen die gereizten (komplizierten) Formen als ekzematisiertes oder exsudatives seborrhoisches Ekzem diesem Begriff gegenüberzustellen (148). Auch Meinhof plädierte dafür, die Diagnose seborrhoisches Ekzem beizubehalten und die Seborrhoe als ein eigenes Kapitel zu betrachten (255). Marghescu (1986) ersetzt den Terminus seborrhoisches Ekzem durch den Begriff seborrhoisches Ekzematid und möchte diesen bis zur Klärung der endgültigen Zusammenhänge über den Lipidgehalt der Hautoberfläche beibehalten. Das Ekzematid teilt er in zwei Untergruppen, das seborrhoische und das sebestatische Ekzematid, welche als entzündliche Veränderungen durch unscharfe Begrenzung, Rötung, pityriasiforme Schuppung, Hornhautrisse und Juckreiz charakterisiert sind (240). Braun-Falco et al. definieren das Ekzematid als präekzematösen Zustand, den Rost (1926) im Sinne eines Pro-Ekzems, das durch sekundäre Reizung in ein Ekzem übergehen kann, als seborrhoisches Ekzematid beschrieben hatte (44).

Das seborrhoische Ekzem als Entität lehnt Steigleder (1993) ab, da es sich häufig nicht um eine Seborrhoe handelt. Er glaubt an eine Minimalvariante der Psoriasis in talgdrüsenreichen Arealen oder an eine durch den Sprosspilz *Pityrosporum ovale* provozierte Dermatitis und ordnet das SE anderen Erkrankungsbildern zu (401).

Bei Durchsicht der aktuellen dermatologischen Standardwerke wird bei übereinstimmender Beschreibung der Morphologie und Histologie immer wieder auf die Schwierigkeiten einer exakten Definition hingewiesen (44, 329, 349, 383). Das seborrhoische Ekzem ist eine weit verbreitete Erkrankung, die 1-5% der Erdbevölkerung befällt. Bezieht man die einfache Kopfschuppung (dandruff) als milde Form des seborrhoischen Ekzems mit ein (130, 280, 293, 307), so steigt die Anzahl der Betroffenen auf bis zu 50% (305). Es tritt als seborrhoisches Säuglingsekzem gewöhnlich im ersten Trimenon – Seebacher (1981) spricht von einer Sensibilisierung gegenüber *Candida albicans*-Antigenen im Sinne eines Mykids - und bei Erwachsenen nach der Pubertät auf, oft assoziiert mit einer gesteigerten Sebumproduktion, die aber auch normal und sogar vermindert sein kann (364).

Morphologisch ist die Haut entzündlich gerötet, die Läsionen sind scharf begrenzt und mit einer schmutzig, gräulich, gelblich-bräunlichen Schuppenkruste bedeckt. Das Krankheitsbild bevorzugt die Bereiche der Haut mit hoher Talgdrüsendichte. Prädilektionsstellen sind der behaarten Kopf, auch retroaurikulär, das Gesicht, hier die Nasolabialfalten und die Stirn sowie die Lidränder und Augenbrauen, die Brust- und Rückenmitte, intertriginöse Areale, axillar, der Nabel und die Genitokruralgegend. Die Krankheit kann akut bis chronisch verlaufen, sie neigt zu Rezidiven und ist nicht heilbar. Bekannt sind milde Formen als einfache Kopfschuppung, aber auch schwere Erkrankungsbilder einschließlich der Erythrodermie und psoriasiformer Erscheinungsbilder. Genetische Disposition, auch wenn der Erbgang nicht geklärt ist, nehmen ebenso einen Einfluß auf die Erkrankung wie Stress, exzessive Hautreinigung, ungeeignete Kosmetika, Alkoholabusus und klimatische Faktoren. Vor allem im gemäßigten Klima kommt das seborrhoische Ekzem besonders häufig vor (212, 289, 347). Obwohl die Hautläsionen morphologisch klar und eindeutig sind, bleibt die Nomenklatur nach wie vor unklar und weltweit wurde bisher noch kein eindeutig definierter Begriff gefunden (349).

2.1 Ätiologie und Pathogenese des seborrhoischen Ekzems

Zu den ätiopathogenetisch diskutierten Faktoren zählen unter anderen der Status seborrhoicus, mikrobielle Einflüsse, insbesondere ein Zusammenhang zwischen dem lipophilen Hefepilz *Pityrosporum ovale* und der Pathogenese des seborrhoischen Ekzems, eine Störung der Immunregulation, emotionaler Stress und individuelle Belastbarkeit, Vitaminmangelzustände, eine Störung im Stoffwechsel essentieller Fettsäuren, Hyperhidrosis, klimatische Einflüsse, Reizeffekte, genetische Disposition, eine hyperproliferative Störung und epidermale Dysfunktion. Es handelt sich bei dem seborrhoischen Ekzem sicherlich um ein polyätiologisches Phänomen (305). Aufgrund der besonderen Bedeutung und des Umfangs der Literatur über einen ätiopathogenetischen Zusammenhang des seborrhoischen Ekzems mit den Hautoberflächenlipiden, einer mikrobiellen Genese und beteiligten immunologischen Mechanismen, wird im folgenden diesen drei Faktoren jeweils ein eigenes Kapitel gewidmet. Weitere ätiopathogenetische Einflüsse sind anschließend zusammenfassend dargestellt. Die Erörterung der neurologischen Faktoren findet sich im Text zu den korrelierenden Erkrankungen (Kapitel 4.1).

2.2 Hautoberflächenlipide beim seborrhoischen Ekzem und Status seborrhoicus

Der Status seborrhoicus ist Gegenstand der Diskussion um die Ätiologie und Pathogenese des seborrhoischen Ekzems. Den Begriff der Seborrhoe prägten Hebra und Kaposi im Jahre 1872, nachdem schon vor ihnen Rayer von *fluxe sébacé* sprach (1827). Seborrhoe ist eine lateinisch-griechische Wortbildung aus „Sebum“ (Fett-Talg) und „ῥέο“ (Fließen) und bedeutet eine übermäßige Entwicklung des Fettmantels der Oberhaut infolge vermehrter Talgdrüsenabsonderung als Symptom einer erblichen Hautkonstitution (Status seborrhoicus). Unna sah in dem Terminus seborrhoisches Ekzem neben einem abnormen Fettgehalt der oberen Epidermislagen den parasitären Charakter als definitionsentscheidend an. Nach Winkler und Unna sicherten Entzündungsprozess und das besondere Moment der Fettproduktion in den Oberhautzellen die nosologische Stellung der Erkrankung (287). Seither wurde der Begriff der Seborrhoe Gegenstand zahlreicher Diskussionen um die Ätiopathogenese des seborrhoischen Ekzems. Wichtigster Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang ist die Entwicklung dieser Dermatose auf besonderem Terrain, Arealen mit hoher Talgdrüsendichte.

Nach einer kurzen Erläuterung über die Physiologie der Hautoberflächenlipide und ihrer regulären Zusammensetzung, wird zunächst das Augenmerk auf die Talgdrüsen gerichtet. Dabei werden die Quantität und qualitative Zusammensetzung der Talgabsonderung und der hormonelle Regulationsmechanismus der Talgdrüsenaktivität herausgestellt. Anschließend sollen die Gesamthautoberflächenlipide und die Relation zwischen epidermalen Lipiden und Talgdrüsenlipiden besprochen werden.

2.2.1 Physiologie der Hautoberflächenlipide

Die Hautoberflächenlipide der menschlichen Haut setzen sich aus einem exogenen Anteil durch applizierte Externa und Kosmetika und einem endogenen Anteil zusammen. Endogenes Hautfett lässt sich zwei verschiedenen Entstehungsmechanismen zuordnen: Zum einen geben Talgdrüsen sogenannte Sebumlipide an die Hautoberfläche ab, zum anderen stammen Stratum-corneum-Lipide aus dem Extrazellularraum der Epidermis (Hornschichtfett, epidermale Lipide). Der Begriff Sebum ist somit ausschließlich für Produkte der Talgdrüsen reserviert. Der Talg ist ein charakteristisches Fettgemisch und die Hauptkomponente des Oberflächenfetts. Seine Zusammensetzung ist unter den Säugetierspezies verschieden und unterliegt einem altersspezifischen Wandel (142). Die Fette des Talgs werden in loco synthetisiert. Das in Talgdrüsen entstehende Sebum setzt sich aus Triglyceriden, Estern des Cholesterols, Palmitin- und Stearinsäureester mit 60%, Wachsester mit 23%, Squalen - einer ungesättigten Kohlenwasserstoffverbindung - mit 12% zusammen (ref. in 398). Das qualitativ charakteristische Lipid des Talges ist Squalen, ein Terpenoid und Präkursor des Cholesterins; seine Hauptmasse sind jedoch Wachsester und verschiedene Triglyceride. Letztere werden durch mikrobielle Esterasen (Lipasen) auf der Hautoberfläche und den Talgdrüsenausführungsgängen in freie Fettsäuren (saures Milieu der Hautoberfläche) gespalten. Die Aufspaltung der Triglyceride ist abhängig von der Menge und Aktivität der Lipasen, aber auch von der Passagezeit der Lipide durch die Talgdrüsenausführungsgänge. Während in der Regel etwa 1/3 der Triglyceride aufgespalten werden, kommt es im Bereich des behaarten Kopfes abhängig von der Verweildauer auf den Haaren nahezu zur vollständigen Umsetzung in freie Fettsäuren.

Epidermale Lipide bestehen aus Cholesterolestern, freiem Cholesterol, Cholesterolsulfat, Ceramiden, Triglyceriden und deren Spaltprodukten wie freien Fettsäuren. Squalene und Wachsester werden somit hauptsächlich von Talgdrüsen sezerniert, Triglyceride dagegen stammen sowohl von den Talgdrüsen als auch von der Epidermis. Das freie Cholesterin ist vor allem ein Bestandteil der epidermalen Lipide und weniger der Talgdrüsenlipide.

Tabelle Nr. 3. Gegenüberstellung der Zusammensetzung der Talgdrüsen- und epidermalen Lipide

Lipidfraktionen	Talgdrüse (%)	Epidermis (%)
Ceramide	-	25
Cholesterol	-	20
Freie Fettsäuren	16	20
Triglyceride	43	10 (variabel)
Squalene	12	-
Wachsester	25	-
Cholesterolester	3	15
Gesamt	99	100

Die physiologische Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide geht somit von den Talgdrüsen und der Epidermis aus (dualer Ursprung). Die Verteilung ist in den einzelnen Körperregionen sehr variabel. Die Zahl der Talgdrüsen schwankt wegen ihrer Bindung an den Haarfollikel regional, ebenso ihre Größe (142). Eine besonders hohe Talgdrüsendichte findet sich an Stirn, Kopfhaut, Gesicht und Wangenpartie, sowie an der hinteren und vorderen Schweißrinne des Thorax. So schreibt Schürer (1993), dass die Lipidzusammensetzung der talgdrüsenreichen Körperregionen die der Talgdrüsenlipide reflektiert und die einer talgdrüsenarmen Körperregion die der epidermalen Lipide (396).

Tabelle Nr. 4. Anzahl der seborrhischen Drüsen/cm² in den verschiedenen Körperregionen

Körperregion	Benfenati und Brillanti	Cunliffe et al.
Stirn	560 ± 42	334 ± 20
Kopfhaut	527 ± 118	-
Wangen	552 ± 42	-
Rücken	38 ± 25	83 ± 5
Brust	24 ± 13	59 ± 7
Abdomen	10 ± 7	-
Arm	10 ± 9	-
Bein	8 ± 4	-
Handrücken	4 ± 3	-

Die Talgproduktion/ Individuum/ Tag lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Zahl und Größe und der altersabhängigen Aktivität nur schwer ermitteln. Die Rolle der Sebumproduktion erscheint im Hinblick auf die Pathogenese des seborrhoischen Ekzems von besonderem Interesse, weil die Lokalisation dieses Krankheitsbildes fast ausschließlich den talgdrüsenreichen Arealen zugesprochen wird. Die Prädilektionsstellen sind der behaarte Kopf, die Retroaurikularregion, Gesicht, Brust und Rücken. Aber auch Areale ohne Talgdrüsen wie Handflächen und Fußsohlen können befallen seien (398, 416).

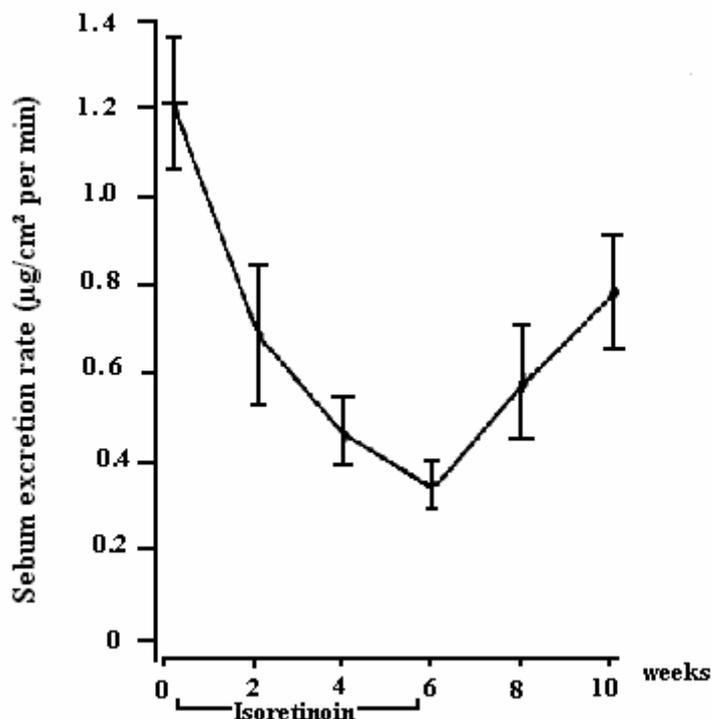
2.2.2 Bedeutung des Sebums für das seborrhoische Ekzem

Oberflächenlipide erlauben nicht nur dem Menschen das terrestrische Überleben, sondern sind auch für Fauna und Flora ein lebenswichtiger Schutzfilm gegen Austrocknung und Licht. Der menschliche Talg wirkt in den behaarten Arealen wie bei den Tieren als Haar- und Hautschutzfilm, er hält das Haarkleid geschmeidig und wasserabstoßend. In den unbehaarten Arealen wirken die Hautoberflächenlipide zusammen als Schutzschild der Haut vor Austrocknung (transkutane Wasserverluste, Regulation der desquamatio insensibilis, Substratlieferanten für die epidermale Vitamin-D-Synthese). Der Talg ist darüber hinaus ein wesentlicher Bestandteil des Säureschutzmantels der Haut. Kligman betrachtet den Talg beim Menschen lediglich als ein Relikt der Evolution (ref. in 151). Seiner Auffassung nach haben die Hautoberflächenlipide keine physiologische Funktion. Der Autor vertrat mit Leyden (1976) die Auffassung, dass der Talg keine Rolle für die Ätiopathogenese des SE spielt (223). Auch Kanwar (1994) glaubte, dass diese Dermatose nichts mit der Aktivität und Funktion von Talgdrüsen zu tun habe. Sie sei lediglich eine Dermatitis, die aus noch nicht bekannten Gründen in talgdrüsenreichen Arealen lokalisiert ist (198). Dieses wurde von Faergemann (1994) als nicht überzeugend zurückgewiesen, da das SE gerade in Gebieten höchster Talgdrüsendichte auftritt und *Pityrosporum ovale* eine obligat lipophile Hefe ist (130). Die ätiopathogenetische Rolle von *Pityrosporum*-Hefen sah auch Kanwar als etabliert an.

Die Hypothese, dass Talg das Wachstum von *Pityrosporum ovale* fördert und damit die Entstehung des SE wurde von Cowley et al. (1990) aufgrund seiner Untersuchungen mit Isoretinoiden, welche die Talgproduktion reduzieren, bestätigt. Falls Talg wichtig ist für das Wachstum der diese Dermatose verursachenden Mikroorganismen, müsste sich durch eine Reduktion des Talgflusses das Bild der Erkrankung verbessern.

Unter Isoretinoidbehandlung (1 mg/kg KG täglich über 6 Wochen) zeigte sich neben einer deutlichen Abnahme der Sebumexkretionsrate auch eine erkennbare Besserung des klinischen Bildes. Die deutlichsten Erfolge ließen sich bei Läsionen im Brust- und Rückenbereich erzielen, während die betroffenen Kopfhautareale am wenigsten auf die Therapie ansprachen. Cowley und Mitarbeiter führten die Besserung des SE eindeutig auf die Behandlung mit Isoretinoiden zurück (68).

Abb. Nr. 1 Die Veränderung der Sebumexkretionsrate während einer Behandlung mit Isoretinoiden:



Auf Differenzen in der Menge des Oberflächensebums zwischen den Geschlechtern führten Bergbrant und Mitarbeiter die höhere Prävalenz des SE beim männlichen Geschlecht zurück (Androtropie) (21). Talg besitzt eine fördernde Wirkung auf das Wachstum lipophiler Pityrosporum-Hefen. Der Sebumgehalt variiert in Abhängigkeit von der Körperregion um das hundertfache und bildet somit die Grundlage für das seborrhoische Ekzem und bestimmt wesentlich seine Lokalisation (289).

2.2.3 Quantität der Talgabsonderung beim seborrhoischen Ekzem

Von Seborrhoe wird allgemein gesprochen, wenn die Haut bei über die Norm gesteigerter Talgproduktion in den talgdrüsenreichen Gebieten ölig glänzt. Da weder die Norm noch die gesteigerte Talgproduktion genau messbar sind, handelt es sich bei dieser Definition um eine hauptsächlich klinische Beobachtung. Bei der Seborrhoe werden zwei klinische Formen unterschieden, die Seborrhoea oleosa und die Seborrhoea sicca. Bei beiden ist die Talgdrüsensekretion erhöht, es liegt also auch bei der Seborrhoea sicca keine Seborrhoe vor. Bei der Seborrhoea oleosa sind die freien Fettsäuren und das Cholesterin vermehrt gegenüber der Seborrhoea sicca. Normalerweise erfolgt der Talgfluß im ausreichenden Maße, um die Eigenschaften der Haut zu bewahren und andere biologische Funktionen, wie den Schutz vor zu starker Durchfeuchtung und / oder Austrocknung, zu gewährleisten. Leonhardi (1959) glaubte unter Seborrhoe jenen Zustand der Haut zu verstehen, welcher sich in einer gesteigerten Tätigkeit der Talgdrüsen äußert. Die seborrhoischen Hautpartien, insbesondere der behaarte Kopf, Stirn, Nase und Ohren sowie die vordere und hintere Schweißrinne, sind fettig glänzend, und trotz häufigen Abwischens erneuert sich dieser Fettglanz immer wieder. Seborrhoe heißt wörtlich übersetzt Talgfluß; das Ausfließen von Fett aus den Talgdrüsen ist jedoch eine physiologische Erscheinung. Ein übermäßiger Talgfluß wäre demnach richtiger mit Hyperseborrhoe und ein verminderter mit Hyposeborrhoe zu bezeichnen. Beim SE wird im allgemeinen keine Hyperseborrhoe beobachtet (221). Gegen eine Hyperseborrhoe spricht auch die klinische Beobachtung, dass das seborrhoische Ekzem und Akne vulgaris, die eine Hyperseborrhoe zur Voraussetzung hat, selten zusammen auftreten.

Plewig (1987) sah in der Seborrhoe einen prädisponierenden Faktor für das SE, aber die Dermatose nicht als eine Krankheit der Talgdrüsen. Während bei Neugeborenen große Talgdrüsen und eine hohe Serumsekretionsrate (SER) nachgewiesen werden können und hier auf eine enge Verbindung zwischen Sebumproduktion und dem Krankheitsgeschehen geschlossen werden kann, gibt es bei dem SE des Erwachsenen keinen derartig engen Zusammenhang. Erwachsene Patienten mit seborrhoischem Ekzem wiesen besonders große Talgdrüsen im histologischen Schnitt (cross-sectional) auf, doch es zeigte sich keine Erhöhung der Gesamthautoberflächenlipide. Plewig sprach sich eher für eine differente Lipidkomposition aus (329).

Pye und Mitarbeiter (1977) untersuchten die Sebumexkretionsrate bei 15 weiblichen und 29 männlichen Patienten mit SE im Alter zwischen 18-81 Jahren verglichen mit 200 Kontrollpersonen nach einer gravimetrischen Methode. Die Sebumexkretionsrate bei den männlichen Patienten war „normal“ (94%), die der weiblichen Patienten „subnormal“ (51%). Auch chromatographisch gemessene Hautoberflächenlipide an der unbetroffenen Stirnregion von 19 weiblichen und 32 männlichen Patienten verglichen mit gesunden Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede (337). Die Befunde lassen keine Assoziation zwischen SE und Seborrhoe vermuten. Mit der Begründung, dass die Sebumexkretionsrate bei Patienten mit SE nicht erhöht war, wurde von Autoren wie Kligman und Leyden (1983) dem Sebum keine ursächliche Rolle in der Ätiopathogenese des seborrhoischen Ekzems zugesprochen (208).

Eine Vielzahl von Autoren sahen in der Seborrhoe keine zwingende Voraussetzung (147, 163, 177, 178). Für Gloor (1972) war eine besondere Neigung zur Seborrhoe bei Patienten mit SE ebenfalls nicht auffällig (151). Auch Burton (1983) fand normale und subnormale Sebumexkretionsraten bei Patienten mit SE. Er lehnte wie andere Autoren eine Genese des SE durch gesteigerte Sebumsekretion ab und sprach sich gegen das Wort Seborrhoe und für den Ausdruck „Dermatitis der Talgdrüsenareale“ (dermatitis of the sebaceous areas) aus (54).

Erwähnt seien hier Untersuchungen von Booken (1968) die vermuten ließen, dass dem seborrhoischen Ekzem sogar eine Austrocknung der Haut zu Grunde liegt (36). In diesem Zusammenhang sprach Gloor (1972) von der Exsikkose und Störung der Mikroflora als möglicher Hauptursache der Dermatose. Da die Oberflächenlipide den Wassergehalt des Stratum corneum beeinflussen, erschien es ihm denkbar, dass die qualitative Störung der Hautoberflächenlipidzusammensetzung und die möglicherweise damit in Zusammenhang stehende Exsikkose der Haut zu einer Störung der normalen Bakterienflora führen (151). Gertler (1971) sah dagegen keine Beziehungen zwischen Exsikkationsekzematid und SE, da im Gegensatz zum SE letzteres an den talgdrüsenreichen Gegenden, also an den seborrhoischen Prädilektionsstellen, sehr viel weniger ausgeprägt ist (148). Außerdem werden die höchsten koloniebildenden Einheiten an Pityrosporum-Hefen in Arealen gefunden, in denen hohe Sebummengen vorherrschen (206, 115).

Bergbant (1989) wies in Zusammenarbeit mit Faergemann einen signifikant höheren Sebumgehalt mittels eines Sebumeters an der Stirn von Patienten mit SE nach (21). Das Krankheitsbild geht nach der Meinung von Nolting (1998) mit einer vermehrten Talgdrüsenproduktion einher die ebenfalls einen wesentlichen prädisponierenden Faktor für dessen Ausprägung darstellt (307). Die Auffassung, dass eine vermehrte Seborrhoe ein prädisponierender, wenn auch nicht allein ursächlicher Faktor ist, wird durch die Neigung von Patienten mit Parkinsonismus sowohl zur Seborrhoe (Salbengesicht) als auch zum SE bestärkt. Möglicherweise aber ist nicht die Sebumexkretionsrate, sondern eher der residuale Pool an Sebum von Wichtigkeit. Die Seborrhoe ist keine Krankheit, sondern vielmehr ein Zustand, der eine Voraussetzung und nicht die Ursache einer Erkrankung sein kann. Das Krankheitsbild des seborrhoischen Ekzems wird jedoch ebenso wie die Akne vulgaris mit der Seborrhoe in Verbindung gebracht: Status seborrhoicus (44). Als Nährsubstanz und damit prädisponierend für das Wachstum von lipophilen Organismen nimmt die Präsenz des Sebums ungeachtet nachgewiesener normaler oder subnormaler Sebumexkretionsraten in der Ätiopathogenese des seborrhoischen Ekzems sicherlich eine wichtige Rolle ein.

2.2.4 Qualität der Sebumzusammensetzung beim seborrhoischen Ekzem

Sabouraud machte für das fettige Aussehen des seborrhoischen Ekzems eine Alteration in der Keratinisierung der Haut verantwortlich und sprach von einer „Dyskeratosis seborrhoidiformis“ (ref. in 434). Belisario (1953) sah in der Seborrhoe keine Voraussetzung für die Entstehung des SE, er empfahl den Begriff „Dermatitis dysseborrhoica“, der nach ihm von Leonhardi (1959) und von Von Gahlen (1963) aufgegriffen wurde (18, 145, 221). Djawari (1989) glaubte neben Hyper- bzw. Dyshidrosis und Exsikkose der Hornschicht an die Seborrhoe als Konditionsfaktor für das von ihm als dysregulativ-mikrobiell vom dysseborrhoischen Typ bezeichnete Ekzem (85). Der benutzte Begriff des dysseborrhoischen Ekzems lässt eine veränderte Talgzusammensetzung vermuten. Gans (1953) war der Auffassung, dass das Vorhandensein einer von der Norm abweichenden Zusammensetzung des Sebums noch zu unsicher sei, als dass man von einer Dysseborrhoe sprechen könne (147). Gross (1963) lehnt den von Belisario geprägten Begriff der Dysseborrhoe ab, und sah -ähnlich wie Sabouraud eine Störung des epidermalen Metabolismus, einschließlich der Keratinisation, als ursächlich an (163).

Viele Autoren beschäftigten sich mit der Frage nach einer qualitativ veränderten Sebumzusammensetzung, doch wiesen Untersuchungen von Pye (1977), Hodgson-Jones (1953), Gloor (1972) und Passi (1991) dies als unbegründet zurück (151, 178, 317, 337). Qualitative Störungen der Talgzusammensetzung sind nicht nachgewiesen worden, deswegen ist der Ausdruck Dysseborrhoe nicht begründet (44).

Da die Oberflächenfette der Stirn zu 94-97% von den Talgdrüsen abstammen (75, 161) untersuchte Emara (1979) bei verschiedenen seborrhoischen Erkrankungen die Sebumlipidlevel und zwar die Gesamtfette, das Cholesterin und die Phospholipide im Talg und Serum. Er machte mehrere Faktoren für die Exkretion und Zusammensetzung des Talges verantwortlich. Als lokal wirksame Faktoren sah er die anatomischen Unterschiede, den Grad der Talgexkretion und die Anwendung differenter therapeutischer Wirkstoffe. Eine generalisierte Auswirkung sprach er Alter und Geschlecht, Ernährung, Menstruationszyklus, Hormonen und Fetten im Serum zu. Seine Studie hatte das Ziel, nach möglichen Wechselbeziehungen zwischen der biochemischen Zusammensetzung des Talges und der des Serums, speziell der Gesamtlipide, des Cholesterins und der Phospholipide, bei seborrhoischen Erkrankungen zu fahnden. Die Gesamtfette im Talg waren bei SE und deutlicher bei Akne vulgaris signifikant erhöht. Emara bestätigte die Befunde von Markes et al. (1969) und schloss auf eine Rolle der Gesamtlipide im Talg bei der Pathogenese der SE. Es bestand keine Beziehung zwischen den Schwankungen der Talglipide und der entsprechenden Serumlipide bei seborrhoischen Erkrankungen. Emara begründete den fehlenden Zusammenhänge zwischen Talg- und Serumlipidwerten in der lokalen Begrenzung des SE als Ausdruck erhöhter Aktivität der Talgdrüse. Diese werde von verschiedenen hormonellen Faktoren reguliert und sei nicht mit dem Serumspiegel in Verbindung zu bringen. Daraus folgerte er, dass kein gehäuftes Auftreten des SE bei Patienten mit Hyper- oder Hypolipidämie zu erwarten ist. Das seborrhoische Ekzem sah der Autor als eine Störung der Talgdrüsenfunktion an (105).

2.2.5 Hormonelle Einflüsse auf die Talgdrüsenaktivität

Die Ätiologie der Seborrhoe war für Darrier (1913) weitgehend unbekannt. Er glaubte an Beziehungen zur sexuellen Entwicklung und an Störungen der Geschlechts- und Verdauungsfunktionen (78). In seiner Übersichtsarbeit zur Morphologie des seborrhoischen Ekzems heißt es bei Nikolowski (1953): „ Besondere Aufmerksamkeit wurde stets dem Hormonhaushalt gewidmet, denn die seborrhoischen Krankheitsbilder stehen dem klinischen Eindruck nach irgendwie mit der sexuellen Entwicklung in Zusammenhang (...). Das Auftreten der Pubertätsseborrhoe wird man mit den in dieser Periode besonders lebhaften innersekretorischen Vorgängen, insbesondere mit einer Überfunktion von Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse in Zusammenhang bringen. Der Haut wird die Produktion eines brunsterzeugenden Körpers zugeschrieben, und das Integument wird als ein (vorübergehend) endokrines Organ aufgefasst (Dessaux).“ (285).

Frost (1991) und Fritsch (1998) beschrieben eine Vergrößerung der Talgdrüsen Neugeborener durch maternale Hormonreize (142, 143). Die postpartale Talgdrüsenaktivität ist hoch, sinkt im Kleinkindesalter auf ein Minimum und steigt mit Beginn der Pubertät steil an, um erst wieder im Laufe des Alterungsprozesses rückläufig zu werden. Das Auftreten des SE in den ersten drei Lebensmonaten und dann erneut wiederum ab der Pubertät spricht für eine zeitliche Bindung der Erkrankung an die Talgdrüsenaktivität. Eunuchen und Kastraten (Androgendefizienz) litten nicht an einer Seborrhoe. Demgegenüber fallen bei vermehrter Androgenproduktion (NNR-Tumor, Morbus Cushing) neben Glatzenbildung auch Seborrhoe und Akne vulgaris auf (142, 143, 285). Trotzdem kann das SE nicht als eine eindeutig androgenabhängige Dermatose gedeutet werden. Es ist weder mit der Akne vulgaris noch mit der androgenetischen Alopezie klar korreliert. Auch Schürer (1993) erwähnte, dass das Krankheitsbild des SE nicht bei Eunuchen auftritt und bei Frauen in der Schwangerschaft abnehmen soll. In diesem Zusammenhang wurde auf den in der Schwangerschaft fehlenden, stimulierenden Einfluß der Androgene auf die Talgdrüsen hingewiesen (396). Bedingt durch die temporäre, endogene hohe Androgenbildung der Nebennierenrinden sind die Talgdrüsen bei Neugeborenen aktiv, werden danach inaktiv und bleiben es bis zum Beginn der Pubertät. Das SE der Säuglingszeit ist deshalb auf die ersten drei Monate beschränkt (44).

Auch Burton (1983) teilte das Auftreten dieser Dermatose in zwei verschiedene Altersgruppierungen auf, in seborrhoische Ekzeme von Kleinkindern unter einem Lebensjahr und jene Formen von Erwachsenen mit einem Inzidenzgipfel zwischen 18 und 40 Jahren. Nach seiner Ansicht ist das Auftreten des SE in der Kindheit zwischen 2 und 12 Jahren praktisch nicht existent (54). Nikolowski (1953) beschrieb einen Altersgipfel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr (285). Demgegenüber sah Kanwar (1994) gelegentlich auftretende ekzematöse Läsionen der Kopfhaut, Retroaurikularregion und Nasolabialfalten auch bei Kindern (2-12 Jahre), welche sich durch fettig, gelbliche Schuppung auszeichneten. Eine Zuordnung dieser Läsionen zur atopischen Dermatitis (wie bei Hanifin und Rajka 1992 definiert) seien nicht möglich, entsprechend werden diese Läsionen aufgrund ihrer Morphologie und des Verteilungsmusters dem seborrhoischen Ekzem zugesprochen (198).

Die unterschiedlichen Fraktionen der Hautoberflächenlipide unterliegen differenten Regulationsmechanismen. Morphologie und Funktion der Talgdrüsen sind abhängig von einer endokrinen, insbesondere durch Androgene bestimmten, Stimulation. Die 5 α -Reduktase der Talgdrüse vermag Testosteron zum eigentlich wirksamen Dihydrotestosteron zu metabolisieren. So werden in der Behandlung der Akne vulgaris, in deren Pathogenese eine vermehrte Talgproduktion von Bedeutung ist, Antiandrogene eingesetzt (443). Holland, Cunliffe und Mitarbeiter (1998) testeten den Effekt einer testosteronhaltigen (2%) Creme an der Stirn von präpubertären Jungen. Es zeigte sich bei der Mehrzahl der Probanden eine deutliche Zunahme der Sebumexkretionsrate. Aufgrund ihrer Ergebnisse waren die Autoren der Ansicht, dass sich Androgene stimulierend auf die Talgdrüsenaktivität auswirken (180). Östrogene haben im Gegensatz zu Androgenen einen inhibitorischen Einfluß auf die Talgdrüsenaktivität (Mechanismus ungeklärt). Maßnahmen, welche die Talgproduktion herabsetzen, wie Östrogene, Antiandrogene oder Retinoide (Talgdrüsenatrophie durch 13-Cis-Retinsäure) führen über eine Verkleinerung der Talgdrüsen zu einer Verminderung der Talgproduktion und deutlichen Besserung der Hauterscheinungen.

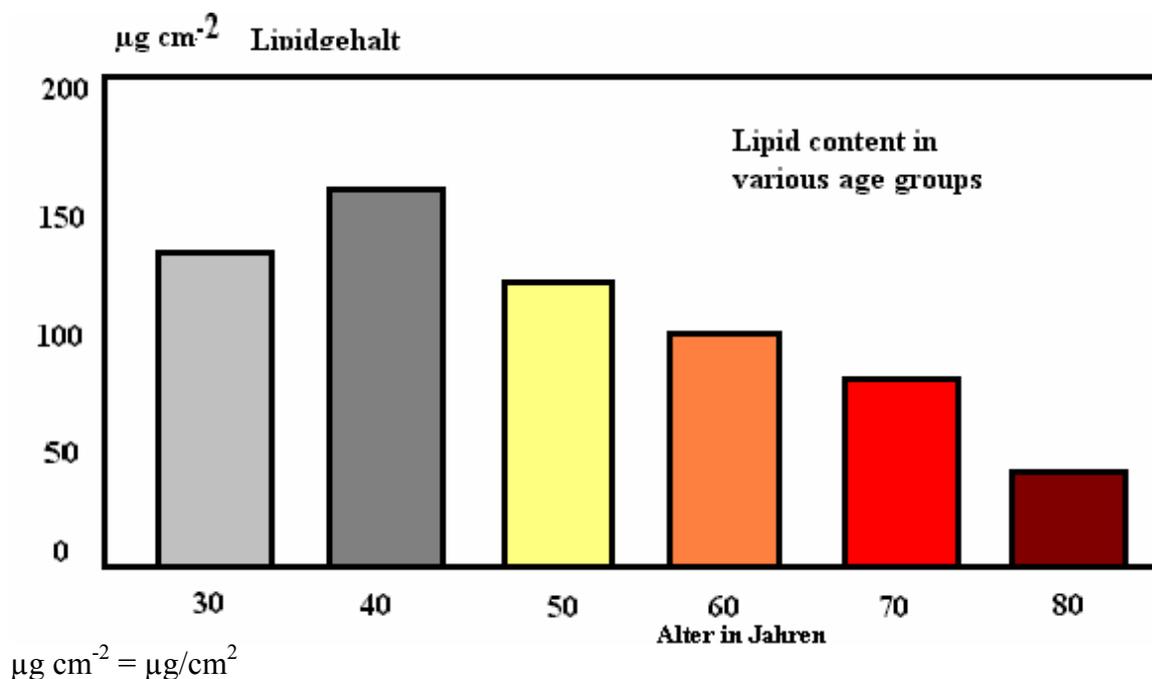
Hormonelle Regulationsmechanismen sind für die Synthese der epidermalen Lipide unbekannt. Ihre Regulation ist im Gegensatz zur Talgdrüse vom Barrierezustand der Haut abhängig und unterliegt weniger der Kontrolle des Organismus. Eine Störung der Permeabilitätsbarriere führt zum Beispiel zu einem Anstieg der Aktivität des Schrittmacherenzym der Cholesterolsynthese, der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzym A (HMG-Co A) -Reduktase (335) und der Sphingolipidsynthese, der Serin-Palmitoyl-

Transferase (181). Die Mechanismen, die diese Enzyme regulieren, sind bisher ungeklärt, ebenso die zelluläre Aufnahme und der intrazelluläre Metabolismus der Fettsäuren, insbesondere der essentiellen Fettsäuren, die für die Synthese der epidermalen Barriere lipide unerlässlich sind.

2.2.6 Gesamtlipide und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide beim seborrhoischen Ekzem

Die Hautoberflächenlipide zeigen - insbesondere bei Frauen - einen physiologischen altersbedingten Abfall (26, 67, 206).

Abbildung Nr. 2. Lipidmengen der Haut in verschiedenen Altersklassen



Die Menge der Hautoberflächenlipide war in Studien von Bergbrant und Mitarbeitern bei Patienten mit SE deutlich höher als bei gesunden Kontrollpersonen (20, 21). Andere Autoren demgegenüber sind der Auffassung, dass sich die Hautoberflächenlipidmengen in der nicht betroffenen Haut bei Normalpersonen und Personen mit SE nicht unterscheiden (151, 177, 178).

Mittels dünn-schicht-chromatographischer Untersuchungen verglichen Gloor et al. (1972) die Hautoberfläche von Patienten mit SE und gesunden Probanden. Beide Kollektive waren in ihrer Gesamtlipidmenge identisch, unterschieden sich aber erheblich in ihrer Lipidzusammensetzung. Bei Patienten mit SE fielen die prozentualen Anteile an Cholesterin und Triglyceriden als signifikant größer und die Anteile der freien Fettsäuren, der Wachsester und des Squalens als signifikant kleiner auf verglichen mit gesunden Probanden. Dies wies auf eine Vermehrung des epidermalen Anteils der Hautoberflächenlipide zu Ungunsten der Talgdrüsenlipide bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem hin (151).

Tabelle Nr. 5 Mittelwerte (M) und Standardabweichung (s) für die Lipidmenge und die prozentualen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen bei Bewertung von casual level und replacement sum für die Patienten mit seborrhoischem Ekzem und die gesunden Vergleichspersonen sowie Irrtumswahrscheinlichkeit für die Fehler 1. Art (α) für einen Unterschied zwischen den beiden verglichenen Kollektiven. Für die prozentualen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen sind die Werte mit (obere Zeile) und ohne Berücksichtigung (untere Zeile) der Paraffine angegeben.

Patienten mit seborrhoischem Ekzem				
	Casual level		Replacement sum	
	M	s	M	s
Lipidmenge (mg/16cm ²)	1.304	0.741	0.492	0.225
	-	-	-	-
Anteil des Cholesterins (%)	4.6	2.2	4.2	3.3
	5.0	2.4	5.0	3.7
Anteil der freien Fettsäuren (%)	13.9	6.5	11.6	7.1
	15.2	7.1	13.9	8.2
Anteil der Triglyceride (%)	41.4	8.7	40.1	9.7
	45.2	8.6	47.3	9.1
Anteil der Wachsester (%)	20.3	2.6	17.6	2.4
	22.2	2.7	20.9	2.6
Anteil der Squalen (%)	11.3	3.9	10.3	4.5
	12.5	4.6	13.0	5.7
Anteil der Paraffine (%)	8.7	3.3	15.7	6.5
	-	-	-	-
Anteil der freien Fettsäuren/ Anteil der Triglyceride	0.371	0.217	0.335	0.192
	-	-	-	

2. Abschnitt der Tabelle Nr. 5.

Gesunde Vergleichspersonen					α	
	Casual level		Replacement sum		Casual level	Replacement sum
	M	s	M	s		
Lipidmenge (mg/16cm ²)	1.463	0.7986	0.414	0.721	-	-
	-	-	-	-	-	-
Anteile des Cholesterins (%)	4.4	1.6	2.2	1.6	∅	5%
	4.8	1.7	2.4	1.9	∅	5%
Anteil der freien Fettsäuren (%)	18.2	6.3	14.9	6.2	5%	∅
	19.5	6.8	16.3	6.7	5%	∅
Anteil der Triglyceride (%)	36.7	6.5	37.4	5.2	∅	∅
	39.2	6.8	42.1	5.3	5%	∅
Anteil der Wachsester (%)	21.8	3.0	22.5	2.7	∅	1%
	23.3	2.9	24.6	2.2	∅	1%
Anteil der Squalen (%)	12.3	2.4	13.3	3.2	∅	5%
	13.2	2.5	14.6	3.4	∅	∅
Anteil der Paraffine	6.3	2.6	8.8	5.1	∅	1%
	-	-	-	-	∅	-
Anteil der freien Fettsäuren/ Anteil der Triglyceride	0.540	0.271	0.411	0.199	5%	∅
	-	-	-	-	-	-

Dementsprechend unterschied sich der Quotient aus den Anteilen der freien Fettsäuren und der Triglyceride signifikant bei beiden Kollektiven. Außerdem fielen erhöhte Durchschnittswerte für den prozentualen Anteil der Paraffine bei Patienten mit SE auf und die geringeren Anteile der Wachsester verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, wenn auch statistischen nicht signifikant (151).

Schon vorher fand Marchionini (1938) eine Vermehrung des Gesamtcholesterins und eine Verschiebung des Quotienten des Ester-Cholesterins zu freiem Cholesterin im Bereich der gesamten Haut des Seborrhoikers innerhalb und außerhalb von seborrhoischen Ekzemherden. Dieses veränderte Verhältnis von freiem Cholesterin zu verestertem Cholesterin deutet nach Auffassung des Autors auf eine Störung in dem Keratinisierungsprozeß hin und nicht auf eine irgendwie geartete Veränderung der Talgdrüsen (239).

Cholesterin, das ebenfalls erhöht war, ist zum größten Teil epidermalen Ursprungs, nur ein kleiner Teil wird in der Talgdrüse gebildet, darüber hinaus ließ ein normaler Befund der Squalenfraktion darauf schließen, dass keine pathologischen Veränderungen der Talgdrüsen vorlagen. Die Cholesterinerhöhung wies vor allem auf eine Stoffwechselstörung im Bereich der Epidermis hin. Da Wachsester und Squalen in der epidermalen Schicht nicht vorzukommen scheinen, war ihre Verminderung ein Hinweis auf die relative Reduktion des Anteils der Talgdrüsenlipide zugunsten der epidermalen Lipide des Hautfettes. Diese Befunde deuten auf eine veränderte Mikroflora der Haut hin. Gertler (1971) beschrieb eine oft erhebliche Vermehrung des Cholesterins im seborrhoischen Ekzemherd, der bei der Psoriasis vulgaris und der unveränderten Haut kaum nachweisbar war (148).

Über die Menge der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden wurde uneinheitlich diskutiert. Kellum et al. (1967) konnten keine freien Fettsäuren bei Lipidextraktionen aus isolierten menschlichen Talgdrüsen nachweisen (201). Erst die an der Hautoberfläche von Talgdrüsenausführungsgängen befindlichen Propionibakterien und P.o. bilden die zur Abspaltung der freien Fettsäuren notwendigen Enzyme.

Während Konrad, Cerniková und Gloor (1972) die Auffassung vertraten, dass beim SE die freien Fettsäuren zugunsten der Triglyceride vermindert waren (151, 211), verwiesen Autoren wie Heng (1990) und Nenoff (2001) auf erhöhte Spiegel von freien Fettsäuren (174, 280). Nenoff erklärte den relativ hohen Anteil freier Fettsäuren durch bakterielle Lipolyse an Talgdrüsenausführungsgängen bzw. auch an der Hautoberfläche. Das sprach dafür, dass bei Patienten mit SE die normale Bakterienflora der Haut verändert ist. Durch Peroxidaseeinfluss werden Lipoperoxide gebildet, welche einen hautirritierenden Effekt ausüben (174). Auch Schürer (1993) postulierte, dass allein die lipolytische Aktivität der Hautflora die freien Fettsäuren bedingt; im unveränderten Sebum konnte er freie Fettsäuren nicht nachweisen. Aufgrund ihrer Penetrationsfähigkeit durch die epidermale Barriere werden freie Fettsäuren für die Entzündungsreaktion ursächlich verantwortlich gemacht (396). Vidal (1990) widersprach der Auffassung einer erhöhten Menge von Fettsäuren bei dem SE und fand sogar erniedrigte Spiegel bei Patienten mit SE und gleichzeitiger HIV- Infektion. Die vorhandenen freien Fettsäuren hatten darüber hinaus keinen irritierenden Effekt auf die Haut (427).

Nach heutiger Auffassung scheint immer mehr eine Störung im Lipidhaushalt verantwortlich zu sein wobei nicht die Talgdrüsen selbst, sondern die epidermalen Lipide von besonderer Bedeutung sind. Je nach Hautzustand finden sich verschiedene Lipidkomponenten in unterschiedlichen Mengen. Dies Konzept ist eine ganz wesentliche Erweiterung früherer Vorstellungen, denen zufolge sebostatische oder seborrhoische Hauterkrankungen allein auf verminderte oder vermehrte Talgdrüsenlipide zurückgeführt wurden. Ein Hinweis für die veränderte Bakterienflora der Haut beim seborrhoischen Ekzem lässt sich aus der bakteriellen Lipolyse der Triglyceride in freie Fettsäuren im Bereich der Talgdrüsenostien und an der Hautoberfläche ableiten. Hierbei können veränderte epidermale Lipidmuster zu verbesserten Lebensbedingungen von Mikroorganismen führen.

2.3 Mikrobiologie des seborrhoischen Ekzem

Die Ätiopathologie des seborrhoischen Ekzems ist nicht gesichert, neben einer Reihe von prädisponierenden und fördernden Faktoren wird in der Literatur eine mikrobielle Genese der Erkrankung diskutiert. Es wurden zahlreiche Studien zur Qualifizierung und Quantifizierung der Hautoberflächenflora, insbesondere der Kopfhautflora, unternommen. Neben Untersuchungen über die bakterielle Besiedlung der Haut bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem gibt es eine Vielzahl von Hinweisen auf eine Verbindung mit dem lipophilen Hefepilz *Pityrosporum ovale*. *Pityrosporum*-Hefen gehören als obligat lipophile Sprosspilze im Gegensatz zu den meisten anderen fakultativ-pathogenen Sprosspilzen der Gattung *Candida* zur normalen menschlichen Hautflora (46% der totalen Mikroflora) (253). Außerdem ist die resultierende Besserung der Hautaffekte unter einer antimykotischen Behandlung mit Therapeutika wie z. B. Ketoconazol bei damit einhergehender Elimination der Mikroorganismen ein weiteres Zeichen für einen ätiopathogenetischen Zusammenhang zwischen seborrhoischem Ekzem und *Pityrosporum*-Hefen.

2.3.1 Geschichtlicher Rückblick

Erste Erwähnung fand die Hefe bereits 1846 durch Eichstedt, der den Pilz in Schuppen von Patienten mit *Pityriasis versicolor* nachwies. Der Biologe Charles Robin (1821-1885) nannte den Pilz der *Pityriasis versicolor* 1853 *Microsporon furfur*, da er Ähnlichkeiten zu dem Dermatophyten *Microsporon Audouini* vermutete. Rivolta bezeichnete 1873 den aus rundlich schuppigen Läsionen seiner eigenen Wangenpartie isolierten Keim als *Cryptococcus psoriasis*. Im Jahre 1874 beschrieb Malassez die typischen runden und ovalen Sprosszellen in Hautschuppen der *Pityriasis versicolor* und weiteren Hauteffloreszenzen. Er vermutete auch einen Zusammenhang des Hefepilzes mit dem Krankheitsbild des seborrhoischen Ekzems und gab ihm den Namen „le champignon du pityriasis simple“ (Pilze der *Pityriasis simplex*) (98, 237, ref. in 249). Unna (1887) prägte den Namen seborrhoisches Ekzem. Er vermutete, dass Saprophyten der Kopfhaut diese Erkrankung verursachen und sprach hierbei von Morokokken und Flaschenbazillen (416, 417). Der Botaniker H. E. Baillon (1827-1895) nannte den Pilz der *Pityriasis versicolor* 1892 zu Ehren des Pariser Pathologen Louis Charles Malassez (1862-1910) *Malassezia furfur*.

Sabouraud schlug im Jahre 1904 die Bezeichnung *Pityrosporum* für sprossende Hefezellen ohne Hyphenbildung vor, die auf normaler Haut und Kopfhaut zu isolieren waren. Er vermutete in den Sporen die Ursache der Kopfschuppen und bezeichnete den Erreger als *Pityrosporum* („Spore der Schuppe“) *Malassezii*. Im Lehrbuch von Jarish (1908) heißt es, dass *Pityrosporum*-Spezies leukotaktisch wirksam seien (ref. in 241). Diese Fähigkeit, die leukotaktisch aktive Komplement-Komponente 5Ca zu bilden, wurde rund 70 Jahre später von Belew et al. (1980) nachgewiesen (17). Rosenberg et al. (1982), Sohnle et al. (1983) und Heng (1990) bestätigten später diesen Befund (174, 350, 381). Die Artbezeichnung *Pityrosporum ovale* wurde erstmals von Castellani und Chalmers (1913) aufgrund des mikromorphologischen Bildes des Erregers verwendet, die den Hefepilz aus Hautschuppen zu isolieren vermochten (60). 1927 propagierten Acton und Panja mit der Bezeichnung *Malassezia ovalis* die Identität von *Pityrosporum* und *Malassezia*, konnten ihre Auffassung aber nicht durchsetzen (ref. in 249). Gordon (1951) nannte die von ihm aus *Pityriasis versicolor*-Läsionen und auch von gesunder Haut isolierten Hefe-ähnlichen Mikroorganismen mit runden Sporen *Pityrosporum orbiculare* und trennte ihn von der ovalen Form. Außerdem sei er nicht identisch mit *M. furfur*, da er keine Hyphen produziere (157).

Es existierten so – in den 50er Jahren – drei Spezies, *Malassezia furfur*, *Pityrosporum ovale* und *Pityrosporum orbiculare*.

Caprilli et al. (1973) fanden heraus, dass Wachstumsbedingungen, Lipidutilisation und Optimaltemperatur bei *P. ovale* und *P. orbiculare* identisch sind (58). Dorn und Roehnert (1977), Nazarro-Porro et al. (1977) und Salkin und Gordon (1977) beobachteten die Produktion von Hyphen bei *P. orbiculare* und *ovale* sowie eine progressive Konversion unter geeigneten Kulturbedingungen von runder über ovaler in zylindrische Form (91, 275, 355). Es wurde vermutet, dass *P. ovale* und *P. orbiculare* unterschiedliche Stadien eines Zellzyklus darstellten. Aufgrund der Genom-Vergleichs-Technik glaubten Guéha und Meyer (1989), dass die Formen *P. ovale* und *P. orbiculare* synonym zu verwenden sind (ref. in 249). Nolting (1997) schreibt, dass *P. ovale* und *P. orbiculare* möglicherweise identisch sind, jedoch grenzt er sie deutlich von *Malassezia* Hefen ab. *P. ovale* und *orbiculare* seien unscheinbar kleine Hefen ohne Anzeichen von Fadenbildung. Es bestehe kein Nachweis über eine Identität mit *Malassezia furfur*, die im Gegensatz dazu sehr gut erkennbare deutliche Fäden und Endosporen bilde (305).

Unter Benutzung der Immunfluoreszenztechnik (Alexander 1967, Faergemann et al. 1982), dem Ouchterlony-Gel-Diffusionstest (Tanaka und Imamura 1979) und der Immunelektrophorese (Bruneau und Guinet 1983) ergaben sich Ähnlichkeiten in der Serum Antikörperantwort (6, 47, 114, 406). Midgley (1989) und Cunningham (1990) dagegen beschrieben unterschiedliche „strains“ aufgrund ihrer in vitro kulturellen Charakterisierung und gruppenspezifischen Antigenen (76, 263). 1986 erkannte die Internationale Kommission zur Taxonomie der Pilze die historische Priorität der Bezeichnung *Malassezia* an, so dass nunmehr zwei Arten existieren: *Malassezia furfur* und *Malassezia pachydermatis* (ref. in 249). Allgemein wird eine Identität von *Pityrosporum ovale* und *Pityrosporum orbiculare* angenommen, der Begriff *Malassezia furfur* dagegen für die pathogene, parasitäre Form verwendet.

2.3.2 Hautbesiedlung

Die Kolonisierung mit *Pityrosporum ovale* beginnt während der Pubertät, gelegentlich findet sich die Hefe auch auf der Haut von Kindern (118). Nach der Pubertät wird die Haut bis zu 93% besiedelt, bis zum Alter von 10 Jahren nur zu 10% (305). P.o. wie auch andere Pilze sind in der Lage in den äußersten Epithelschichten der menschlichen Haut zu wachsen. In diesem Habitat veranlassen sie den Organismus zu keiner Immunantwort, da sie nicht mit lebendem Gewebe in Kontakt kommen. Sie leben vorwiegend saprophytär, nicht parasitär. Im Alter nimmt die Inzidenz auf der Haut ab, wahrscheinliche parallel zum Abfall des Hautlipidgehaltes (26), da es sich um einen obligat lipophilen Sprosspilz handelt, der ausschließlich auf Kulturböden mit langkettigen Fettsäuren wächst; diese sind als essentielles Substrat auch auf menschlicher Haut vorhanden. Der lipophile Hefepilz findet günstige Voraussetzungen für seine Entwicklung und beginnt mit seiner Vermehrung an jenen Stellen, die ihm am besten behagen, den sog. seborrhischen Hautpartien (288, 303). Die größte Dichte findet sich an sebumreichen Arealen wie am oberen Stamm, Nacken, im Bereich der Kopfhaut und des Gesichtes, den Regionen mit der größten Anzahl von Talgdrüsen (115, 126, 220, 279). Neben der Talg- beeinflusst auch die Schweißdrüsensekretion ein günstiges Milieu für das Wachstum von Bakterien und Pilzen. Marchionini et al. (1934, 1938) und Gans (1952) wiesen an typisch seborrhischen Stellen eine Verminderung der Wasserstoffionenkonzentration nach. Hautareale relativer Alkalität bezeichneten sie als Lücken im Säureschutzmantel der Haut (147, 238, 239). Erhöhte pH-Werte bei dem SE wurden bestätigt

(16, 221) und in ihnen eine begünstigende Kondition für die mikrobielle Genese dieser Dermatose gesehen. Pityrosporum-Hefen allerdings leben bevorzugt im leicht sauren Milieu (siehe 2.3.4). Die Exzessive Vermehrung in seborrhoischen Arealen führt zu einem Hochschaukeln des Krankheitsbildes und anschließender Erhöhung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich, deswegen nimmt nach Schütz in diesem Stadium die Besiedlung mit P.o. nachweisbar ab (398).

MacKee und Lewis (1938) wiesen Pityrosporum-Hefen in 70% der Fälle mittels der Abstrichmethode auf normaler Kopfhaut nach ohne quantitative Unterschiede zu bestimmen. Außerdem wurden koagulase-negative Kokken und Propionibacterium acnes gefunden (1939), wobei ein Unterschied zwischen Kopfschuppenerkrankung und gesunder Kopfhaut nicht festzustellen war (230, 231). Mittels direkter Mikroskopie untersuchte Van Abbe (1964) die Anzahl von P.o. und fand keinen Zusammenhang zwischen der Menge der Schuppung und der Quantität von P.o. ohne eine mikrobielle Ursache des SE auszuschließen (418). Vergleichende quantitative Untersuchungen von normaler Haut und Krankheitsherden des SE ergaben keine signifikanten Unterschiede (1, 24, 65, 147, 179, 221).

Roberts (1969) wies dagegen daraufhin, dass Läsionen des SE auf Areale beschränkt sind, in denen typischerweise die höchste Besiedlungsdichte der Hautoberfläche mit Pityrosporum-Hefen zu finden ist. Aber auch auf der gesunden Haut wurde dieser Mikroorganismus nachgewiesen, so dass der Autor folgerte, dass P.o. ein Mitglied der normalen menschlichen Hautflora ist (115, 126, 220, 346). Die erhöhte Anzahl von P.o. bei Patienten mit SE ließ den Schluss zu, dass Einflussfaktoren auf die Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Kolonisation mit diesem Keim von besonderem Interesse sind. Bergbrant und Faergemann führten Versuche zum quantitativen Erregernachweis von P.o. bei gesunden Probanden und Patienten mit SE durch. Auch unter Berücksichtigung des Alters fand sich zwischen den beiden Personengruppen keine signifikante Differenz. Sie sahen nicht in dem Mengeneffekt der Besiedlungsdichte von P.o., sondern in der individuellen Immunreaktion gegenüber diesem Pilz eine größere Bedeutung für das Auftreten der Erkrankung (21).

Cunningham et al. (1990) differenzierten drei Formen von *Malassezia furfur*, sie waren unterschiedlich in ihrer Morphologie und Physiologie, außerdem wiesen sie serologisch verschiedene Oberflächenantigene auf (76). Diese Formen oder Serovars wurden mit A, B oder C bezeichnet. Da die Rolle, die diese drei Serovars von *Malassezia furfur* bei der Pityriasis versicolor und dem seborrhoischen Ekzem spielen, bisher nicht untersucht wurden, haben Ashbee et al. 1993 die Populationsdichten von *Malassezia furfur* Serovars A, B, und C, Propionibakterien und Mikrokokken auf der Brust, dem Rücken, der Stirn, sowie der Wangenpartie bei Patienten mit Pityriasis versicolor und SE im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen. Die Gesamt-Populationsdichte der Mikroorganismen ergab für keine der geprüften Lokalisationen unterschiedliche Ergebnisse. *Malassezia* Serovar A war dominant auf dem Rücken und an der Brust bei allen Untersuchten. Keine Unterschiede zeigten sich in der Verteilung der Serovars auf der Stirn und den Wangen. Außerdem ließen sich die Serovars weder der Pityriasis versicolor noch dem SE zuordnen. Damit ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionen und der intakten Haut nicht nachweisen. Nach Auffassung der Autoren unterstützten die Untersuchungsergebnisse die Theorie, dass *Malassezia furfur*, die parasitäre Form der Pityrosporum-Hefen, als mögliche ätiopathogenetische Ursache durch weitere Faktoren als allein durch das einfache Überwuchern der Haut für das Auftreten der beiden Dermatosen verantwortlich ist (11). Demgegenüber fand Heng (1990) eine direkte Korrelation zwischen dem klinischen Schweregrad des SE und der Dichte von Pityrosporum-Spezies. Die mikroskopischen Befunde von weniger als 200 Hefe-Zellen/ Gesichtsfeld assoziierte sie mit milden Erscheinungsbildern und die schweren klinischen Bilder mit mehr als 200 Zellen/ Gesichtsfeld (174).

Roia und Vanderwyk (1969) konnten 224 Keime im Bereich des Kapillitiums isolieren, darunter 30 Hefen, 143 Schimmelpilze, 44 Bakterien und 8 Aktinomyzeten (348). McGinley, Leyden und Mitarbeiter (1975) fanden folgende Mikroorganismen: Pityrosporumarten, hauptsächlich Pityrosporum ovale, aerobe koagulase-negative Kokken und Propionibacterium acnes. Drei Organismen konnten konstant nachgewiesen werden: (1) Pityrosporum-Spezies, (2) aerobe Kokken und (3) Corynebacterium acnes (253).

Während bezüglich der bakteriellen Kopfhautflora in den Untersuchungen von Roia und Vanderwyk 57% der Patienten mit Kopfschuppen verglichen mit lediglich 25% derer ohne Schuppung Bakterien auf der Kopfhaut aufwiesen (prävalente Bakterienspezies war Bacillus subtilis, Mikrokokken waren praktisch nicht anwesend), fanden McGinley und Mitarbeiter (1975) eine wesentlich komplexere bakterielle Mikroflora (Tabelle Nr. 6). Das Vorkommen des anaeroben Keims Corynebacterium acnes war bei der Kopfschuppenerkrankung signifikant vermindert. Es machte 26% der Flora gesunder Individuen aus, 6% bei dandruff und nur 1% bei seborrhoischem Ekzem. Als Ursache diskutierten sie einen durch den Entzündungsprozess und Gefäßdilatation bedingten erhöhten Sauerstoffgehalt des Gewebes, der das Wachstum dieses streng anaeroben Keims hemmen soll.

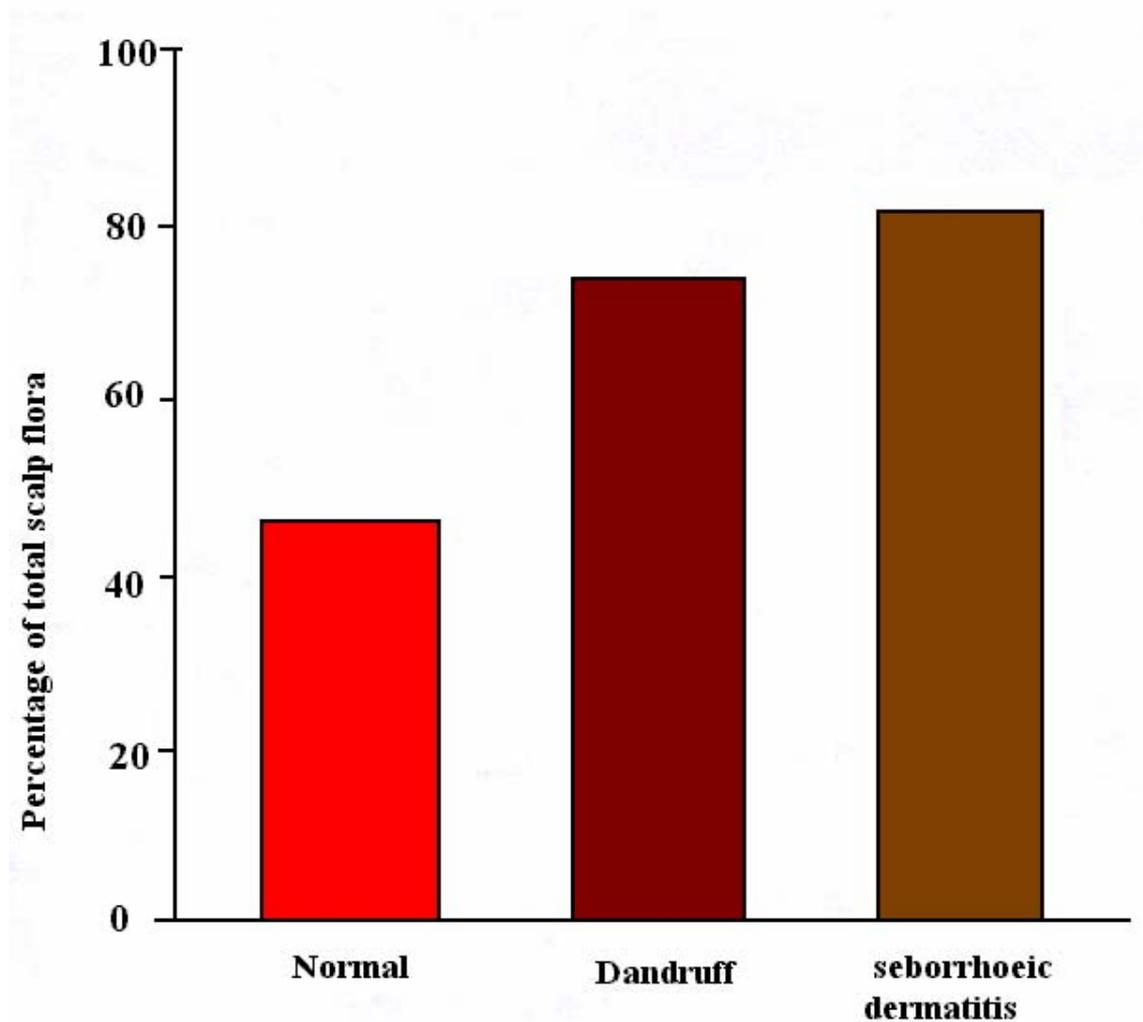
Tabelle Nr. 6 Vorkommen und Zusammensetzung der Mikroflora auf der Kopfhaut:

Microbial Group	Non-dandruff		Dandruff		Seborrhoeic dermatitis	
	% Prevalence	% of Flora ^a	% Prevalence	% of Flora ^a	% Prevalence	% of Flora ^a
Aerobes						
S. aureus	4	3	3	6	21	32
Coagulase-negative cocci	100	95	100	97	100	86
Lipophilic diptheroids	55	9.7	48	5	59	14.9
Other aerobic diptheroids	1	1.1	5	0.8	24	7.6
Gram-negative rods	6	0.01	6	0.01	14	1.8
Aerobic spore forms	1	0.1	1	0.001	3	0.99
Anaerobes						
C. acnes Group I	98	99.3	97	93.7	90	97.7
C. acnes Group II	4	17	8	23	11	19
Pityrosporum						
P. ovale	98	82	100	91	100	86
P. orbiculare	78	18.1	77	9.2	81	14.1
Filamentous forms	6	0.001	23	0.002	27	0.003
Total subjects	112		126		63	

^a Percent of Flora when present

Roia und Vanderwyk fanden Pityrosporum-Spezies bei 94% der Patienten mit Kopfschuppen und nur bei 75% der Personen ohne Kopfschuppen (348). Einen ähnlich höheren Anteil an der residenten Kopfhautflora konnten McGinley und Mitarbeiter (1975) finden. Pityrosporum (meistens P.ovale) machte 46% der totalen Mikroflora bei normalen, hautgesunden Individuen aus, 74% bei Dandruff (einfache Kopfschuppung) und 83% bei seborrhoischem Ekzem. Diese Ergebnisse deuten auf eine ätiologische Rolle von P.o. hin. Von Thomsen et al.(1981) und Heng et al. (1990) wurden die Befunde bestätigt (174, 252, 411).

Abbildung Nr. 3



2.3.3 Anzuchtung von *Pityrosporum ovale/orbiculare*

Benham (1939) erkannte die Lipophilie des Erregers. In seiner Publikation heißt es, dass die Anzuchtung von *Pityrosporum*-Hefen, welches direkt von Kopfschuppen isoliert wurden, auf reinem Sabouraud-Nährboden schwierig war. Das Wachstum besserte sich durch den Zusatz von Fettstoffen wie z.B. Lanolin, Butter, Glycerin und Ölsäure (19). Roberts (1969), Faergemann (1979), Leeming und Notman (1987) bestätigten die Lipophilie sowie Nazarro-Porro et al. (1976), die speziell Fettsäuren mit einer Kettenlänge über C12 für die Anzuchtung als erforderlich hielten (346, 109, 218, 274). Die lipophile Hefe *Pityrosporum ovale* wächst auf den üblichen festen Nährmedien nicht, sie benötigt spezielle Nährstoffe, wie sie etwa in Vollmilch vorliegen. Als Basalmedien gelten unter anderem Sabouraud-Dextrose-Agar mit Olivenöl überschichtet oder Spezialnährböden wie Dixon- oder Leeming-Notman-Agar. Durch Zugabe von Cholesterin und Cholesterolestern zum Nährmedium konnte durch Nenoff (2001) eine Hyphenbildung von *P.o.* kulturell nachgewiesen werden (280). Die pH-Optima liegen mit Werten von 5.5 bis 6.5 im leicht sauren Bereich, entsprechen also in etwa der Wasserstoffionenkonzentration der Hautoberfläche und auch die Temperaturamplitude von 32-37 Grad Celsius liegt im Bereich der Hautoberflächentemperatur. Die Bebrütung erfolgt in feuchter Atmosphäre bei 34 Grad Celsius über 14 Tage (44).

2.3.4 Pathogenität der *Pityrosporum*-Spezies

Die Erreger *Pityrosporum ovale/ orbiculare* werden als Ursache für die Pityriasis versicolor und die *Pityrosporum*-Follikulitis angegeben und sind mitverantwortlich für das seborrhoische Ekzem, die Papillomatosis confluens, systemische Infektionen bei unreifen Neugeborenen und immunsupprimierten Patienten sowie die Exacerbation von endogenem Ekzem und der Psoriasis vulgaris (15, 24, 46, 111, 119, 140, 187, 249, 354, 264).

Die Mechanismen der Induktion einer entzündlichen Reaktion durch *Pityrosporum*-Hefen sind noch nicht eindeutig geklärt. In vivo ist die Hyphenform als fadenartig verzweigte Geflechte insbesondere mit dem Krankheitsbild der Pityriasis versicolor verbunden. Im Frühstadium dieser Erkrankung finden sich vorwiegend Myzelemente und zerstreut liegende Sporen, später in ruhendem Stadium sind die Zellen dicht gelagert (289). Es

wird eine Transformation von der saprophytären in die parasitäre pathogene Form vermutet mit Lipaseaktivität, Fähigkeit zur Komplementaktivierung, Bildung von hochreaktiven zytotoxischen Lipoperoxiden (276), Toxinen und Mediatoren (318) sowie der Antikörperinduzierung (24, 382). Die Konversion der Sprosszellform in die Myzelform (Dimorphismus) steht unter dem Einfluß verschiedener Faktoren (z.B. erhöhter Temperatur und Feuchtigkeit, Hyperhidrosis, Seborrhoe, Nachtschweiß, Immunsuppression). Es wird angenommen, dass es sich bei *Malassezia furfur* um die parasitäre Phase und bei *Pityrosporum ovale/ orbiculare* um die saprophytäre Wuchsform handelt (298). Eine Entwicklung von *Malassezia furfur*-ähnlichen Hyphen (vegetativen bzw. fruktifizierenden) aus *P. ovale* und *P. orbiculare* beobachteten Nazarro-Porro et al. (275). Auf gesunder menschlicher Haut findet sich ausschließlich die Sprosszellphase (279).

Eine abnorme Adhärenz von *P.o.* wurde in einer in Vitro Studie von Bergbrant (1994) nicht bestätigt, demgegenüber sah Nenoff (2001) in dem Adhärenzverhalten von *P.o.* am Stratum corneum einen wichtigen Virulenzfaktor (27, 280). Wird eine starke Haftung des Pilzes an Keratinozyten angenommen, stellt sich im Hinblick auf eine transepidermale Chemotaxis die Frage, ob die Hefe die oberflächlichen Epidermisschichten durchdringen kann oder nicht. *Pityrosporum* Spezies besitzen eine dicke Zellwand etwa 8-10x dicker als *Candida* (300). Hay und Midgley (1988) waren der Ansicht, dass *P.o.* die Epidermis nicht durchdringt und auch nicht in der Lage ist Endo- oder Exotoxine zu produzieren, sie vermuteten eine bedeutende ätiopathologische Rolle in der individuelle Immunantwort des Körpers auf diese Hefe (169).

Der Nachweis einer Pigment- und Fluorochrombildung von *P.o.* aus Tryptophan als Stickstoffquelle, gelang Mayser, Wille und Mitarbeitern (1998). Diesem Pigment wurde ein UV-protektiver Effekt zugesprochen (250, 280). Varga und Mitarbeiter (1994) beschrieben bei extrem hoher, unphysiologischer Konzentration von L-Tryptophan eine Aktivitätssteigerung von Kollagenasen mit erhöhter Proteolyse und einen Anstieg der Prokollagensynthese- und Sekretion. Ob der Tryptophanspiegel beim SE einen Einfluß auf die Permeabilitätsbarriere hat, ist bisher nicht geklärt (423).

Mit der Lucigenin-verstärkten Chemilumineszenz wurde von Reinl und Nenoff (2001) die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies von P.o. mit einer direkten Korrelation zwischen Radikalbildung und Sprosszellendichte nachgewiesen. Möglicherweise sind die Bildung von reaktiven, zytotoxisch wirkenden Sauerstoffspezies und extrazellulärer Hydrolase weitere Pathogenitätsfaktoren von P.o. (341).

Experimentelle Läsionen konnten von Moore (1926) MacLeod und Downing (1928) durch Inokkulation von P.o. an menschlicher Haut reproduziert werden. Diese Untersuchungen gaben Hinweise auf eine ätiopathologische Rolle der *Pityrosporum*-Hefen bei dem seborrhoischen Ekzem (270, 232). Schuppenähnliche Syndrome, die histologisch dem SE ähneln, beobachteten Troller (1971), Drouhet (1980) Faergemann et al. (1981), Hill (1990) und Van Cutsem (1990) durch Inokkulation von P.o. beim Meerschweinchen. Kritiker sahen die Schuppung in den Tierversuchen als unspezifische Reaktion auf die Hautirritation an (95, 111, 176, 414, 419).

In einem Halbseitenversuch zeigten Vanderwyk und Hechemy (1967), dass nystatinempfindliche Hefen, einschließlich P.o., einen größeren Einfluß auf die Schuppenproduktion hatten als Organismen, die auf Tetrazyklin ansprachen, also hauptsächlich Bakterien. Die Anwendung von Antimykotika und die nachfolgende Schuppenrückbildung ließ den Einfluß der Mikroorganismen als wichtigsten Störfaktor bei ausgeprägter Kopfschuppenerkrankung erscheinen. Der therapeutische Effekt wurde als Beweis für die ätiologische Rolle von P.o. gewertet (420). Kligman (1974) machte auf die Möglichkeit einer Translokation der Wirkstoffe in Halbseitenversuchen aufmerksam (208). Die Tatsache, dass ein unterschiedlicher Therapieerfolg im oben genannten Halbseitenversuch zu verzeichnen war, sah Shuster (1984) jedoch als ausreichenden Beweis gegen eine signifikante Translokation der Wirkstoffe. Eine Translokation erkläre lediglich das Fehlen unterschiedlicher Behandlungserfolge (369). Gosse und Vanderwyk (1969) zeigten, dass trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit Nystatin eine experimentelle Reinfektion der Kopfhaut mit nystatin-resistenten P.o. ein Rezidiv der Schuppung hervorrief. Das Schuppengewicht nahm von 63% auf 88% zu. Das impliziert die Präsenz ortständiger Hefen als ätiologisches Agens bei dem SE (158).

Initiale Versuche mit Azolen begannen 1977 durch Aron Brunetière. Sie fokussieren den antimykotischen Effekt von topischem Econazol auf das SE (9). Nachdem man jahrzehntelang die mikrobielle Genese des SE anzweifelte oder sie von manchen Autoren sogar völlig ablehnt wurde, erhielt die Ätiopathogenese einen völlig neuen Impuls durch die Zufallsbeobachtung, dass unter oraler Behandlung mit Ketoconazol ausgeprägte seborrhoische Ekzeme abheilten. Von besonderer Bedeutung war die Tatsache, dass durch die orale Applikation eine Mitwirkung von Hilfsstoffen und Grundlagen topischer Therapeutika ausgeschlossen werden konnte. Zunehmende Berichte über den Effekt von Ketoconazol beim SE der Kopfhaut favorisieren die Rolle von P.o. Eine Heilung der Kopfschuppung ist verbunden mit der Reduktion oder Eliminierung der Organismen (82, 121, 139, 291).

Tabelle Nr. 7 Numbers of Pityrosporum orbiculare cultures from the scalp of patients with seborrhoeic dermatitis before and after treatment.

Number of organisms/cm ² (mean +/- SD)	Miconazole base
Before Treatment	1767 +/- 1853
After Treatment	
Cured (*)	13 +/- 20
Treatment failures	50 +/- 40

(*) with treatment the number of organisms cultured after treatment were significantly lower than before treatment ($p < 0.01$).

Tabelle Nr. 8 Number of Pityrosporum orbiculare/cm² cultured from the scalp in patients on prophylactic treatment of seborrhoeic dermatitis.

Number of organisms/cm ² (mean +/- SD)	Miconazole base
Patients without lesions	20 +/- 25
Patients with recurrence	1064 +/- 1711

Ketoconazol hat als Antimykotikum eine speziell gegen Pityrosporum gerichtete Potenz, oral oder topisch als Creme und Shampoo (59, 127, 140, 161, 374). Anderen Medikamenten, die bei der Behandlung des seborrhoischen Ekzems eingesetzt werden wie Selenium-Sulfid, Dithranol, Zink-Pyrithion und Lithium wird neben einer antikeratolytischen und zytostatischen auch eine fungistatische Wirkung zugeschrieben (56, 243, 369, 419).

Shuster (1984) sprach sich als primäres Pathogen der Kopfschuppung und des SE, in denen er unterschiedliche Ausprägungen eines Krankheitsbildes sah, für *Pityrosporum* Spezies aus. Er sah die Koch'schen Postulate aus folgenden Gründen als erfüllt an (369):

- (1) Es gibt ein starkes Wachstum von P.o. bei Patienten mit Kopfhautschuppung und seborrhoischem Ekzem.
- (2) Eine Behandlung durch zahlreiche unterschiedliche Agentien, deren einzige Gemeinsamkeit eine antifungale Aktivität ist, erzielt eine Besserung des Erscheinungsbildes.
- (3) Reinfektion mit P.o. verursacht ein Rezidiv der Erkrankung.

2.3.5 Hyperproliferationstheorie

Während des zweiten Weltkrieges wurde durch die Behandlungserfolge der Kortikosteroide das SE weitgehend als ein ekzematöses Krankheitsgeschehen betrachtet und der Zusammenhang zwischen dem seborrhoischen Ekzem und der Besiedlung mit Pityrosporen-Hefen abgelehnt. Leonhardi (1959) bezweifelte als alleinige Ursache der „dysseborrhoischen Dermatitis“ die infektiöse Genese, da im wesentlichen ähnliche Erreger auf der gesunden und erkrankten Haut nachgewiesen wurden. Er glaubte, dass *Pityrosporum* für die Entstehung der „dysseborrhoischen Dermatitis“ derart von Bedeutung sei, daß durch das Vorliegen einer einfachen Pityriasis die Einwanderung pathogener Keime begünstigt werde. Hierbei machte er vor allem die Staphylokokken für akute Schübe verantwortlich (221).

Schuppen, ganz allgemein gehören zur ständig stattfindenden Erneuerung der Haut. Von der Keimschicht der Haut ausgehend kommt es im Verlauf von 28 Tagen zu einer stetig ablaufenden, unbemerkten, unsichtbaren und nicht störenden Abschuppung (304). Zellkinetisch ist die vermehrte Schuppenbildung durch zwei Faktoren begründet: eine gesteigerte Epidermopoese sowie eine qualitative und quantitative Störung in der Keratinisierung (329). Braun-Falco (1978) kritisierte Studien über die mikrobielle Besiedlung der Kopfhaut, in denen sich sowohl quantitativ als auch qualitativ große Schwankungsbreiten fanden, zudem sei nicht zwischen transitorischer und ortständiger Flora unterschieden worden. Er führte die Kopfschuppung auf eine erhöhte physiologische Abschilferung zurück. Während die Durchwanderungszeit der Hornschicht normalerweise etwa acht Tage beansprucht, ist sie bei der Kopfschuppung auf 3-4 Tage verkürzt (41). Röckl (1980) glaubte

an eine konstitutionell bedingte gesteigerte Epidermisproliferation mit abartiger Verhornung als einen beeinflussenden Faktor (347). Eine krankhaft vermehrte Schuppung der Kopfhaut sah Marghescu (1992) als Folge einer gestörten Epidermopoese und macht das seborrhoische Ekzem, als entzündliche Dermatose, für direkte mitogene Reize verantwortlich (241).

In den 60er und 70er Jahren kam die Arbeitsgruppe um Kligman und Ackerman zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beobachteten eine starke Erhöhung aerober Keime und Pilze proportional zur Schuppenmenge und sahen in der erhöhten Anzahl der Mikroorganismen eine sekundäre Kolonisierung der Hautveränderungen (1). Die Vermehrung des Mikroorganismus P.o. stellte nach der Auffassung von Leyden (1976), McGinley (1975) und Kligman (1983) eine Folgereaktion auf das vergrößerte Habitat und erweiterte Nährstoffangebot dar, bedingt durch die Intensivierung des physiologischen Desquamationsprozesses. Aufgrund ihrer Studien führte eine antibiotische und antimykotische äußerliche Behandlung zwar zu einer Reduktion der Mikroflora, nicht jedoch zu einer Reduktion der Schuppen. Bekräftigt wurde diese Vermutung dadurch, daß trotz kontinuierlicher Unterdrückung des P.o.-Wachstum durch topisch angewandtes Amphotericin B es zum Wiederauftreten der Schuppung kam (208, 209, 223, 253). Shuster (1984) bezweifelte das Untersuchungsergebnis aufgrund der nicht ausreichenden antifungalen Aktivität von Amphotericin B gegen P.o. (369). In der Behandlung des SE, so Leyden (1976) und Plewig (1987), zielen die Effekte der eingesetzten Agentien (z. B. Selenium-Sulfid und Kortikosteroide) auf eine Zytostase, indem sie die epidermale proliferative Aktivität hemmen. Die oft nachgewiesene Reduktion der Mikroorganismen sei möglicherweise koinzidentuell unter antiproliferativer Therapie. Die Hypothese einer hyperproliferativen Störung als Ursache des SE wird vielfach von der Arbeitsgruppe um Kligman vertreten (Ackerman und Kligman 1969; Plewig und Kligman 1969; Marples, Downing und Kligman 1972; Kligman et al. 1974; Leyden et al. 1975; McGinley et al. 1975; Leyden et al. 1976; Kligman et al. 1979; Leyden und Kligman 1979). Shuster wies die Hyperproliferationshypothese zurück und sah primär *Pityrosporum*-Spezies als verantwortlich für das Auftreten der Dermatose an. Diese Auffassung findet heute in der Literatur allgemeine Anerkennung.

2.3.6 Weitere mikrobielle Einflüsse

Crutcher et al. (1984), Menzel und Holzmann (1986) untersuchten die Darmflora von Patienten mit seborrhoischem Kopfeckzem, Psoriasis capillitii und „Seborrhoiasis“. Bei allen Patienten mit SE und seborrhoischen Formen der Psoriasis fand sich eine gestörte Darmflora mit hoher Besiedlungsdichte der Fäzes durch Hefen der Spezies *Candida*. Die Autoren beobachteten eine rasche und dauerhafte Abheilung der Hautläsionen, wenn neben der entsprechenden Lokaltherapie gleichzeitig eine Darmsanierung mit Nystatin oral durchgeführt wurde. Da Nystatin nahezu vollständig im Darmlumen verbleibt und nicht resorbiert wird, könne diese günstige Wirkung auf das SE nicht mit einer suppressiven Wirkung auf *Pityrosporum ovale* erklärt werden (70, 259). Buslau und Hänel (1989) glaubten an eine Triggerung des SE durch eine intestinale Candidose. Sie fanden bei Patienten mit SE und seborrhoischen Formen der Psoriasis vulgaris signifikant höhere Phospholipase-A-Aktivitäten von *Candida*-Stämmen im Darm. In der Lipaseaktivität wurde ein wichtiger Pathogenitätsfaktor gesehen, da sie die Haftfähigkeit an Schleimhautepithelien begünstigen soll (55).

Im Hinblick auf eine hohe Inzidenz des SE bei HIV-Infizierten und Patienten mit dem Vollbild AIDS fand sich eine mit dem Grad der Immunsuppression ansteigende massive Darmbesiedlung mit *Candida albicans* als weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang der orointestinalen Candidose und dem SE (260). Auch Korting et al. (1988) betonten die Häufigkeit der Assoziation der Dermatose mit manifesten oralen Candidosen bei gleichzeitiger HIV-Infektion (212). Ein Kausalzusammenhang zwischen orointestinaler Candidose und seborrhoischem Ekzem hat sich jedoch nicht durchgesetzt. Engere Assoziationen zu *Candida albicans* werden bei dem seborrhoischen Säuglingsekzem gesehen und im entsprechenden Kapitel (3.2) besprochen.

Erwähnt werden soll an dieser Stelle noch der von Marghescu (1992) und auch von Braun-Falco (1996) als weiteres Agens genannte *Demodex folliculorum*, ein Saprophyt des Haarfollikels. Seine Beteiligung an der Pathogenese des seborrhoischen Ekzems ist noch ungeklärt. Auch bakterielle Spaltprodukte des Talg-Schweißfilms der Hautoberfläche sowie vermehrt vorkommende Staphylokokken könnten in Form einer Sensibilisierung gegenüber Bakterienextrakten oder Stoffwechselprodukten von Bedeutung sein (44, 241).

2.4 Immunologie

2.4.1 Immunstatus von Pityrosporum-Spezies.

Hintergrund für immunologische Untersuchungen war die Vermutung, dass für die Ätiologie des seborrhoischen Ekzems Pityrosporum-Spezies unbestritten eine Rolle spielen, aber die Mechanismen und die Beziehungen zwischen den Mikroorganismen und dem Auftreten der Erkrankung nach wie vor nicht eindeutig geklärt sind. Da das pathologisch-anatomische Substrat des seborrhoischen Ekzems einem chronisch psoriasiformen Ekzem entspricht, wurde auch an ein allergisches Geschehen gegenüber P.o. im Sinne einer verzögerten Typ IV-Reaktion nach Coombs und Gell gedacht. Die Tatsache, dass das SE sehr viel häufiger bei HIV-Infizierten auftritt mit bis zu 30-55% der Betroffenen, nach der Auffassung von Mathes und Douglass (1985) sogar bei nahezu 80% der Patienten mit dem Vollbild AIDS gegenüber 1-5% der Gesamtpopulation und sehr viel schwieriger zu behandeln ist, unterstützte die Annahme eines immunologischen Geschehens (246). Die individuelle Immunantwort des Patienten wird vielfach für bedeutender als das infektiöse Verhalten des Erregers angesehen (132, 382).

2.4.2 Antigenität von Pityrosporum orbiculare, Pityrosporum ovale und Malassezia furfur

Tanaka et al. (1979) beobachteten eine übereinstimmende Antigenität von P. ovale, P. orbiculare und Malassezia furfur (406). Auch Faergemann et al. (1982) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Immunfluoreszenztechnik sowie die IgG-Fraktionen inkubiert mit P. orbiculare und P. ovale- Zellen wiesen die gleiche Intensität an Färbung (apfelgrün) auf. Eine nicht signifikant schwächere Fluoreszenz wurde gegenüber P. pachydermatis - Zellen gefunden. Damit wurde eine enge Antigenverwandtschaft der drei Pityrosporum-Spezies bestätigt (112). Auf eine erniedrigte effektive Antigenität von P. orbiculare-Extrakten im Vergleich zu Candida albicans wiesen Sohnle und Mitarbeitern (1980) hin. Dieses wurde als Ausdruck einer geringeren inflammatorischen Antwort auf P. orbiculare und dem häufigeren Auftreten von chronisch rezidivierender Pityriasis versicolor gegenüber der chronisch mukokutanen Candidose gewertet (380).

2.4.3 Humorale Immunantwort gegenüber Pityrosporum-Hefen

1961 beschrieben Sternberg und Keddie Antikörper bei zwei Patienten mit Pityriasis versicolor gegenüber *P. orbiculare* (402). Armstrong (1967) fand mittels der indirekten Immunfluoreszenztechnik (IIF) Antikörper gegen *P. orbiculare* und ovale bei Patienten mit Pityriasis versicolor sowie bei gesunden Kontrollpersonen. Die Antikörper der Kontrollpersonen waren niedriger im Vergleich zu denen der Betroffenen. Die höchsten Titer hatten Patienten mit Pityriasis capitis. Diese Ergebnisse bestätigte Alexander (1967) (6, 7). 1983 konnten Sohnle et al. durch den ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)-Test humorale Antikörper (IgG, IgA und IgM) im Serum von jüngeren und älteren Menschen gegen *Candida albicans*, *P. orbiculare* und *Trichophyton rubrum* nachweisen. Eine oberflächliche Pilzinfektion wurde anamnestisch ausgeschlossen. Auffallend war lediglich eine verringerte IgM-Antwort auf *P. orbiculare*. Die Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass das ökologische Verhalten der drei Organismen auf der gesunden Haut des Wirtes ein Hinweis für die serologische Antwort gegenüber den Organismen sein könnte (382). In einer Studie untersuchten Faergemann et al. (1983) Seren von Patienten mit Pityriasis versicolor und gesunden Probanden. Differenzen der Antigentiter von *Pityrosporum orbiculare* zwischen beiden Gruppen ergaben sich nicht. Die Antikörpertiter von den Patienten, die länger unter chronisch rezidivierender Pityriasis versicolor litten, lagen im Normbereich. Das ließ den Schluss zu, dass *P. orbiculare* fähig ist Antikörper zu bilden, die nicht mit der Krankheit korrelieren, sondern mit der Besiedlung der Mikroorganismen (116).

Mehrere Publikationen in den 80er und 90er Jahren befassten sich mit vergleichenden Untersuchungen zwischen atopischer Dermatitis, besonders mit der Head-Neck-Disease, und dem SE. Untersucht wurden vor allem IgE-Antikörper gegen *Pityrosporum*arten durch Prick-Testungen und RAST, sowie IgG-Antikörper. Schrenker et al. (1989), Nordvall (1992) und Kröger (1995) wiesen spezifische IgE-Antikörper mittels RAST bei Patienten mit atopischer Konstitution und Ekzemen an seborrhoischen Arealen (Head and Neck) nach (215, 313, 395). Die Patienten mit Head-Neck-Dermatitis zeigten im Mittel RAST-Klasse 3, die Patienten mit extremitätenbetontem atopischen Ekzem dagegen im Mittel RAST-Klasse 1. Dies ließ die Vermutung zu, dass einem allergisches Geschehen gegen die Hefe-Spezies eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des atopischen Ekzems zukommt (224, 339). Neuber und Mitarbeiter (1996) bestätigten weitgehend diese Ergebnisse für das SE (281). Kiefer et al. (1990) verglichen 55 Patienten mit atopischer Dermatitis mit 19 Patienten, die an SE litten mit 19 gesunden Kontrollpersonen. Auch sie fanden erhöhte IgE-Antikörper gegenüber *P.*

ovale bei 2/3 der Patienten mit atopischer Dermatitis und hier besonders in den Läsionen seborrhoischer Areale. Die IgG-Antikörper-Spiegel waren bei allen Gruppen niedrig. Abschließend hielten die Autoren folgende Hypothese für möglich: Durch Juckreiz und Kratzeffekte kann es durch das Eindringen der Mikroorganismen in die Haut zu einer Sensibilisierung kommen. Damit flammt die Krankheit der atopischen Dermatitis auf besonders in den seborrhoischen Hautarealen, in denen *P. ovale* in hoher Konzentration wächst, nämlich am Kopf, Gesicht, Hals- und Brustbereich (205). Durch den Nachweis erniedrigter IgG-Antikörper bei gesunden Kindern und älteren Menschen waren Faergemann et al. (1986) der Auffassung, dass die Antikörpertiter die Besiedlung mit *P.o.* und nicht die Erkrankung reflektieren. Sie glaubten, dass eine abnormale Reaktion der Haut gegenüber *P. orbiculare* die Entzündung bei dem SE verursacht und dass die Anzahl von *P. orbiculare* nur von untergeordneter Bedeutung ist (120). Mittels ELISA-Technik wies Bergbrant (1991) auf einen signifikanten Unterschied in der Immunantwort zwischen Patienten mit SE und gesunden Probanden hin. Die IgG-Antikörper waren bei den Patienten mit SE deutlich vermindert. Der Grund für die in früheren Arbeiten konträren Ergebnisse wurden in der Anwendung unterschiedlicher Antigenpräparationen gesehen (23). Die Arbeitsgruppe um Ashbee (1994) bestätigte die Befunde von Bergbrant und Faergemann (1989) dadurch, dass die Titer von Gesamt-Igs, IgM, IgA und IgG spezifisch für Serovars A, B und C (siehe hierzu 2.3.2, Seite 28) von *Malassezia furfur* waren, aber keinen Hinweis dafür gaben, dass die humorale Immunantwort mit der Pathogenese *Malassezia*-assoziiertes Dermatosen korreliert, sondern lediglich ein Zeichen für die Besiedlung von *Malassezia* der Haut ist (12, 13, 21). Silva et al. (1997) dagegen berichteten über eine spezifische IgG-Antwort bei Patienten mit Pityriasis versicolor und SE, wobei die Immunantwort der Patienten mit SE deutlich höher war gegenüber gesunden Vergleichspersonen. Die Autoren glaubten, dass *Malassezia furfur* Antigene – und hier vor allem die ovalen Formen – zur Sensibilisierung führten (372). Parry und Sharp (1998) sahen keinen Zusammenhang zwischen dem SE und einer veränderten humoralen Immunantwort gegen *Malassezia furfur* bzw. *Pityrosporum ovale*. Ihre Untersuchungen mittels ELISA-Test, Western-Blot (Immunoblot) und Lymphozytentransformationstest (LTT) ergaben keine signifikanten Unterschiede von spezifischen IgG- und IgM-Titern bei Patienten mit SE gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Als Antigene benutzten sie intakte Hefezellen und Proteinextrakte von zwei *Malassezia furfur*-Isolaten (318). Auch Nenoff (2001) glaubte wie andere Autoren, dass die humorale Immunantwort von untergeordneter Bedeutung ist (280).

2.4.4 Zelluläre Immunantwort gegenüber Pityrosporum-Hefen

Aufgrund ihrer Untersuchungen mittels LTT berichteten Sohnle und Mitarbeiter (1980) über eine verminderte zellvermittelte Immunantwort gegen *Pityrosporum orbiculare* bei Patienten mit Pityriasis versicolor (380). Nicholls et al. (1990) untersuchten 11 Patienten mit SE. Sie benutzten abgetötete lyophilisierte Extrakte von *P. ovale* und *orbiculare* Hefen im Epikutantest. Die Testergebnisse waren negativ. Bei einem Patienten entsprach die Reaktion nach 48 bzw. 96 Stunden einer Hautirritation. Obwohl bei früheren Untersuchungen durch Midgley und Hay (1989) Antikörper bei Patienten verglichen mit gesunden Hautpersonen (73% : 20%) nachgewiesen werden konnten, ergaben die Resultate von Nicholls et al. keine Hinweise für das Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung (262, 283).

Bei Patienten mit atopischer Dermatitis zeigten sich positive Hautreaktionen im Epikutantest als Ausdruck einer verzögerten allergischen Reaktion, bei denen mit SE konnten keine allergischen Reaktionen vom Spät-Typ nachgewiesen werden (205). Außerdem berichteten die Autoren über eine verminderte CD₄/CD₈-Ratio bei Patienten mit SE und Ashbee et al. (1994) gaben Normwerte an. Als eventuelle Ursache für die Sensibilisierung wurde die Lipase-Aktivität von *P. ovale* oder deren Spaltprodukten angesehen. Durch Kontakt mit den Blutgefäßen, welche die Talgdrüsen (bei einer Talgdrüsendichte von 100-900 Talgdrüsen/cm² Haut) umgeben, sei bei prädisponierten Patienten eine solche Kontaktsensibilisierung möglich (13).

Bergbrant et al. (1991) fanden bei der Untersuchung von 30 Patienten mit SE eine erhöhte Anzahl von natürlichen Killerzellen (NK) in 46% der Fälle. Ein Abfall der mitogenen Stimulation durch Phytohämagglutinin (PHA) und Concanavalin-A (Con-A) im LTT war bei dem Patientenkollektiv zu verzeichnen und korrelierte mit einem höheren Lebensalter ($p < 0.001$). Die Mehrzahl der Zellinfiltrate betroffener Haut (Biopsien) reagierte mit CD₄-Antikörpern, was eine Präsenz aber verminderte T-Zell-Funktion vermuten lässt, die den Hefen das Überleben auf der Haut ermöglicht (24). Dagegen ließ sich ein zellvermittelter Immunmangel 1999 von Bergbrant und Mitarbeitern bei Patienten mit SE im Vergleich zu gesunden Kontrollen mittels LTT nicht nachweisen. Bei Patienten mit Pityriasis versicolor fand sich jedoch ein mäßig vermindertes Ansprechen von Lymphozyten gegenüber Patienten mit SE und gesunden Kontrollpersonen. Dieses könnte ein möglicher Grund dafür sein, dass die Entzündungsreaktion bei Pityriasis versicolor nicht so ausgeprägt ist wie bei dem SE und

das Wachstum von Pityrosporum Spezies bei Pityriasis versicolor nicht so massiv ist. Ähnlich wie Parry und Sharp (1988) glaubten die Autoren, dass die Lipase-Aktivität von Malassezia furfur und die Fähigkeit Komplement zu aktivieren an dieser unspezifischen Entzündung der Haut beteiligt sind (29, 318). Ashbee und Mitarbeiter (1994) berichteten über die zellvermittelte Immunantwort gegen Malassezia Serovar A, B und C von Patienten mit Pityriasis versicolor, SE und gesunden Probanden. Weder im Lymphozytentransformationstest, noch im Leukozyten-Migrations-Inhibitions-Test ließen sich Hinweise für das Vorliegen einer gestörten zellvermittelten Immunlage bei Patienten mit Pityriasis versicolor ermitteln. Bei einigen Patienten mit SE war die Ansprechrate von T-Lymphozyten höher, so dass die Autoren die T-Lymphozyten möglicherweise ätiopathologisch für diese Erkrankungen verantwortlich machen (13). Die hohe Zahl von HLA-DR₄-positiven Lymphozyten spricht für eine zeitweise Aktivierung des zellulären Immunsystems. HLA-DR (HLA = Human Leukocyte Antigen) gehören zu den Histiokompatibilitätsantigenen der Klasse II und sind besonders wichtig für die zelluläre Immunität, als Oberflächenantigene stellen sie ein für die Immunantwort wichtiges Reaktionssystem des Organismus dar (280). Sie werden von Langerhans'schen Zellen, Makrophagen und aktivierten Keratinozyten gebildet.

Nach Faergemann et al. (2001) zeichneten sich die bisherigen Studien über die humorale und zelluläre Immunantwort gegenüber *Pityrosporum*-Hefen als ätiologischem Faktor des seborrhoischen Ekzems durch ihre auffallende Widersprüchlichkeit aus. Zweck ihrer experimentellen Untersuchungen war es den Zelltyp der Entzündung und die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren (siehe 2.4.5) bei dem SE und der *Pityrosporum*-Follikulitis anhand von Hautbiopsien erkrankter und gesunder Haut bei Patienten sowie von gesunden Probanden zu bestimmen. Verschiedene T-Lymphozyten mit CD-Markern wie z.B. CD4+, CD8+, HLA-DR, NK1, CD16+ und CD54+ (ICAM-1) wurden untersucht. Die Immunantwort-assoziierten Antigene HLA-DR, NK1 und CD16+-Zellen traten im Vergleich zu nicht betroffener Haut von Patienten und gesunden Kontrollpersonen vermehrt in Hautläsionen auf. Die Sekretion von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1) der Keratinozyten in den Hauteffloreszenzen nahm zu. Die erhöhte Anzahl von natürlichen Killerzellen (NK1) und CD16+ -Zellen, wie auch des Komplements, sind Hinweise für zytotoxische Aktivität und Zeichen dafür, dass eine irritable oder nicht- immunologische Stimulation des Abwehrsystems ausschlaggebend ist (134).

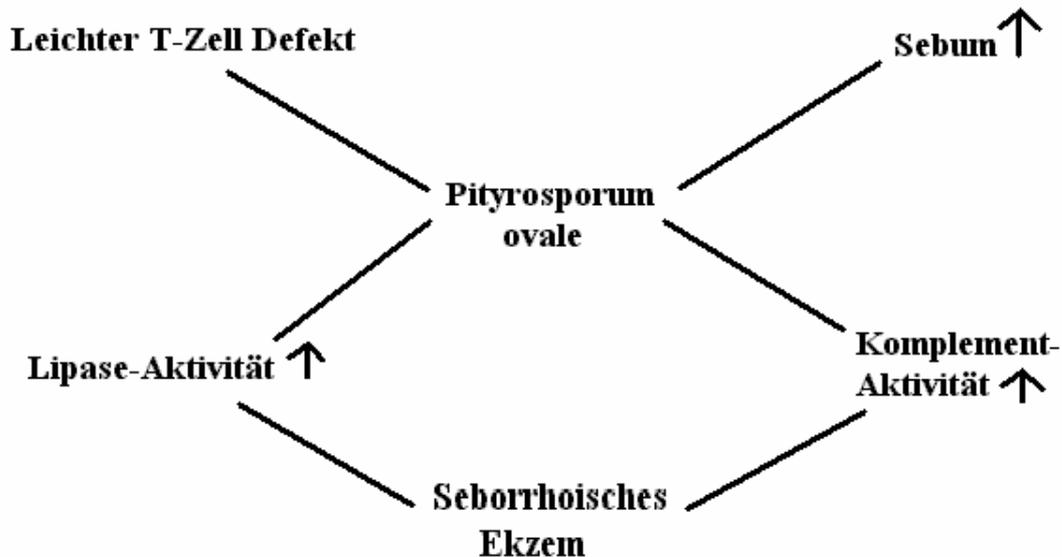
Zusätzlich zu humoraler und zellulärer Immunantwort ist die sekretorische Funktion der Epidermis zu beachten. Bis vor wenigen Jahren sah man die Keratinozyten lediglich als Träger des Rahmengerüsts der Epidermis und als Produzenten von Keratin und Lipiden, den Instrumenten der Barrierefunktion. Ihre Rolle in pathophysiologischen Vorgängen ist jedoch nicht ausschließlich auf die epidermale Homöostase ausgerichtet. Man weiß heute, dass die Keratinozyten eine Vielzahl biologisch bedeutsamer Moleküle wie die Interleukine und anderen Entzündungsmediatoren sezernieren, welche insbesondere in entzündlichen und immunologischen Reaktionen mitwirken (142).

2.4.5 Komplementsystem und Entzündungsmediatoren

Drei Jahre nach Belew (1980) konnten Sohnle et al. (1983) die Fähigkeit von *P. orbiculare* Komplement zu aktivieren nachweisen. Außerdem wurde die Menge von Komplement C3-Ablagerungen auf den Hefezellen durch die ELISA-Technik gemessen (17, 381). Wie *Candida albicans* hat *P. orbiculare* die Fähigkeit sowohl über den klassischen wie auch den alternativen Aktivierungsweg (340) Komplement zu bilden. Das Komplementsystem besteht aus einer komplexen Kaskade von über 20 im Blut zirkulierenden Proteinen, die sequentiell durch proteolytische Spaltung oder Konformitätsänderungen aktiviert werden. C3 ist darin ein

wichtiges Anaphylatoxin, welches über Mediatorfreisetzung und Permeabilitätssteigerung die Entzündungsreaktion fördert.

Abbildung Nr. 4 Mechanismen der Entstehung des seborrhoischen Ekzems auf der Grundlage einer Pityrosporum ovale-Besiedlung.



Parry und Sharp (1998), die keinen Zusammenhang zwischen dem SE und einer veränderten Immunantwort gegen P.o. sahen, diskutierten als möglichen Pathomechanismus die Aktivität von Toxinen und Lipasen. Bei der Lipase könnte es sich um ein Molekül geringer Molekularmasse (< 1-2 kD) handeln, welches die Stratum corneum Barriere überwinden kann (318). Ein solches Molekül, das die Neutrophilen-Chemotaxis und Neutrophilen-Degranulation stimuliert, wurde bei Dermatophyten gefunden und als Lipid-like-Leukozyten-Aktivator (LILA) bezeichnet (196). Kröger (1995) sah dagegen in den durch T-Lymphozyten gebildeten erhöhten Zytokinspiegeln von Interleukin-4 und Interleukin-10 bei Patienten mit atopischer Dermatitis eine Reaktion auf Pityrosporum-ovale-Extrakte. Die Zytokine Interleukin-2 und Interferon- γ waren vermindert (215). Interleukine, als lösliche kleine Proteine bzw. Polypeptide werden auch als „Gewebshormone“ bezeichnet. Der signifikante Anstieg der Interleukin-10-Sekretion auch beim SE nach Stimulation mit Pityrosporum-Spezies führt zu Hemmung der Monozyten-Makrophagen-abhängigen T-Zell-Proliferation

und der Zytokin-Synthese. Das erklärt die reduzierte Interleukin-2- und Interferon- γ -Sekretion und die gestörte Zellimmunität als Reaktion auf P.o. (280).

Unterschiedliche Plasmaproteine des Komplementsystems C1q, C3c, Zytokine wie Interleukin (IL) , IL4, IL10, sowie der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α und Interferon γ in Hautbiopsien untersuchten Faergemann et al. (2001). Komplementfaktoren und Zytokine (Interleukine) wiesen eine etwas deutlichere zelluläre und intrazelluläre Anfärbung in der Haut von mit SE betroffenen Patienten gegenüber Gesunden auf. Die Anfärbung nahm an Intensität in den Läsionen verglichen mit der intakten Haut zu, besonders wenn Hefezellen präsent waren. Ein signifikanter Unterschied in der Anfärbung bestand jedoch nicht. Der Interleukin-Komplex zeigte einerseits einen deutlichen Anstieg der Produktion von entzündungsfördernden Interleukinen (IL 1 α , IL 1 β , IL 6, TNF α), andererseits aber auch regulatorische Zytokine für die Th₁ und Th₂-Reaktion. Alle Individuen entwickeln dadurch, dass Pityrosporum ein Mitglied der normalen Hautflora ist, humorale und zelluläre Antikörper gegen diesen Hefepilz. Die Immunantwort der Haut von Patienten mit SE ist komplex und zeigt Ähnlichkeiten mit Vergleichsuntersuchungen von Candida-albicans-Infektionen. Aufgrund dieser Ähnlichkeit des Immunstatus zwischen nicht betroffener Haut und Hautläsionen des SE glaubten die Autoren an eine generalisierte Sensibilisierung gegenüber Pityrosporum-Spezies. Der Anstieg von CD16+ und natürlichen Killerzellen (NK1)-Zellen in Verbindung mit der Komplement-Aktivierung gilt als eine Antwort auf Irritationen, die wahrscheinlich von den Spaltprodukten der lipophilen Hefen ausgehen (134).

Kesavan et al. (2000) untersuchten das immunmodulatorische Verhalten von Malassezia-Spezies nach Extraktion des Fettfilms der Mikroorganismen (lipid-depleted). Die Werte von Interleukin IL-1 β , IL-6, TNF- α wurden mittels ELISA-Test bestimmt. Sie stellten einen Umkehreffekt zu früheren Untersuchungen insofern fest, dass bei Verwendung nicht lipid-extrahierten Pityrosporum-Spezies die entzündungsfördernden Zytokine nicht vermindert, sondern teilweise signifikant erhöht waren. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass der mikrofibrilläre Fettfilm Pityrosporum-Spezies davon abhält, die Entzündung aufflammen zu lassen und eine Erklärung für das saprophytäre Verhalten der Organismen auf der Haut sein

könnte. Die Hypothese, dass der Fettfilm der Mikroorganismen bei dem SE verändert oder nicht vorhanden ist, wurde als eine Erklärung für die Entzündungszeichen dieser Dermatose gedeutet (204).

Ein verändertes Abwehrverhalten der Haut und nicht allein die Antigenität der *Pityrosporum*-Spezies machten Terui et al. (1999) für die klinischen und histologischen Veränderungen aufgrund dreier Mechanismen verantwortlich: (1.) Die veränderte Barriere der Hautoberfläche, insbesondere des Stratum corneum, (2.) die Zytokin-Produktion epidermaler Keratinozyten und (3.) die Immunantwort und die Entzündungszeichen durch infiltrierte neutrophile Granulozyten und T-Zellen (409). *Pityrosporum ovale* ist als Mitbewohner der normalen Hautoberfläche nicht immer ein harmloser Saprophyt, er kann auch opportunistisch pathogen sein aufgrund einer abnormalen, überschießenden Reaktion, die zu einer unspezifischen oder spezifischen Immunantwort führt. Die Gründe der Fähigkeit in die Haut einzudringen und die Natur der Irritationen durch diese Hefe bedürfen der weiteren Abklärung.

2.5 Weitere Faktoren in der Ätiopathogenese des seborrhoischen Ekzems

2.5.1 Konstitution

Eine genetische Disposition in der Pathogenese des SE des Erwachsenen gilt als gesichert (44, 142), da die Talgproduktion der genetischen Kontrolle unterliegt. Die klinische Erfahrung zeigt eine familiäre Häufung des Krankheitsbildes.

2.5.2 Emotionaler Stress als Triggerfaktor

In der Anamnese von Patienten wird emotionaler Stress mit dem Auftreten von Hautläsionen des SE in Verbindung gebracht (305). Patienten berichteten von einer klinischen Besserung im Urlaub. Stress und psychogene Faktoren sollen zur Verschlimmerung des Krankheitsbildes beitragen. Plewig (1987) beschrieb eine hohe Inzidenz des SE und den Ausbruch besonders hartnäckiger Hautläsionen und SE-ähnliche Eruptionen bei Truppen im Krieg (329). Eine potentielle Gefahr bei seborrhoischer Diathese scheint durch geistige Überanstrengung oder Aufregung gegeben zu sein. Motive wie die gesellschaftliche Stellung und Selbstachtung des Patienten wurden mit dem Ausbrechen der Erkrankung in Verbindung gebracht (147).

150 Patienten mit psychiatrischen Störungen, eingeschlossen Affektstörungen wie Depressionen, Schizophrenie, Angststörungen und organisch bedingten mentalen Leiden wurden von Maietta et al. (1990) einer Kontrollgruppe von 150 Patienten, die vor einem chirurgisch operativen Eingriff standen und als ängstlich einzustufen waren, gegenübergestellt. 38 der psychiatrischen Patienten, aber nur 13 der chirurgischen Gruppe litten unter einem SE. Dieser signifikante Unterschied wurde hauptsächlich auf die affektiven Störungen zurückgeführt (234). Darüber hinaus vermutete sie, dass allein der fast ausschließliche Aufenthalt in geschlossenen Räumen und die damit verbundene unzureichende UV-Bestrahlung für das häufigere Auftreten des SE bei Patienten mit Depressionen verantwortlich sei (235). Das Vorkommen des SE von ambulanten Patienten zeigte eine direkte Korrelation zu der Anzahl der Schlecht-Wetter-Tage. In Assoziation mit einer Besserung der Hauterscheinungen im Sommer sah sie neben der UV-Bestrahlung in dieser Jahreszeit einen möglichen Zusammenhang mit dem Melatoninstoffwechsel. Verschoore (1993) untersuchte den Zusammenhang zwischen Melatoninstoffwechsel und Sebumproduktion an gesunden Freiwilligen. Der zirkadiane Rhythmus der Sebumexkretion wurde bestätigt jedoch fand sich keinerlei Korrelationen zwischen der Sebumexkretion und

dem Plasmaspiegel von Melatonin. Eine Beeinflussung des Sebumoutputs durch die Melatoninsekretion scheint demnach unwahrscheinlich (425).

Die Rolle von emotionalem Stress und Belastungssituationen in der Ätiopathogenese des SE und auch vieler anderer Erkrankungen bleibt jedoch eine klinische Beobachtung.

2.5.3 Mechanische und chemische Reizeffekte, Talgretention und Hyperhidrosis

Einer mechanischen Irritation durch Scheuerreize und raue Kleidung sowie der Aggressivität chemischer Substanzen wird ein verschlimmernder Effekt in der Pathogenese des SE zugesprochen. Nikolowski (1953) machte die Stimulation der saprophytär auf der Haut lebenden Mikroflora durch Scheuerreize mitverantwortlich für den mykotischen und bakteriellen Oberhautkatarrh. Reizeffekte dieser Art können eine Ekzematisierung des klinischen Bildes provozieren (285). Der Begriff des Ekzema flannelaire beruht auf der Tatsache, dass auch aufgeraute Flanellunterwäsche und Kleidung aus Polyamidfasern Hautaffekte des SE nicht abheilen lassen. Okklusive Wäsche retiniert die Talgschicht, die so länger in Berührung mit der Haut verbleibt. Warme Winterkleidung und geheizte Räume in dieser Jahreszeit führen zu einer erhöhten Schweißbildung und damit zur Spreitung des Oberflächenfettes. Gertler (1972) sah in der stetigen Reibung einen Gefäßreiz mit nachfolgender gesteigerter Durchblutung und dies wiederum als einen anregenden Stimulus für die Talgabsonderung in dem betroffenen Areal (149). Der Seborrhoiker ist genötigt seine Haut regelmäßig zu pflegen, kann er dies nicht durchführen und bleiben Talgschweißpartikel auf der Haut liegen, bildet sich –häufig prästernal - ein SE. Insgesamt stellen mechanische und chemische Irritation, Talg- und Schweißsekretion und ihre Retention durch Kleidung, aber auch exzessive Hautreinigung, insbesondere mit alkalisierenden Waschmitteln und ungeeignete kosmetische Maßnahmen begünstigende Faktoren in der Pathogenese des SE dar.

2.5.4 Klimatische Einflüsse

Klimatische Faktoren und jahreszeitliche Witterungsverhältnisse stehen in Zusammenhang mit dem Auftreten des SE. Nikolowski (1953) beobachtete eine fallende Tendenz von Januar bis Juni (285). Über einen Erkrankungsgipfel in den Wintermonaten und eine Besserung in der warmen Jahreszeit wird in der Literatur übereinstimmend berichtet. Diese jahreszeitliche Abhängigkeit der Erkrankung zeigt Parallelen zu einer ebenfalls nachgewiesenen Verschlimmerung neurodermitischer Läsionen in der kalten Jahreszeit. Tiefe Herbst und Wintertemperaturen verbunden mit der schon genannten geringen Luftfeuchtigkeit in zentral beheizten Räumen sind verschlimmernde Faktoren (Plewig 1987). Erhöhte Hauttemperaturen und Verdunstung führen zur Exsikkose der Haut und seien nach Booken (1968) ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des SE. Außerdem werden Lichteinflüsse, UV-bedingte Immunsuppression (269) und eine Jahresrhythmik des Vegetativums angesprochen (36). Regionale Unterschiede der Prävalenz des SE sah Gans in der Differenz zwischen dem Küsten- und Binnenklima und Korting in den sich ändernden barometrischen Druckverhältnissen (147, 213). Ein europäischer Patient neige darüber hinaus in den Tropen eher zu Rezidiven (ref. in 221). Somit scheinen Klimafaktoren für das Auftreten des SE begünstigend zu sein.

2.5.5 Vitaminmangelzustände

Beziehungen zwischen dem seborrhoischen Ekzem und Störungen im Vitaminhaushalt, insbesondere der B-Gruppe, sind seit langem vermutet worden. Bei Ratten, denen ein bestimmtes Vitamin - von György Adermin genannt- fehlte, kam es zu einer Dermatitis mit ausgeprägtem Status seborrhoicus und Haarausfall. In generalisierten Fällen beobachtete man klein- und blumenblattartige Desquamationen, die als erythrodermie-ähnlich bezeichnet wurden. Aufgrund der histologischen Befunde bestätigte Gans die Beobachtungen. 1939 wurde Adermin von Harris und Folkers synthetisch dargestellt und mit dem Namen Pyridoxin (= Vitamin B₆) benannt (221). Es wirkt wie die übrigen B-Vitamine als Co-Ferment verschiedener Carboxylasen und Transaminasen und steht in enger Beziehung zum Tryptophan-Stoffwechsel. Die Übertragbarkeit der experimentellen Pyridoxin-Mangeldermitis der Ratte auf komplexe Mangelsyndrome beim Menschen ist jedoch fraglich (148).

Experimente an Menschen, die sich freiwillig über 54 Tage einer Vitamin-B6-Mangel-diät unterzogen, zeigten keinerlei ähnliche Hautbefunde (Hawkins und Barsky 1948). Bei gleichzeitiger Einnahme des Pyridoxin-Antagonisten Desoxypyridoxin entwickelten die Probanden nach 2-3 Wochen SE-ähnliche Hautläsionen im Bereich der Augen, der Nase und des Mundes. In Anlehnung an diese Beobachtungen zeigten sich bei therapeutischem Einsatz von Pyridoxin wechselnde Erfolge (ref. in 221). Braun-Falco (1996) glaubte an einen möglichen Einfluß auf die Entstehung der Dermatose durch einen Vitamin-B6-Mangel (44). Therapieversuche umfassten neben der Anwendung Vitamin-B6-Präparaten auch Vitamin-B-12 und Biotin ohne eine eindeutig bewiesene Wirksamkeit. Bei der Erythrodermia desquamativa Leiner, der generalisierten Form des SE beim Säugling, kann nach Biotinverabreichung im Verlauf der Erkrankung eine entscheidende Wende eintreten.

3.1.1 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik des seborrhoischen Ekzems

Das SE ist eine chronisch entzündliche, zu Rezidiven neigende Hauterkrankung. Unna (1887) beschrieb eine charakteristische, vom Scheitel nach abwärts gehende Art der Ausbreitung, wobei bestimmte Hautgebiete bevorzugt werden, neben dem behaarten Kopf in erster Linie die Schweißfurchen des Gesichtes und des Rumpfes (416, 417). Darüber hinaus können die Augenbrauen und –lider, die Nasolabial- und Mentalfalten, die Lippen, die Ohren, die seitlichen Halspartien, die Axillen, der submammäre und der Nabelbereich, die Beugen sowie die anogenitokruralen Areale betroffen sein. Die unterschiedlichen morphologischen Ausprägungen und die verschiedenen Lokalisationen erschweren häufig die Diagnosestellung (44).

Auf Nikolowski (1953) geht die morphologische Einteilung in drei unterschiedliche Erscheinungsbilder zurück (221):

Erstens der folliculäre Typ, der mit einer Follikelschwellung sowie mit einem geringfügigen peripheren Erythem einhergeht. Braun-Falco et al. bezeichnen die mildeste Form des SE als seborrhoisches Ekzematid. Es ist charakterisiert durch starke Seborrhoe und oft von Hyperhidrose (Hyperhidrosis oleosa) begleitet. Am behaarten Kopf, in den Augenbrauen und den Nasolabialfalten, auch retroaurikulär, nicht selten in der Brustmitte findet sich eine fettige, gelbliche, pityriasiforme Schuppung unregelmäßig begrenzt bei nur geringfügigem Erythem. Diese folliculäre Anordnung tritt entweder allein oder in Verbindung mit der **zweiten Variante** des SE - der flächenhaften figurierten oder petaloiden Form – auf, geht diesem stets voran und gilt nach Nikolowski als Prototyp des seborrhoischen Ekzems. Das Gesicht, das Capillitium und der Rumpf werden besonders häufig betroffen. Die Läsionen sind unregelmäßig scharf begrenzt, leicht infiltriert, umschrieben, kreisrund oder auch polyzyklisch, münzen- bis kleinhandteller groß. Das Zentrum ist abgeflacht, leicht schuppig und gelblich-rötlich verfärbt. Der Rand besteht aus geröteten Knötchen, den Haarfollikeln entsprechend, die mit Krusten bedeckt zur der gesunden Seite hin scharf abfallen. **Der dritte Typ** des SE stellt die flächenhafte pityriasiforme oder psoriasiforme Variante dar. Obwohl sie selten ist, kommt sie als akutes oder subakutes pityriasiformes Seborrhoid (44) vor. Sie stellt eine ungewöhnliche, aber eindeutige Ausdrucksform des SE dar, das aufgrund der Lokalisation als rumpfbetontes Exanthem, an die Pityriasis rosea erinnert. Entsprechend den

Hautspaltlinien treten leicht entzündliche Herde mit pityriasiformer oder psoriasiformer Schuppung auf. Der distale Anteil der Extremitäten kann ebenso betroffen sein wie das Gesicht und der Nacken. Ein Primärmedaillon fehlt. Der Juckreiz ist erträglich, die Spontanabheilung ist langsamer als die der Pityriasis rosea. Befallen werden in der Regel jüngere Menschen.

Die seborrhoischen Reaktionen neigen zur Generalisation, die Nikolowski in drei Typen unterteilt:

- 1.) Asymmetrischer Typ, zentrifugal vom Primärherd ausgehend.
- 2.) Symmetrischer Typ, an den seborrhoischen Prädilektionsstellen auftretend, und der
- 3.) Symmetrisch, ungleichförmig und schubweise ohne Beziehung zu den Prädilektionsstellen auftretende Typ.

Alle drei Varianten des SE können nach dem oben beschriebenen Ausdehnungsmechanismus ohne Grund, aber auch durch akute Irritationen (Sonneneinstrahlung, Ekzematisation, sekundäre Infekte, inadäquate externe Therapie) zu Streuphänomenen an den Prädilektionsstellen führen oder auch zur Generalisation.

Beim *disseminierten SE* findet man unterschiedlich große, zu Konfluierung neigende Herde, die entzündlich gerötet sind. Die Effloreszenzen weisen Schuppung, Erosionen, Nässen und Krustenbildung auf. Die Ähnlichkeit mit dem intertriginösen Ekzem kann groß sein. Bakterielle, aber auch durch *Candida albicans* verursachte Sekundärinfektionen sind in den intertriginösen Arealen nicht selten.

Das *intertriginöse seborrhoische Ekzem* wird allgemein nicht als Variante des SE anerkannt, sondern von vielen Autoren als ein chronisch intertriginöses Ekzem betrachtet. Es kann sich aber im Sinne einer Exazerbation auf ein herdförmiges SE aufpfropfen. In den scharf abgesetzten Erythemen mit fettiger Schuppung, Rötung und entzündlicher Schwellung mit gelegentlicher Rhagadenbildung treten häufig bakterielle und oben genannte mykotische Sekundärinfektionen auf.

Die schwerste Form des disseminierten seborrhoischen Ekzems, die *seborrhoische Erythrodermie*, ist oft Ausdruck einer Kontaktsensibilisierung oder einer nicht tolerierten lokalen Therapie. Sie kommt beim alten Menschen als sogenannte seborrhoische Alterserythrodermie verbunden mit starkem Juckreiz, Marasmus und Lymphknotenschwellung vor (347).

Um das klinische Bild des seborrhoischen Ekzems neben den unterschiedlichen morphologischen Varianten besser verdeutlichen zu können, wird auf einige Lokalisationen besonders eingegangen:

-Capillitium-

Die mildeste Form des SE auf dem behaarten Kopf ist zum einen die Pityriasis simplex des Seborrhoeikers charakterisiert durch die trockene flockige Schuppung. Sie tritt in kleinen umschriebenen Herden auf, neigt zu Rezidiven und kann diffus die gesamte Kopfhaut mit einer feinen Schuppung befallen. Dieses Bild ist im angloamerikanischen Sprachraum als „dandruff“ bekannt. Zum anderen trifft man beim Seborrhoiker auf die fettige Kopfschuppung (Pityriasis steatoides), nicht selten begleitet von einem Erythem und Krustenbildung. Die Läsionen können sich über die Stirn-Haar-Grenze (Corona seborrhoica) ausdehnen. Die schwerste Form des SE der Kopfhaut wird als Tinea amiantacea bezeichnet. Hierbei handelt es sich um ein von Jordan und Nolting 1971 beschriebenes klinisches Bild des asbestartig aussehenden Kopfschorfes mit sehr trockener grau-weißlicher Schuppenauflagerung (194).

In wieweit ein ausgeprägtes SE zur Haarverlust führt, wird kontrovers diskutiert. Domonkos (1979) sah darin die häufigste Ursache des vorzeitigen Haarausfalls beim Menschen (90). An ein seborrhoisches Ekzem als alleinigen Grund der Alopezie glaubte Röckl (1980) nicht. Das SE sei lediglich ein Faktor, der eine vererbte Glatzenbildung beschleunigt, wodurch sich die Notwendigkeit rechtzeitig einsetzender Therapie des SE ergibt (347).

Hinter den Ohren können lediglich Rötung, aber auch Schuppung und Krusten- mit Fissur- und Rhagadenbildung auftreten, einseitig oder beidseitig besonders bei jungen Mädchen und Frauen. Auch der Nacken und die seitlichen Halspartien sind oft betroffen. Der Verlauf der Erkrankung kann schwer sein mit fettiger, fleckförmiger, rötlich-gelblicher Schuppenbildung oder psoriasiformen Effloreszenzen mit Exsudation und Krusten. Die Otitis externa wird oft

begleitet von einem SE oder kommt als alleinige Manifestation gehäuft bei älteren Frauen vor. In den Gehörgängen besteht eine Überproduktion der Ohrschmalzdrüsen (145).

-Gesicht-

Im Gesicht zeigen sich umschriebene Herde mit Erythem und gelblicher Schuppung vorrangig in der Mitte der Augenbrauen, in den Augenwinkeln und den Nasolabialfalten oft unscheinbar und nur für den Betroffenen störend. Nicht selten sind die Augenlider betroffen, aber auch die Lidränder in Form einer Blepharitis (66). Auf den Wangen, der Nase und Stirn fallen als Ausdruck des SE schuppende, fettige, gelblich-rötliche Papeln auf. Charakteristisch sind Rezidive und die sich ständig ändernde Intensität der Effloreszenzen. Das paranasale Erythem junger Frauen, seltener bei Männern vorkommend, welches sich durch Chronizität und Therapieresistenz auszeichnet, gehört nach Auffassung von Braun-Falco (1996) ebenfalls zum seborrhoischen Ekzem (44). Rook et al. (1979) bezweifelten die Zugehörigkeit, da die Betroffenen, auch wenn sie eine fettige Gesichtshaut haben, selten andere Zeichen des SE zeigen (349). Allenfalls dürfen diese Läsionen wegen der großen Talgdrüsendichte als leichtes und streng lokalisiertes Erscheinungsbild des SE bewertet werden. Das SE im Bartbereich des Mannes fällt durch Rötung, Schuppung und bräunliche Krustenbildung der Follikelostien als Follikulitis der Oberlippe auf und ist durch Therapieresistenz gekennzeichnet. Gewöhnlich bleiben die Lippen frei von Affektionen, anderenfalls ist das Lippenrot ständig trocken, intensiv gerötet, schuppig, weist Risse und Blutungen als Ausdruck einer Cheilitis exfoliativa auf.

-intertriginöse Areale-

In den Axillen beginnen die Herde im Zentrum und dehnen sich im weiteren Verlauf auf die benachbarten Hautbezirke aus. Meist bildet sich ausgehend von einem einfachen gelblichen Erythem eine figurierte Entzündung mit Fissuren aus. Auch zwischen den Hautfalten und in intertriginösen Arealen, in den Beugen, Leisten, im Nabelbereich vor allem bei adipösen Menschen, tritt das SE bevorzugt in der dritten bis fünften Lebensdekade auf. Die Herde haben hier eine feine Schuppung, weniger scharfe Grenzen und sind symmetrisch mit typisch gelblich-roter Verfärbung. Die entzündete Haut neigt oft zu Fissuren- und Rhagadenbildung. Im Anogenitalbereich erinnern sie an eine Epidermomykose. An Stellen, die der Schweißsekretion ausgesetzt sind, kann häufig die Schuppung auch ganz durch eine Rötung mitunter aber auch durch Nässen verdrängt werden.

Sind die Handflächen und Fußsohlen befallen so weisen sie eine dyshidrotische, pompholyxartige Blasenbildung und diffuse Schuppenkrusten auf. Sogar die Nägel können involviert sein durch Längs- und Querfurchen der Nagelplatte, die ihrerseits gräulich verfärbt ist.

Die Läsionen des SE kommen gestreut oder generalisiert oft aber auch nur lokalisiert, z. B. auf dem behaarten Kopf, den Ohren, dem Nabel und der medialen Brustregion, vor. Die Symptome sind meist gering, das Allgemeinbefinden ist in der Regel nicht gestört. Bei starker Infiltration der Herde tritt gehäuft Juckreiz auf, der besonders beim disseminierten SE oder bei der seborrhoischen Erythrodermie sehr stark sein kann.

3.1.2 Abbildungsanhang

Abbildung Nr. 5 Das seborrhoische Ekzem ist oft im Stirnbereich, um die Augenbrauen und entlang des Nasolabialbereiches lokalisiert.



Abbildung Nr. 6 Bei zurückweichendem Haaransatz ist das seborrhoische Ekzem besonders gut zu erkennen.



Abbildung Nr. 7 Seborrhoisches Ekzem im Haaransatzbereich:



Abbildung Nr. 8 Auch im Nackenbereich kann das seborrhoische Ekzem lokalisiert sein.

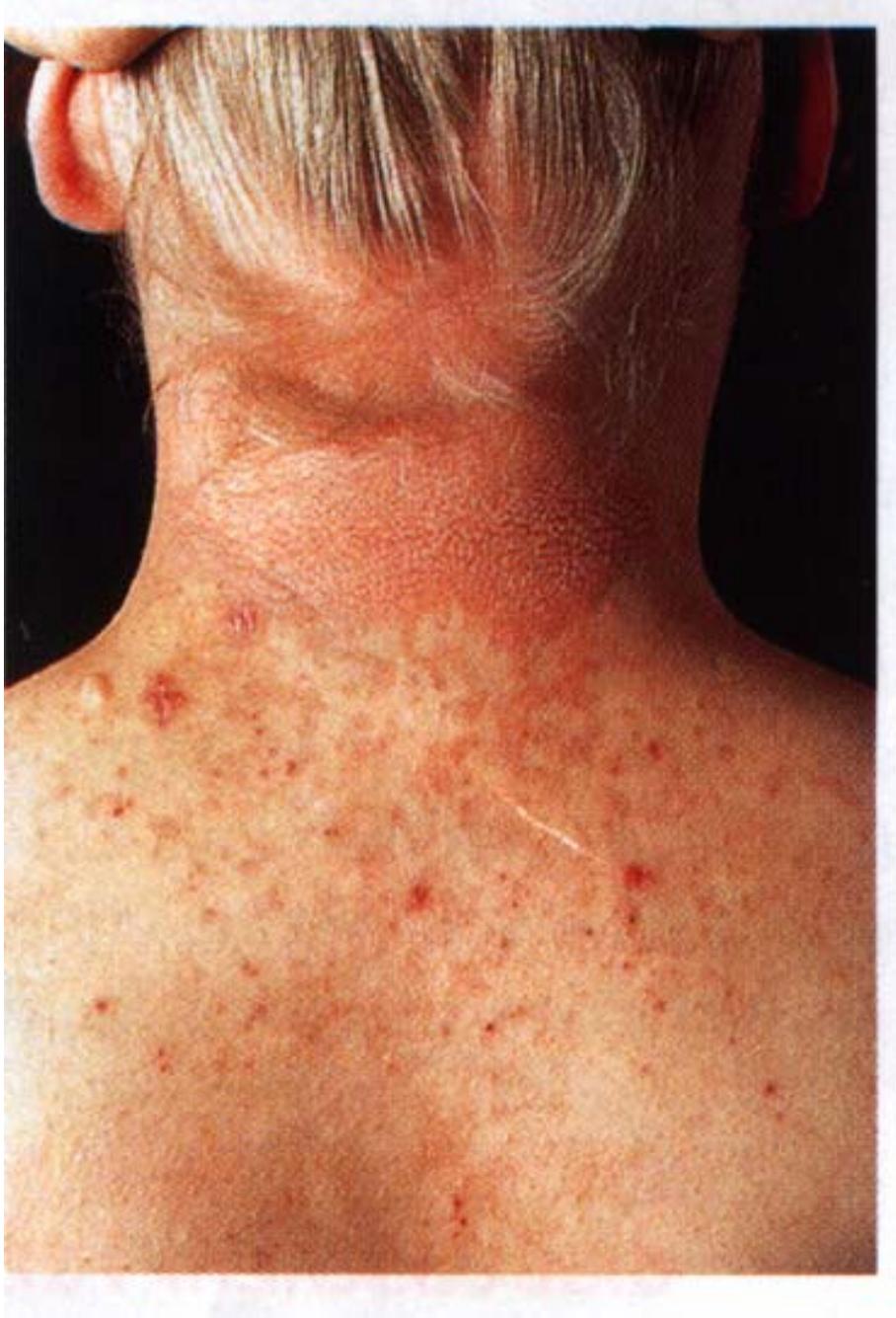


Abbildung Nr. 9 Eczema seborrhoicum papulatum der Schweißrinne des Rückens. (Aus der Sammlung G. P. Unna.)



Abbildung Nr. 10 Stärker entzündlich ausgeprägte Form der seborrhoischen Dermatitis im Brustbereich.



3.2 Seborrhoisches Säuglingsekzem

Besonders im ersten Trimenon – „Trimenondermatose“ (149) – werden bei Säuglingen entzündliche, ekzematoide, Erkrankungen des behaarten Kopfes und intertriginöser Räume mit entzündlicher Rötung und fettigen Schuppen beobachtet, die gewöhnlich spontan im Alter von 8 – 12 Monaten abheilen (143, 258). Aufgrund der unterschiedlichen Prognose des Krankheitsbildes wurde die Eigenständigkeit des seborrhoischen Säuglingsekzems (SSE) gegenüber der Erwachsenenform des seborrhoischen Ekzems postuliert (16). Eine schnelle und dauerhafte Heilung sogar Spontanremission sind im Säuglingsalter charakteristisch, während die Effloreszenzen beim Erwachsenen zur Chronizität und zu Rezidiven neigen.

Das SSE zählt neben der atopischen Dermatitis und der Windeldermatitis zu den häufigsten Dermatosen des frühen Kindesalters. Die Ätiopathogenese der Dermatose ist auch beim Auftreten während des Säuglingsalters umstritten. Neben einer mikrobiellen Genese durch *Pityrosporum*-Hefen und der für das Wachstum dieser lipophilen Organismen wichtigen Talgproduktion, ist eine inestinale Candidose Gegenstand der Diskussion. Weniger häufig besprochen werden im Hinblick auf die Genese der Erkrankung Vitaminmangelsyndrome, insbesondere ein Biotinmangel, und eine Störung des Leber-Pankreas-Systems, da sich keine hinreichend gesicherte Erkenntnis hat ableiten lassen

3.2.1 Genetische Disposition des seborrhoischen Ekzems im Säuglingsalter

In einer Untersuchung von Siemens (1939) an 147 Zwillingspaaren mit SSE zeigten 42 eineiige und 24 zweieiige Zwillingspaare einen konkordanten Befall. Der Konkordanzquotient von 59,2%: 31,6% wies auf eine erhebliche Disposition hin. Niermann fand im Jahre 1946 bei Untersuchungen von 58 Zwillingspaaren, dass sämtliche acht eineiige Paare konkordant und von 50 zweieiigen Zwillingspaaren nur 10 konkordant an einem SSE erkrankten (Konkordanzquotient 100%: 20%). Eine zusammenfassende Studie über 205 Zwillingspaare zeigte ähnliche Ergebnisse (284).

Abbildung Nr. 11



Eine konstitutionelle Komponente des seborrhoischen Säuglingsekzems sieht Schulz (2000) in dem nahezu identischen Phänotyp bei Zwillingen (siehe Abbildung Nr. 11) (399). Von Braun-Falco (1996) wird eine Heredität als nicht nachgewiesen abgelehnt und eher auf eine erhöhte Inzidenz bei pastösen Flaschenkindern mit Tendenz zu Übergewicht verwiesen (44). Bei den hautempfindlichen seborrhoischen Säuglingen scheint das frühzeitige Umsetzen von Muttermilch auf künstliche Ernährung einen ungünstigen Hautkreislaufeffekt zu haben und bei der Entstehung des SSE mitzuwirken (149). Dagegen beobachteten Leonhardi (1959) die Dermatose überwiegend bei Brustkindern, die an einer Dyspepsie litten (221).

3.2.2 Status seborrhoeicus des Neugeborenen

Riehl et al. (1971) machten für das seborrhoeische Ekzem im Säuglingsalter allein die durch eine Konstitutionsanomalie bedingte Seborrhoe verantwortlich (344).

Das SSE wird in der Literatur vielfach in einem Zusammenhang mit einer Stimulation und Vergrößerung der Talgdrüsen und erhöhten Sebumpiegeln durch mütterliche Hormonreize gesehen (4, 143, 149, 173). Agache und Mitarbeiter (1980) untersuchten die Hautoberflächenlipide bei 45 Neugeborenen und 193 Kleinkindern unter 12 Monaten. Trotz einer individuellen Streubreite waren die Sebumpiegel innerhalb der ersten Lebenswochen hoch, vergleichbar mit Werten von Erwachsenen, und nahmen im zweiten Lebensmonat sukzessiv ab. Zusätzlich waren die Plasmaspiegel von DHEA (Dehydroepiandrosteron), als potentiellm Androgen-Stimulus, während der Geburt erhöht und nahmen innerhalb der ersten drei Lebensmonate kontinuierlich ab (4). Henderson, Taylor und Cunliffe (2000) wiesen eine direkte Korrelation zwischen den Sebumexkretionsraten von Mutter und Neugeborenem nach. In Anlehnung an das SE des Erwachsenen ist die Talgproduktion auch beim Säugling, stimuliert durch mütterliche Hormone, prädisponierender Faktor für das Wachstum lipophiler Mikroorganismen (173).

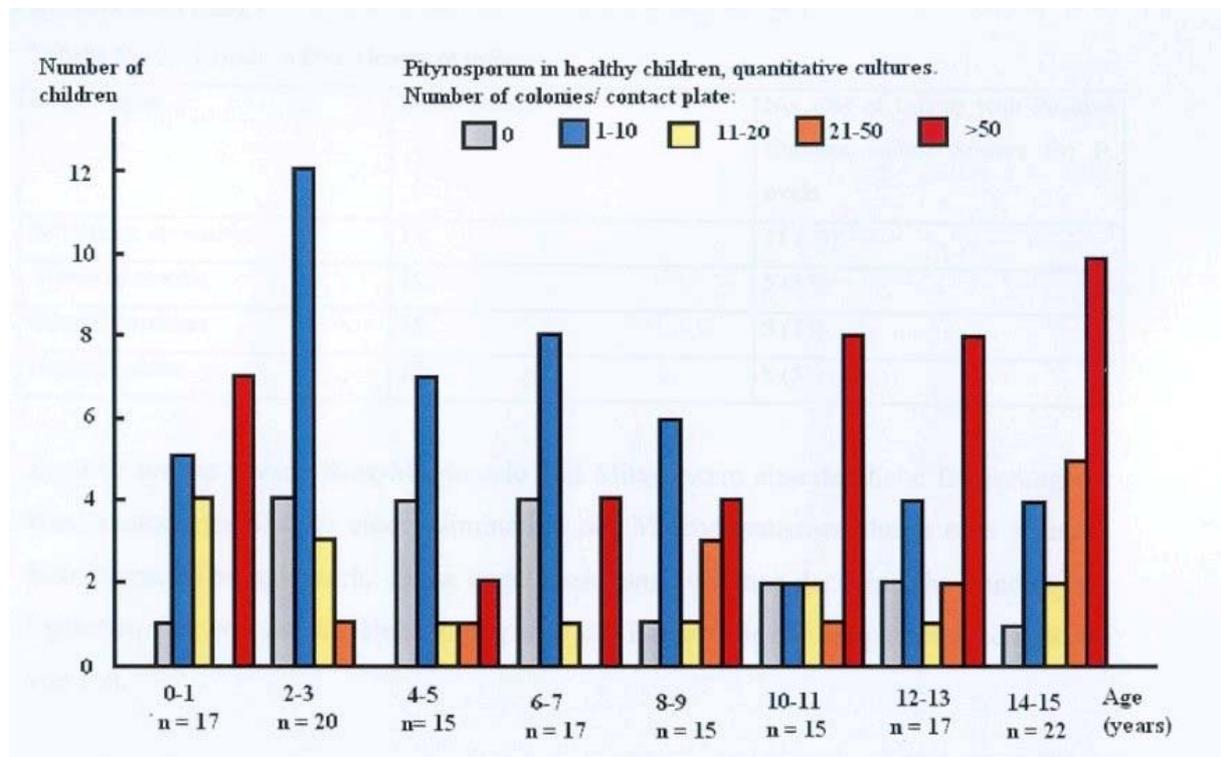
Ein verändertes Fettsäureprofil durch einen vorübergehenden Defekt der Delta-6-Desaturase, einer cytochrom-abhängigen mischfunktionellen Oxygenase, fand sich bei Säuglingen mit SE (280, 412). Der Funktionsverlust des Enzyms greift in den Stoffwechsel essentieller Fettsäuren ein, welche als Bestandteil von Membranen und Enzymen wichtige Barrierefunktion besitzen. Betroffen ist auch die Arachidonsäure, welche als Vorläufer der Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene an Entzündungsprozessen, Überempfindlichkeitsreaktionen und der epidermalen Homöostase beteiligt ist.

3.2.3 Pityrosporum-Hefen und seborrhoeisches Säuglingsekzem

Faergemann und Fredriksson (1980) konnten bei der Untersuchung über die mikrobielle Besiedlung normal aussehender Haut gesunder Kinder ab 6 Monaten (!) bis zu 15 Jahren positive Kulturen auf Pityrosporum-Hefen erst ab einem Alter von 5 Jahren nachweisen. In diesem Alter wurde bei 10% eine Pityrosporum orbiculare-Besiedlung nachgewiesen.

Bei den 10-jährigen fand sich P.o. bei 23%, bei den 15-jährigen sogar bei 93% der untersuchten Kinder (110). Bergbant et al. (1994) fanden in einer Untersuchung von 138 gesunden Kindern im Alter zwischen zwei Monaten und 15 Jahren die größten Koloniebildenden Einheiten von P. ovale bei Kleinkindern zwischen 2 – 23 Monaten sowie bei Kindern älter als 9 Jahre. 87% der gesunden Kinder zeigten in einer qualitativen Untersuchung ein positives Ergebnis (26). Die Beobachtungen, dass das SE nach dem Säuglingsalter erst wieder ab der Pubertät auftritt, reflektiert die Abhängigkeit des P.o. - Wachstums von dem Gehalt der Hautoberfläche an Lipiden als Nährstoffquelle.

Abbildung Nr. 12:



In dem häufigen Auftreten von Staphylococcus aureus bei Säuglingen mit seborrhoischem Ekzem, während nur zwei der gesunden Kontrollen diesen Keim aufwiesen, vermuten die Autoren einen zusätzlichen verschlimmernden Faktor für das Krankheitsgeschehen. Bakterielle Erreger wie Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa führen nicht selten zur Sekundärinfektion (272). Kleinkinder mit einem mittleren Alter von 9 Wochen wurden von Broberg und Faergemann (1989) auf Bakterien, Pityrosporum orbiculare und

andere Pilze untersucht. *P. ovale* wurde bei 90% (18/20) der Kleinkinder mit SSE isoliert verglichen mit nur 20% (4/20) der gesunden Kontrollpersonen (45). Auch Leeming et al. (1987) fanden *P. ovale* selbst bei sehr jungen Kindern (218). Ruiz-Maldonado et al. (1989) untersuchten die *P.o.*-Flora bei Kindern im Alter von 1-24 Monaten, die an seborrhoischem Ekzem, atopischer Dermatitis oder anderen Dermatosen erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Zahl der Kleinkinder, die positive Kulturen von *P.o.* aufwiesen, war signifikant höher in der Patientengruppe mit SSE. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Assoziation ($P < 0.05$) zwischen dem Nachweis von *P.o.* und der Dermatitis seborrhoidea infantum verglichen mit atopischer Dermatitis, anderen Dermatosen und gesunden Kontrollen (352). Zu gleichen Ergebnissen kamen 1996 auch El Quazzani und Mitarbeiter (102).

Tabelle Nr. 9 *P. ovale* in Four Groups of Infants

Infant Group	No. of Infants	No. (%) of Infants with Positive Cultures and/or Smears for <i>P. ovale</i>
Seborrheic dermatitis	15	11 (73)
Atopic dermatitis	15	5 (33)
Other dermatoses	15	5 (33)
Healthy infants	15	8 (53)

Darüber hinaus wiesen Ruiz-Maldonado und Mitarbeiter eine deutliche Besserung der Hautläsionen parallel zu einer Elimination der Mikroorganismen durch eine topische Ketoconazol-Therapie nach. Diese enge Beziehung zwischen der klinischen und mykologischen Antwort auf die Behandlung sind ein Beweis für die ätiopathologische Rolle von *P. ovale*.

3.2.4 Intestinale Candidose beim Säuglingsekzem

Eine starke Assoziation besteht zwischen den Hautaffekten und einer *Candida albicans* Besiedlung. Teils wird *Candida albicans* als Superinfektion auf primär geschädigter Haut ohne ätiologische Relevanz gesehen, teils werden das Erythema mycoticum infantile und das seborrhoische Säuglingsekzem als zwei verschiedene Dermatosen ohne ursächliche Gemeinsamkeiten getrennt. Blaschke-Hellmessen (1969) konnte

nachweisen, dass bei Säuglingen mit Windeldermatitis regelmäßig 5-10 Tage vor Auftreten erster Hauterscheinungen eine Candida-albicans-Infektion des Darmes und der Haut perianal vorlag (ref. In 364). Von 86 Kindern mit SSE im Alter zwischen 2 und 9 Monaten verglichen mit gesunden Kontrollen zeigte sich bei 69% der Kleinkinder mit SSE eine Candida-albicans-Besiedlung gegenüber nur 38% der Kinder aus der Kontrollgruppe (16). Seebacher (1975, 1977, 1981) hält Candida albicans für Säuglinge in den ersten Lebensmonaten für obligat pathogen und vermutet in der Ursache des seborrhoischen Ekzems im Säuglingsalter eine Candida-albicans-Infektion des Darmes. Hautinfektionen der Perianalregion und des Windelbereiches entstehen durch Keimausscheidung. Die Hautreaktion am Stamm und Kopf sieht der Autor als eine „Id“-Reaktion und vermutet eine ekzematoide pilzallergische Reaktion. Läsionen treten erst nach einer für die Sensibilisierung und Auslösung des klinischen Bildes benötigten Latenzzeit von 3-4 Wochen auf. Von 200 erkrankten Säuglingen zeigen 95% (190) eine Candida-albicans-Infektion, die vor allem in der Windelregion lokalisiert war. Ein Pilznachweis aus Hautveränderungen der Windelregion betrug 83%, im Rektum in 77% und bei den typischen seborrhoischen Effloreszenzen des Gesichtsbereiches, am behaarten Kopf und am Stamm demgegenüber nur 15,6%. Läsionen dieser Areale waren somit nur ausnahmsweise hefebesiedelt. Seebacher sieht dies als Ausdruck einer Sensibilisierung, nicht als primär kutane Candida-Infektion. Aus diesem Grund plädiert er dafür, den Begriff seborrhoisches Säuglingsekzem fallen zu lassen und ihn durch den Terminus Candidamykose oder >>Candidose der Haut mit Mykid<< zu ersetzen (361, 362, 363, 364).

Tabelle Nr. 10 Nachweis von Candida albicans bei Säuglingen mit Dermatitis seborrhoides infantum, n=200:

Entnahmestelle	Candida albicans	
	Positiv	negativ
Mundhöhle	135 = 67.5%	65 = 32.5%
Rektum	154 = 77.0%	46 = 23.0%
Windelbereich	167 = 83.5%	33 = 16.5%
Behaarter Kopf	9 = 7.8%	106 = 92.2%
Gesicht	18 = 15.7%	97 = 84.3%
Stamm	14 = 12.2%	101 = 87.8%
Eine oder mehrere Entnahmestellen	190 = 95.0%	10 = 5.0%

Die Ergebnisse der Untersuchung von Schlenzka (1974) und El Quazzani (1996) stimmten im Wesentlichen mit denen von Seebacher überein. Schlenzka fand über einen Zeitraum von 3 Jahren (1971-1973) bei 87.5% der 64 an SE erkrankten Säuglinge kulturell positive *Candida-albicans*-Befunde. Er propagierte einen Panoramawechsel des Erregerspektrums von *Pityrosporum*- zu *Candida*hefen mit Blick auf die mikrobielle Ätiopathogenese des seborrhoischen Ekzems. Die Frage ob diese Dermatose ein monokausales Krankheitsgeschehen ist, oder auch bei gleicher Morphe durch andere Noxen ausgelöst werden kann, lassen beide Autoren offen (102, 393).

3.2.5 Immunstatus des Säuglings mit seborrhoischem Ekzem

Ein Candidintest bei 37 Säuglingen des Patientenkollektives von Seebacher zeigte in 33 Fällen eine Spätreaktion nach 24h.

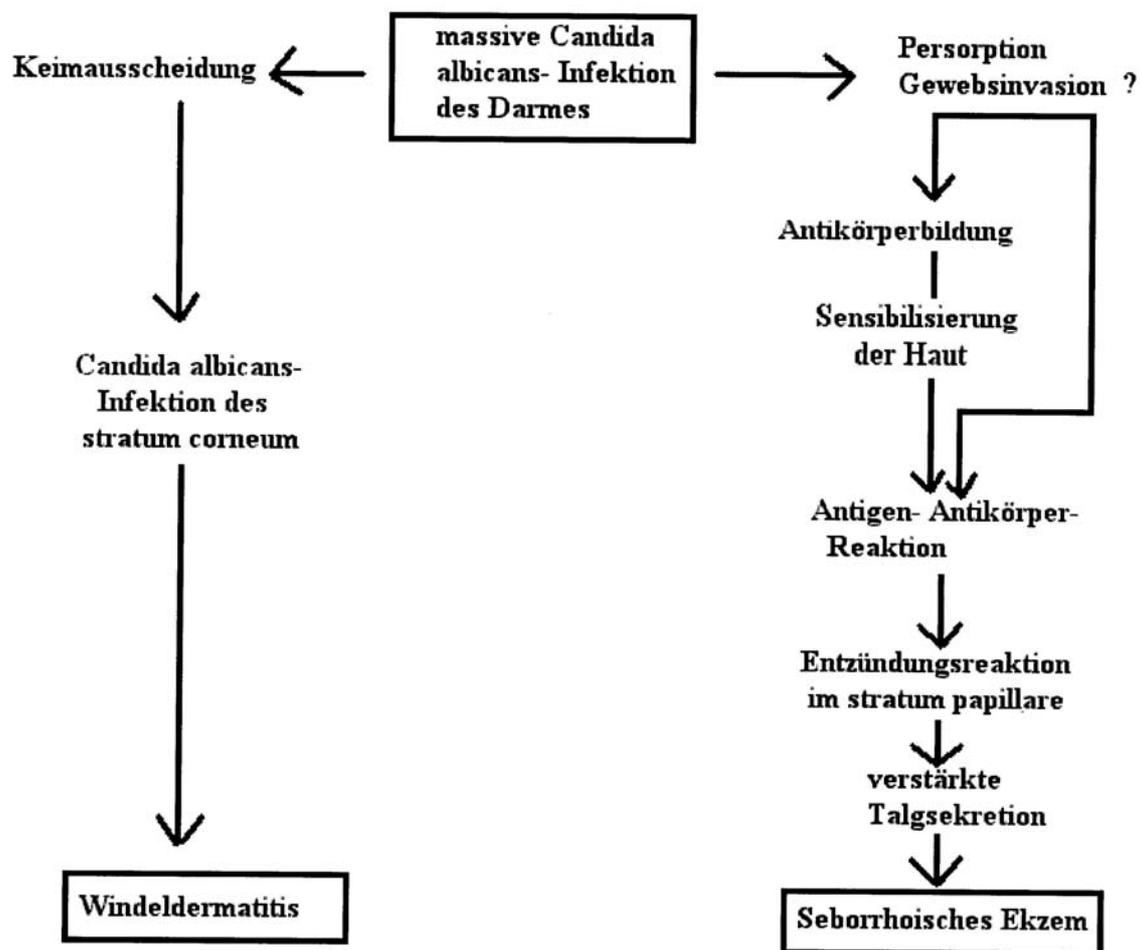
Tabelle Nr. 11 Candidintest bei Säuglingen mit *Dermatitis seborrhoides infantum* und hautgesunden Kontrollen:

	Candidintest		
	n	Positiv	Negativ
<i>Dermatitis seborrhoides infantum</i>	37	33	4
Kontrollen < 1 Jahr	25	10	15
Kontrollen > 1 Jahr	19	14	5

Bei Prüfung der humoralen Antikörper (mittels Zellagglutinationstest) fanden sich bei der Patientengruppe signifikant höhere Antikörpertiter gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Im LTT zeigte sich bei 69% der an seborrhoischem Ekzem erkrankten Säuglinge ein deutlich positives Ergebnis, demgegenüber fielen nur 16% der Tests gesunder Kontrollen positiv aus (364). Auch Braun-Falco und Plewig (1996) untersuchten Säuglinge mit SE aufgrund des häufigen *Candida-albicans*-Nachweises im Stuhl und/oder in Hautläsionen mittels Intrakutantest, dem Nachweis von agglutinierenden Antikörpern im Serum und dem LTT. Sie wiesen ebenfalls eine Sensibilisierung gegen *Candida albicans* bei den erkrankten Säuglingen nach (44). Kreuzreagierende Antikörper zwischen *Candida albicans* und *Malassezia*-Spezies konnten von Doekes et al. (1993) und Zargari et al. (1994) nachgewiesen werden (87,

88). Mayser (1996) sah hierin einen möglicherweise therapeutisch nutzbaren Zusammenhang (249). Eine ablehnende Haltung gegenüber einer allergischen Genese der Hautaffekte bei dem SSE nahm Oranje (1986) ein, der trotz eines kulturellen Candida-Nachweises kein Candida-Antigen gefunden hatte, zudem zeigten sich in der IIF keine signifikanten Immunglobulin- oder Komplementablagerungen (314).

Abbildung Nr. 13 Arbeitshypothese zur Entstehung der Dermatitis seborrhoides infantum:



4.1.6 Klinische Symptomatik des seborrhoischen Säuglingsekzems

Klinisch sind Prädilektionsstellen des SSE die Scheitelregion, die mittleren Gesichtspartien mit Beteiligung der Wangenparie, Augenlider und Nasolabialfalten; Hals- und Brustfalten und die großen intertriginösen Körperfalten mit Lücken im physiologischen Säuremantel der Haut und damit stärkerer Mikrobenbesiedlung: den Achselhöhlen, Ellenbeugen, der Perigenital- und Perianalgegend, den Interkruralfalten, von dort übergehend auf die Innenseiten der Oberschenkel (44, 148, 329). Die frontalen und parietalen Kopfhautregionen sind mit ölig-aussehenden, dicken, oft fissurierten Krusten (*crusta lactea*, milk crust) bedeckt – typischerweise ohne erythematöse Grundlage. Erst im Verlauf der Erkrankung verstärkt sich die Rötung und die schuppigen Bezirke formen klar abgegrenzte Flecken. Es zeigt sich eine Extension über die frontale Haargrenze hinaus. Unterschiedlich stark ausgeprägte Auflagerungen fettiger, verdickter und durch Einrisse gefelderte, gelbliche Schuppen ohne Entzündung treten am Kapillitium und Scheitelbereich auf. Die Symptomatik ist gering, Juckreiz eher selten. Die kleienförmige fettige massive Schuppung mit Sitz in der Mitte des Vorderkopfes teilweise auf die Stirn übergreifend wird auch als „Gneis“ bezeichnet (149, 142), der auf eine vermehrte Talgproduktion und leichte Hyperkeratose zurückgeführt wird (44). Die bei Kleinkindern aus Erythem, Schuppung und zuweilen Bläschen und Krusten bestehenden Kopfhautveränderungen wurden als „cradle cap“ (Wiegenmütze) bezeichnet; sie können sich spontan innerhalb einiger Wochen zurückbilden, intermittierend wiederauftreten oder während der ganzen Kindheit persistieren. Sie sind häufig mit einem ähnlichen Prozess um Augenlider, Nase und Ohren herum kombiniert (143). Eine Irritation wird meist durch forcierte Behandlungsversuche mit Öl oder Fettsalben verursacht. In intertriginösen Regionen (Halsfalten, Axillen, Anogenitokruralfalten) begünstigen Wärme und Feuchtigkeitsstau das Geschehen. Das SE der intertriginösen Hautpartien neigt infolge Scheuerreizen und verstärkter Bakterienbesiedlung zur Ekzematization und damit zum Nässen. Gelegentlich kann eine auf *Candida albicans* hindeutende Colleretteschuppung in den Randzonen der einzelnen Herde beobachtet werden. Nach Schulz (2000) besteht die morphologische Sonderstellung des SSE dadurch, dass ein akutes Stadium mit Bläschen und Papulovesikeln fehlt. Seiner Auffassung nach entspricht das pathologisch-anatomische Substrat dem eines chronisch psoriasiformen Ekzems im Sinne einer Typ- IV-Reaktion.

Einen Übergang zur Psoriasis (Seborrhiasis) hält er für möglich, dieser äußert sich phänotypisch in der eher fettig, gelblich-krustigen Schuppung (sog. Napkin-Psoriasis) (399). Eine Tendenz zur Neurodermitis imponiert eher klinisch trocken, pityriasiform und abschilfernd. Als Komplikation des SSE wird in der Literatur neben der schweren generalisierten Form, der Erythrodermia desquamativa Leinerauch eine Otitis externa (329) beschrieben. Durch Reizung und Sensibilisierung gegen Mikroorganismen besonders bei Sekundärinfektionen kann es zu Impetiginisierung und Pyodermien kommen. Chronische Verläufe sind selten, sie können durch irritative Therapie ausgelöst werden.

Die Lokalisation, der fettige Charakter der Schuppen, der Beginn in den ersten Lebenswochen sowie der fehlende oder nur gering ausgeprägte Juckreiz ergeben bei reinen Formen des seborrhoischen Ekzems beim Säugling wenig differentialdiagnostische Schwierigkeiten (167). Abzugrenzen sind das endogene, atopische Ekzem oder die Neurodermitis disseminata (constitutionalis) (siehe Tabelle Nr. 14), die Psoriasis vulgaris und die periorale Dermatitis.

Tabelle Nr. 12 Differentialdiagnose zwischen seborrhoischem Säuglingsekzem und atopischer Dermatitis:

	Seborrhoisches Ekzem	Atopische Dermatitis
Lokalisation	Windelbereich und Kopf	Windelbereich und Kopf
Morphologie	Scharf abgegrenzte Erytheme, Satellitenpapeln am Stamm, häufig psoriasiform	Unscharf abgegrenzte Herde, erythematöse Papeln, keine Satellitenpapeln, Nässen, Krusten
Beginn	4-12 Wochen	6-16 Wochen
Familienanamnese	Meist negativ	Meist positiv
Stimmung	Zufrieden	Unzufrieden
Nahrungsaufnahme	Normal	Oft schwierig
Schlaf	Normal	Oft schlecht
Juckreiz	Fehlt	Vorhanden
Verlauf	Selbstlimitiert	Chronisch

Nummuläre Streuherde haben oft ein psoriasiformes Aussehen und werden gelegentlich als infantile Psoriasis interpretiert (142). Oberflächliche Staphylo- und Streptodermien bereiten zumeist in der Abgrenzung zum SSE keine Schwierigkeiten, ggf. wird eine

bakteriologische Kultur zu einer Klärung führen (zur Differentialdiagnose siehe bitte Kapitel 4.2). Bezüglich der Prognose des infantilen SE beobachteten Venencie et al. (1988) eine erhöhte Neigung zu atopischen Manifestationen bei Patienten mit SSE in fortgeschrittenem Lebensalter (424). Shoat, Mimouni und Mitarbeiter (1995) untersuchten von 191 Kindern mit SSE 88 nach 10 Jahren erneut. Eines von ihnen hatte eine Psoriasis vulgaris, vier zeigten eine atopische, sieben eine seborrhoische Dermatitis, zugleich wiesen die Angehörigen eine erhöhte Neigung zu Allergien auf (368).

4.1.7 Erythrodermia desquamativa (Leiner)

Diese generalisierte und von Leiner 1907 beschriebene Form der Erkrankung stellt eine schwere Komplikation der Dermatitis seborrhoides infantum dar. Es zeigt sich typischerweise eine rasche Konfluenz der Läsionen mit großflächiger Hautbeteiligung, die zu einer universalen fettig lamellös schuppenden Rötung der Haut (Erythroderma) führt. Gertler (1972) beschrieb die Beobachtung, dass dieser Zustand vornehmlich im 1. Lebensvierteljahr (meist im 2. Monat) bei Brustkindern (84%) auftrat, zudem öfter aufgrund unzureichender Behandlung des SE oder bei Abstillen in den heißen Sommermonaten, in denen bei seborrhoischen Säuglingen mit erhöhter Darmpermeabilität zu rechnen sei. Seebacher (1981) führte die bei der Erythrodermia desquamativa auftretenden Dyspepsien mit nachfolgender Stoffwechselstörung ursächlich auf die von ihm angenommene *Candida-albicans*-Infektion des Darmes zurück (364). Insbesondere nach resorptionsverschlechternden Sommerdiarrhöen zeigt sich auch ein Mangel an Biotin, da die Bakterienflora des mit Muttermilch ernährten Säuglings (im wesentlichen *Lactobacillus bifidus*) eine genügende Biosynthese nicht vorzunehmen vermag. Die Mütter hätten darüber hinaus vielfach während der Schwangerschaft und während des Stillens biotinarmer Nahrung zuzugeworfen. Deswegen wurde die Frage nach einer Abiotinose in der Ätiopathogenese der Leiner'schen Krankheit aufgeworfen. Die kleinen Patienten sind schwer krank, mit Anämie, Fieber, schweren Durchfällen und Erbrechen. Juckreiz und periphere Lymphadenopathie fehlen. Die Prognose ist nicht sehr günstig, es sei denn eine stationäre Intensiv-Behandlung ist möglich. Besonders die häufigen Sekundär-Infektionen verschlechtern in diesem Zustand die Prognose und können zu einer letalen Entwicklung führen.

Bei solchen Fällen wurde eine gestörte Chemotaxis in Form einer gestörten Leukozytenfunktion) nachgewiesen. Diskutiert wird als Ursache die Rolle des C5-Inhibitors (329) als Störfaktor des Komplementsystems.

4.1.8 Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie der seborrhoischen Säuglingsdermatitis sollte sich nach Fritsch grundsätzlich gegen die Entzündung richten. Kombinationen verschiedener Behandlungsverfahren sind wegen einer möglichen Exazerbation nur mit Vorsicht einzusetzen. Neben lokalen therapeutischen Maßnahmen (1) werden Medikamente per os (2) eingesetzt (142).

Ad 1) Äußerliche Maßnahmen

Die Schuppen lassen sich oft gut mit reichlich Olivenöl ablösen. Hartnäckige Schuppen können kurzfristig mit 3%iger Salicylvaseline gelöst werden. Bei der Kopfwäsche sollte auf irritative Substanzen wie einer Seifenwaschung verzichtet werden (413). Eine topische Steroidtherapie der Kopfhautherde ist möglich, jedoch in vielen Fällen nicht erforderlich. Hier sollten nichthalogenierte Glukokortikoide in Cremegrundlagen verwendet werden (368, 44). Als allgemeine Maßnahmen gilt es ein feuchtes Milieu durch okklusive Kopfbedeckung und Kleidung zu vermeiden und die Herde abzutrocknen. Zinkhaltige Präparate haben sich ebenso bewährt wie Panthenol in der Behandlung von Körperherden. Auch Ketoconazol kann im Säuglingsalter mit guten Erfolgen eingesetzt werden (352, 374). Intertriginöse Candidosen werden lokal mit Nystatin therapiert.

Ad 2) Innerliche Anwendung

Sekundärinfektionen sind nach Antibiogramm entsprechend antimikrobiell zu behandeln. Systemische Glukokortikoide mit Prednisolon 1.0 mg/kg KG täglich sind nur selten indiziert. Juckreiz kann symptomatisch durch Antihistaminika gelindert werden. Aufgrund des Ätiologiekonzeptes einer intestinalen Candidose wird auch Nystatin in oraler Applikation von 3mal täglich 250 000 I.E. empfohlen, kombiniert mit einer nystatinhaltigen Salbe zur Lokaltherapie der Herde.

Im Falle der Candidose sollte auch eine enterale Candidose der Mutter durch Stuhluntersuchungen ausgeschlossen werden..

Zusammenfassend stehen im Vordergrund der Therapie des seborrhoischen Säuglingsekzems allgemeine pflegerische Maßnahmen. Bei Bedarf ist die antimykotische Therapie möglich, ebenso die Applikation milder Kortikoidcremes bei schweren Fällen. Eine kritiklose Anwendung von Kortikosteroiden und Antibiotika ist - insbesondere wegen des selbstlimitierenden Charakters der Dermatose im Säuglingsalter- kontraindiziert.

3.3 Histopathologie

3.3.1 Ekzem – Dermatitis

Histologisch entspricht das Ekzem oder die Ekzemreaktion einer Dermoepidermitis. Im Korium kommt es zu einem Ödem sowie dem Austritt von mononukleären Zellen, Lymphozyten und Monozyten gelegentlich auch von polymorphkernigen Neutrophilen und Eosinophilen. Durch überwiegend lymphozytäre Exozytose wandern die Zellen von dort in die Epidermis mit nachfolgender spongiotischer Auflockerung und Auftreten eines interzellulären Ödems bis hin zur spongiotischen Blasenbildung. Die Ekzempläschen entstehen in den tieferen Anteilen des Stratum spinosum, vergrößern sich teilweise und rücken in die höheren Epidermisschichten auf. Sie platzen und zeigen dann das klinische Phänomen des Nässens. Gleichzeitig oder später tritt eine Verbreiterung des Stratum spinosum (Akanthose) der Epidermis auf, wobei sie von einer Parakeratose-Schicht und Krusten bedeckt sein kann (37, 183, 345).

Seit Miescher (1962) ist es unumstritten, dass eine spongiotische – gegebenenfalls auch vesikuläre Hautreaktion – zu jedem Ekzem gehört (265). In den fünfziger Jahren kam es unter dem Einfluß der angloamerikanischen Dermatologie zur Gleichsetzung von Dermatitis und Ekzem, die nach Hornstein (1986) zur Verwirrung und Verwischung geführt hat. (183). Der Begriff Dermatitis steht mehr für die akuten und der Terminus Ekzem mehr für die subakuten und chronischen Zustände dieser Art von Hautentzündung (345). Bei der akuten Dermatitis überwiegen die epidermalen Veränderungen, es entstehen intraepidermale Bläschen und Blasen neben einem massiven intra- und interzellulären Ödem. Gertler (1971) lehnte die Bezeichnung Dermatitis ab, da unter diesem Terminus eine obligate Entzündung der Haut durch äußere Noxen zu verstehen ist, nach deren Wegfall die Entzündung ohne Therapie zurückgeht (148). Auch Jackson (1978) widersprach, da er vom morphologischen Gesichtspunkt her keinen Sinn darin sah, einen so perfekt und gut definierten Begriff wie das Ekzem gegen Dermatitis ersetzen zu wollen (188). Dennoch versuchten Ackerman et al. (1982) durch eine histologische Präzisierung „spongiotic dermatitis“ das Wort Ekzem zu ersetzen und diesen Begriff aus dem Wortschatz der Dermatologie zu verbannen, da das Ekzem nie exakt definiert worden sei (2).

3.3.2 Histopathologie des seborrhoischen Ekzems

Das seborrhoische Ekzem zeichnet sich durch dieselben drei Charakteristika wie alle Ekzeme aus:

- 1.) Die Parakeratose der Oberhaut,
- 2.) eine Epithelwucherung (Akanthose) und
- 3.) eine mehr oder weniger tiefreichende Entzündung des Koriums

Als besonderer Umstand kommt noch eine Vermehrung des Hautfettes – Winkler und Unna (1927) sprachen von einem Hinzutreten der Seborrhoe zum Ekzem - und eine vermehrte Tätigkeit der Knäueldrüsen hinzu (416). Einen Unterschied zum gewöhnlichen Ekzem, das an der Basis der Epidermis beginnt, sahen die Autoren darin, dass das SE wie alle parasitären Erkrankungen an der Oberfläche der Haut beginnt (434).

Die Parakeratose ist beim SE das wichtigste Merkmal, daneben die Akanthose, da sie stärker ausgebildet ist als bei anderen Ekzemformen. Spongiotische Umwandlung und Bläschenbildung treten nur unter günstigen Umständen ein. Je nach dem Stadium des SE lassen sich akute, subakute und chronische mikromorphologische Reaktionsmuster erkennen.

-akutes Stadium-

Charakteristisch für das akute Stadium sind blutgefüllte, gewundene Kapillaren innerhalb ödematisierter Papillen. Epidermale Veränderungen sind kaum zu erkennen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer spongiotischen Auflockerung der Keratinozyten und zum Auftreten von Parakeratosen. Die Parakeratosen in den Follikelostien ist eine mikroskopische Beobachtung, die als „shoulder paraceratotic“ bekannt ist (222). In diesen Bereichen können pyknotische Leukozyten eingelagert sein. Die so entstandenen Schuppenkrusten treten besonders am Rand der Follikelostien auf. Die immunhistologisch nachgewiesenen Lymphozyten sind fast ausschließlich T- Lymphozyten (96). Bei HIV-infizierten Patienten können in der Epidermis dyskeratotische Keratinozyten auftreten. Die Exozytose der Leukozyten, einiger Plasmazellen und der Neutrophilen im oberen dermalen Infiltrat ist erhöht.

-subakutes Stadium-

In der weiteren Entwicklung des seborrhoischen Ekzems bilden sich diese Veränderungen zurück und es tritt eine psoriasiforme Hyperplasie der Epidermis auf, während die spongiotischen Veränderungen mehr und mehr abnehmen. Perifollikuläre Schuppenkrusten sind wesentliche diagnostische Zeichen. Durch Hornmassen wird das Follikelfundibulum erweitert und gleichzeitig verstopft. Weedon (1999) fand in der subakuten Phase hefepilz-ähnliche Organismen im Stratum corneum (431).

-chronisches Stadium-

Im chronischen Stadium fehlen Spongiose und Schuppenkrusten, es kommt zu einer ausgeprägten psoriasiformen Hyperplasie mit parakeratotischen Hornpföpfen, die auf den Follikelostien und am Rande der Adnexostien sitzen (3, 96, 431).

Histologisch lässt sich abschließend feststellen, dass Spongiose und Schuppenkrusten im Verlauf der drei Stadien zurücktreten, psoriasiforme Hyperplasien der Epidermis und parakeratotische Schuppung besonders im chronischen Stadium zunehmen.

3.3.3 Histopathologische Abgrenzung zur Psoriasis vulgaris

In zahlreichen wissenschaftlichen Studien wurden immer wieder zellkinetische, ultrastrukturelle und histologische Veränderungen an der Haut, besonders an der Kopfhaut, bei der Psoriasis vulgaris, der einfachen Kopfschuppung (dandruff – „milde Form des seborrhoischen Ekzems“) und dem seborrhoischen Ekzem verglichen.

Die Diagnose des seborrhoischen Ekzems wird in der Regel klinisch gestellt. Histologische Untersuchungen sind vor allem von differentialdiagnostischer Bedeutung für die Abgrenzung gegenüber der Psoriasis vulgaris. Schon Civatte (1924) sprach von spritzenden Kapillaren bei der Psoriasis vulgaris und glaubte durch die histopathologischen Befunde die Psoriasis vulgaris vom seborrhoischen Ekzem unterscheiden zu können (63). Pinkus et al. (1966) hielten das seborrhoische Ekzem dagegen für eine psoriasiforme Gewebsreaktion (327). Metz et al. (1975). Und Eckert et al. (1988) waren aufgrund ihrer elektronenmikroskopischen

Untersuchungen anderer Meinung als Pinkus, da die ultrastrukturellen Bilder Infiltratzellen in der Basalmembran, interzelluläres Ödem mit Verminderung der Desmosomen und Tonofillamentbündel und eine partielle degenerative Auflösung von Zytoorganellen (z. B. Golgi-Apparat, Mitochondrien) zeigten. Darüber hinaus fand sich beim SE ein unterschiedliches Verteilungsmuster der sauren Phosphatase, welches für eine psoriatische Gewebsreaktion untypisch ist. Wegen der Ähnlichkeit der morphologisch fassbaren Veränderungen stellten die Autoren das seborrhoische Ekzem auf eine Stufe mit dem chronisch mikrobiellen Ekzem. Elektronenmikroskopisch war es nicht möglich das seborrhoische Ekzem gegenüber der allergischen und toxischen Kontaktdermatitis abzugrenzen (96, 261). Ätiopathogenetische Rückschlüsse des SE sind weder histologisch, immunhistologisch noch elektronenmikroskopisch zu ziehen, obwohl vermehrt als ätiopathogenetischer Co-Faktor Pityrosporum ovale mit der PAS-Färbung leicht nachgewiesen werden kann (285). Für die Psoriasis vulgaris und das SE postulierten Braun-Falco et al. (1979) in der histologischen Differentialdiagnose >> harte Kriterien <<, die von Wolff et al. (1994) modifiziert wurden (42, 438).

Tabelle Nr. 13. Histopathologische Kriterien der Differentialdiagnose von Psoriasis und seborrhoischem Ekzem der Kopfhaut:

Kriterien	Psoriasis	Seborrhoisches Ekzem
Parakeratose	++/+++	+
Munro-Mikroabszesse	100%	0
Intrakorneale PAS-reaktive Serumeinschlüsse	50%	0
Akanthose	+++	+ / +++
Spongiose	50%	90%
Spongiotische Bläschen	15%	50%
Erweitert und elongierte Kapillaren im Stratum papillare	100%	20%
Zelluläres Infiltrat	+ / +++	+ / +++
Lymphozyten	+++	+++
Histiozyten	+++	++
Eosinophile	30%	0%
Plasmazellen	0	0
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	+	0
Mastzellen	+++	+ / +++

Tabelle Nr. 14. Histologische Differentialdiagnose zwischen Psoriasis und seborrhoischem Ekzem (Wolff 1994) modifiziert nach Braun-Falco (1979) und Ackerman (1988):

Psoriasis	Seborrhoisches Ekzem
Ausgeprägte Hyper-, Parakeratose	Dünne parakeratotische Hornschicht
Kein Follikelbezug	Follikelbezug, Pfropfbildung
PAS-positive Serumeinschlüsse	Pityrosporum ovale
Regelmäßige Akanthose	Unregelmäßige Akanthose
Schlanke, kolbenförmige Retezapfen	Plumpe Retezapfen
Hochreichende Papillen	Suprapapilläre Schicht breit
Ausgezogene Kapillaren	Erweiterte Venolen
Spongiforme Pusteln	Spongiose
Neutrophile	Lymphozyten, (Neutrophile)

Übereinstimmende Kennzeichen beider Krankheitsbilder sind die Akanthose, die Spongiose, die spongiotischen Bläschen und die beim SE geringer ausgeprägten parakeratotischen Bezirke. Elongierte und erweiterte Kapillaren treten dagegen beim SE nur selten auf. Nach intrakornealen PAS-reaktiven Serumeinschlüssen waren Munro'sche-Mikroabszesse für Braun-Falco et al. (1979) ein „hartes Kriterium“ charakteristisch nur für die Psoriasis vulgaris (42). Munro'sche Mikroabszesse wurden jedoch bisweilen bei dem seborrhoischen Ekzem gesehen, was zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Psoriasis vulgaris führen kann (154, 163). Die Abgrenzung beider Dermatosen wird durch die Anwesenheit der Spongiose, besonders in den Grenzbereichen der Läsionen beim SE, erleichtert. Überraschend waren die Untersuchungsergebnisse von Braun-Falco insofern, als sich das histologische Substrat bei beiden Erkrankungen keineswegs so charakteristisch wie erwartet darstellte. Im Einzelfall konnte die Psoriasis vulgaris histologisch nur sehr schwer von dem SE unterschieden werden, besonders bei fehlender klinischer Diagnose. Feingewebliche frische Psoriasisherde haben ekzematoide und ältere seborrhoische Ekzeme psoriasiforme Symptome. Auch die Möglichkeit der Transformation des seborrhoischen Ekzem bei einem Menschen mit genetischer Prägung zu psoriatischen Hautreaktionen im Sinne des Köbner-Phänomens in eine Psoriasis vulgaris wurde besprochen (40). Die Grundsätzliche Eigenständigkeit des seborrhoischen Ekzems wurde damit von den Autoren aber nicht in Frage gestellt.

Schon Unna (1887) sprach von der trockenen Beschaffenheit in den Randbereichen der Läsionen des SE, die leicht in eine Psoriasis vulgaris transformieren (416).

3.3.4 Pityriasis simplex capillitii

Die einfache Kopfschuppung („dandruff“, Pityriasis simplex capillitii) ist als eine ausgedehnte, chronische, nicht entzündliche Abschuppung der Kopfhaut definiert (1, 41). Dadurch wird die Abgrenzung gegenüber der Psoriasis vulgaris und dem seborrhoischen Ekzem erleichtert. Neben der Peratinozytenproliferation erzeugen die parakeratotischen Herde auf jeder Kopfhaut Schuppen (209). Bei Probanden ohne sichtbare Schuppung sind sie sehr viel spärlicher. Die parakeratotische Schuppe ist Zeichen einer vorausgegangenen lokalen unspezifischen Entzündung, die zwei bis drei Papillen betrifft. Ein Zellinfiltrat von segmentkernigen Zellen und Monozyten tritt aus den Kapillaren in die Papillenspalten. Es entsteht ein interstitielles Ödem mit Spongiose. Das Stratum granulosum wird durch parakeratotische Zellen ersetzt. Verschwindet die Entzündung wird eine normale Hautschicht gebildet, der parakeratotische Zellverbund legt sich wie eine Kappe auf die Hornschicht. Die gesteigerte Kopfschuppung ist nach Kligman (1991) Ausdruck zweier in der Haut ablaufender Reaktionen. Erstens kommt es zu einer gesteigerten Produktion von Keratinozyten, zweitens zu einer parakeratotischen Zellvermehrung als Folge einer fokal unspezifischen Entzündung (209). Andere Autoren wie zum Beispiel Shuster (1984), Nolting (1989), sowie Bergbrant und Faergemann (1990) sehen in der Pityriasis simplex capitis eine milde Ausprägung des seborrhoischen Ekzems, da allein die Verdickung des Stratum corneum kein ausreichender Hinweis für die Eigenständigkeit der Pityriasis simplex capillitii ist (22, 289, 370).

3.3.5 Seborrhoisches Ekzem – Atopische Dermatitis

Dem seborrhoischen Ekzem fehlen gegenüber der atopischen Dermatitis die ausgeprägte Akanthose und Hyperkeratose (148).

4.1 Korrelierende Erkrankungen

Seit beinahe hundert Jahren werden die Zusammenhänge der Dermatose mit anderen Erkrankungen untersucht. Das seborrhoische Ekzem kann assoziiert sein mit einer HIV-Infektion, Morbus Parkinson, dem Zustand nach zerebrovaskulärem Insult, zentralnervösen Traumen, Epilepsie, Schizophrenie, geistiger Retardierung, genetischen Immundefekten, schweren internistischen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, besonders bei adipösen Personen, der einheimischen Sprue, Malabsorption und Alkoholismus; ebenso können nach Arsenbehandlung und Rheumatherapie (Goldpräparate) dem seborrhoischen Ekzem ähnliche Läsionen auftreten (90). Die Hypothese eines Hyperinsulinismus wurde von Dowlati (1998) als unzutreffend abgelehnt (92). Das erhöhte Auftreten des SE bei Patienten mit disseminierten malignen Erkrankungen war nicht korreliert mit einer erhöhten Besiedlung von Pityrosporum-Hefen (65), ein möglicher Zusammenhang bleibt unklar.

4.1.1 Seborrhoisches Ekzem bei HIV-Infektion und AIDS

Das seborrhoische Ekzem bei HIV-infizierten Patienten wurde erstmals von Eisenstaat und Wormser im Jahre 1984 beschrieben (99). Haut- und Schleimhauterkrankungen spielen im Verlauf der HIV-Infektion eine wichtige Rolle. Neben den bereits bekannten Hauterscheinungen wie dem Kaposi-Syndrom, orointestinalen Candidosen, einer progressiven Herpes simplex Virusinfektion und anderen Läsionen machten die Autoren auf eine gesteigerte Inzidenz und auch auf den Schweregrad des SE bei HIV-Infizierten aufmerksam. Während die Prävalenzrate des SE bei der Normalbevölkerung 1-5% beträgt, zeigte sich die Erkrankung demgegenüber bei 46% der Patienten mit AIDS.

Neben der Lokalisation am Capillitium, Gesicht, den Achselhöhlen, Brustkorb, Leiste und Genitalien fiel den Autoren besonders ein stark schuppiges Erythem im Augenbrauenbereich sowie paranasal und infraorbital, unter dem Bild einer Schmetterlingsmaske, auf. Sie vermuteten, dass das klinisch schwere Erscheinungsbild des SE Teil des Spektrums der bei AIDS beobachteten kutanen Manifestationen ist.

Es bestätigte sich rasch, dass das SE bei HIV-Infizierten – in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung – wesentlich häufiger auftritt als in der Allgemeinbevölkerung (137, 156, 162, 216, 233, 242, 246, 247). Wishner et al. (1987) beschrieben eine bis zu zehnmal höhere Erkrankungsinzidenz des SE bei AIDS-Patienten (435). Manche Autoren sprechen sogar von dem ersten klinisch wahrnehmbaren Ausdruck dieser Virusinfektion (138, 212, 280, 366, 379). Gerade bei jungen Menschen mit zentrofazialen SE ist an eine HIV-Infektion zu denken.

Braun-Falco (1988) fiel das SE mit 43.1% im Hinblick auf die Häufigkeit verschiedener Haut- und Schleimhauterkrankungen in diesem Patientenkollektiv nach der Candidose (54.3%) als zweithäufigste Manifestation auf (43). Djawari (1989) empfahl den HIV-Test als obligat bei besonders schwerem Verlauf dieser Erkrankung mit extrafazialer Lokalisation (85). Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz des SE bei HIV-Infektion wird in der Literatur über die Häufigkeit der Hauterscheinungen innerhalb der verschiedenen Stadien der Virus-Infektion berichtet:

Tabelle Nr. 15: Häufigkeit des seborrhoischen Ekzems bei HIV-Infizierten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Autor	Jahr	SLS		LAS/ARC	AIDS
Eisenstaat, Wormser	1984				11/27 5/13
Farthing et al.	1985		8/40		
Mathes, Douglass	1985			5/12	15/18
Valle et al.	1985	0/7		4/8	½
Muhlmann et al.	1986	4/46		4/15	1/9
Matis et al.	1987		8/32		13/38
Total	1988	4/53 (7.5%)	37/160 (20.6%)	13/36 (37.1)	46/107 (43.0%)

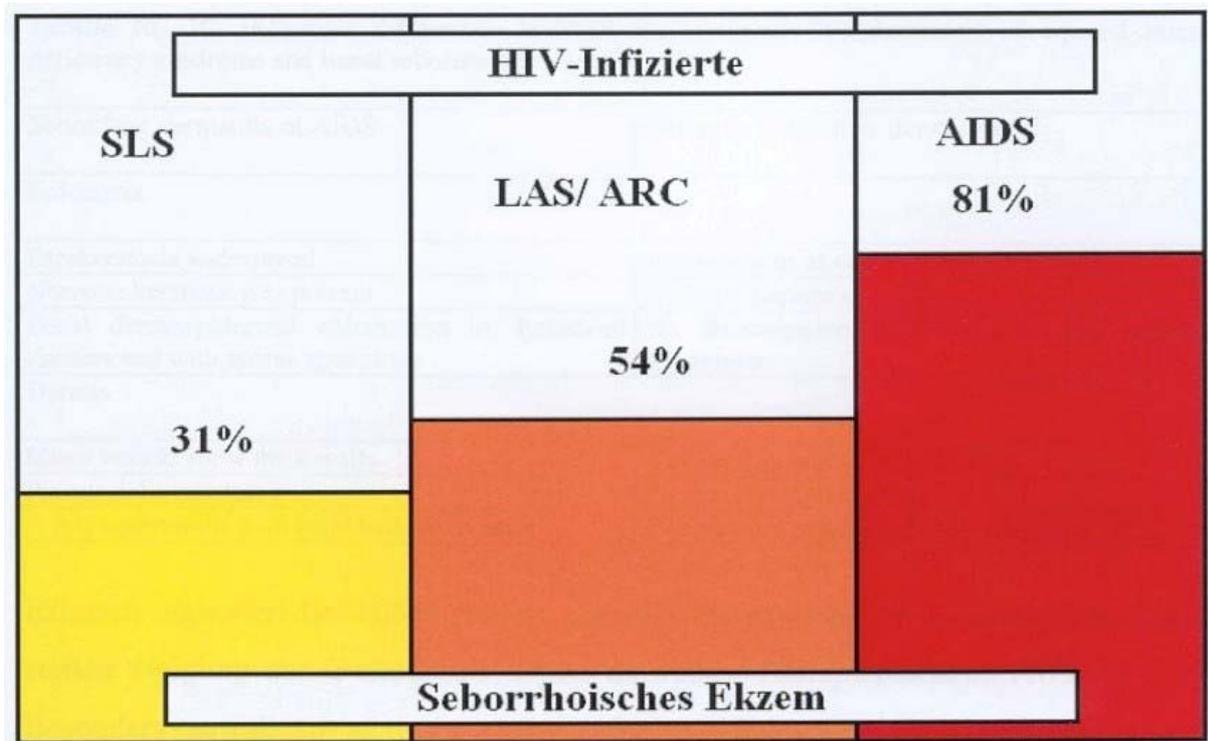
SLS: seropositives Latenzstadium

LAS/ARC: Stadium des Lymphadenopathie-Syndroms bzw. des AIDS-related complex

AIDS: manifestes akquiriertes Immundefizienz-Syndrom

Anhand des Münchener Krankengutes bestätigte Korting (1988) die ansteigende Tendenz der Dermatose mit zunehmender Immunschwäche:

Abbildung Nr. 14: Relative Häufigkeit des SE bei HIV-Infizierten unterschiedlicher Krankheitsstadien im Münchener Krankengut (n=285) modifiziert nach Braun-Falco 1988:



Im seropositiven Latenzstadium (SLS) sind erst 31% der Infizierten befallen, im Stadium des Lymphadenopathiesyndroms (LAS) bzw. des AIDS-related-Komplex (ARC) sind es schon 54% und bei manifester AIDS-Erkrankung zeigten 81% der Patienten ein ausgeprägtes seborrhoisches Ekzem (212). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Berger (1988). Mathes (1985) beobachtete eine Prävalenz des SE von 83% bei Patienten mit AIDS (30, 246). Charakteristisch war die Verschlimmerung des SE mit Progression der HIV-Infektion (103). Besonders in der amerikanischen Literatur wurde eine enge Assoziation zwischen Schwere der Manifestation und Schwere der Grunderkrankung vermutet. Die Ausprägungen der Hautläsionen waren gleichzeitig Prognoseindikator der Immunschwäche. Diese enge Assoziation zwischen der Schwere der Manifestation des SE und Schwere der Grunderkrankung wurde von Senaldi (1987) und Korting (1988) abgelehnt (366, 212).

Nach Ansicht von Soeprono et al. (1986) und Winkler und Mitarbeitern (1992) ist das so genannte SE bei HIV-positiven Patienten als eigene Entität von dem SE ohne HIV-Infektion abzugrenzen. Die Autoren begründeten ihre Auffassung mit der charakteristischen Histopathologie des SE bei HIV-Infektion (379, 433).

Tabelle Nr. 16. Histologic differences between the seborrheic-like dermatitis of acquired immuno-deficiency syndrome and banal seborrheic dermatitis:

Seborrheic dermatitis of AIDS	Ordinary Seborrheic dermatitis
Epidermis	
Parakeratosis widespread	Parakeratosis at edges of follicular ostia
Necrotic keratinocytes present	Necrotic keratinocytes rare
Focal dermoepidermal obliteration by lymphoid clusters and with sparse spongiosis	No dermoepidermal obliterations and prominent spongiosis
Dermis	
Many vessels show thick walls	Vessels thin walled
Plasma cells increased	Plasma cells rarely seen
A few neutrophils with focal leukocytoclasia	Plasma cells rarely seen. No leukocytoclasia

Klinisch dominierte bei HIV-Infektion das akut auftretende SE mit schwerem Verlauf, starker Neigung zur Generalisation und teilweiser Therapieresistenz (103, 132, 174). Besonders auffallend sind die dicken, fettigen Schuppen am Capillitium und die ausgedehnten hyperkeratotisch-erythematösen Plaques im Gesicht, an den Ohren, im Brust- und oft auch Genitalbereich. Nach Mathes (1985) definierte Valle (1987) die unterschiedlichen Schweregrade des seborrhoischen Ekzems folgendermaßen (246, 422):

Tabelle Nr. 17. Definition unterschiedlicher Schweregrade des seborrhoischen Ekzems bei HIV-Infizierten:

1. Schwer: Hellrötliche schuppige Papeln und Plaques auf >50% der Gesichtshälfte mit ausgeprägter Stamm-/Perigenitalbeteiligung
2. Mittelschwer: <50% des Gesichtes betroffen; kaum Ausdehnung über den Kopf hinaus
3. Leicht: Leicht rötliche Schuppung der Nasolabialfalten; Beschränkung auf den Kopf

Eine Erklärung für das von Jung (1988) beobachtete präfinale „Ausbrennen“ der Erkrankung sah Schöfer (1988) in der zu diesem Zeitpunkt intensiv-stationären massiven Behandlung mit Antibiotika und Antimykotika (195, 390).

In einer ätiopathogenetischen Studie bei HIV-infizierten Patienten wies die Arbeitsgruppe um Faergemann (1986) *Pityrosporum ovale* nicht häufiger als bei Nicht-HIV-Infizierten nach. Ebenso wenig zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Besiedlungsdichte mit *P. ovale* und dem Grad der Immundefizienz (121). Wikler et al. (1992), Schechtmann und Mitarbeiter (1995) bestätigten die Ergebnisse, da sie in entzündlichen Hautläsionen HIV-positiver Patienten keine signifikant erhöhte Anzahl der Hefen nachweisen konnten (387, 433). Trotzdem wurde in anderen Studien eine hohe Anzahl von *P.o.* bei HIV-positiven Patienten mit SE gefunden und ein eindeutiger Therapieerfolg mit Ketoconazol erzielt (375).

Die ausgedehnte, mit dem Grad der Immunsuppression zunehmende, orointestinale Candidose wurde von Menzel und Holzmann (1988), Korting (1988) und Buslau (1989) in Assoziation mit dem SE als ätiopathogenetischer Faktor gewertet (55, 212, 260). Neben einer kontroversen Diskussion über einen Effekt der mikrobiellen Genese des SE bei HIV-Infizierten durch *Pityrosporum ovale* und einer möglichen Triggerung durch *Candida albicans*, wurden auch immunologische Mechanismen, insbesondere eine verminderte Funktion der T-Zellen (24, 132, 137, 192, 373, 388, 433) bei dieser Immunschwäche mit der Entstehung der Dermatose in Verbindung gebracht.

4.1.2 Seborrhoisches Ekzem bei Morbus Parkinson

Idiopathischer bzw. postencephalitischer Morbus Parkinson ist verbunden mit einem erhöhten Vorkommen des seborrhoischen Ekzems (32, 331). Im Zusammenhang mit dem bei Parkinsonismus gestörten dopaminergen System wurde die Rolle Hypothalamus-kontrollierter sebotrophischer Hormone und beta-Melanozyten stimulierender Hormone als Sebum-Regulatoren diskutiert. Im Jahre 1962 wiesen Pochi und Mitarbeiter einen sichtbaren Anstieg der Sebumexkretionsrate (Salbengesicht) bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Störungen nach und vermuteten eine Verbindung zu einer neuroendokrinen Stimulation der Talgproduktion (330).

Die 17-Ketosteroid-Ausscheidung bei Parkinson-Patienten war jedoch nicht erhöht, eine gesteigerte Androgenproduktion schien als Ursache der erhöhten Talgdrüsenaktivität unwahrscheinlich. Beweise für eine neuronale Kontrolle der Talgdrüsenaktivität konnten nicht erbracht werden (410). Über Morbus Parkinson mit auffälliger Neigung zum SE wurde nach neuroleptisch wirksamen Medikamenten (Chlorpromazin, Hydrochlorid und Haloperidol) von Binder berichtet. Neben der Morbiditätserhöhung bei Parkinsonismus fielen insbesondere schwere Ausprägungen des SE bei dieser Grunderkrankung auf (32, 33). Burton und Shuster et al. (1971) fanden eine um durchschnittlich 30% verminderte Talgproduktion bei Parkinson-Patienten (50). Eine Besserung der Hautläsionen konnte durch die Behandlung mit L-Dopa erzielt und als Folge des verminderten Fettgehaltes der Haut gedeutet werden (52, 150, 210). Die Befunde korrelierten mit den Angaben der Patienten (143).

4.1.3 Neurologische Störungen

Braun-Falco (1996) berichtet von Beobachtungen, wonach Hauterscheinungen im Sinne eines SE entweder nur im Bereich einer Trigeminesschädigung, bei Poliomyelitis oder Syringomyelie beobachtet werden konnten (44). Ein gehäuftes Auftreten zeigte sich bei Hirnnervenschädigung (31) und Störungen im Bereich des Hirnstammes (330). Eine verminderte Bewegung der Gesichtsmuskulatur durch Paralyse eines Gesichtsnerven (z. B. bei Fazialisparese) geht mit einem durch Immobilität erhöhten Residualgehalt an Sebum einher, welcher das Wachstum des pathogenetisch wirksamen *Pityrosporum ovale* begünstigen kann (68, 147, 281). Die Rolle des Nervensystems einschließlich der Erkrankungen werden kontrovers diskutiert.

Ein Pooling des Sebums bei Patienten mit neurologischen Störungen machen Burton (1971) und Cowley (1990) für das Auftreten des SE verantwortlich. Eine erfolgreiche Behandlung der Dermatose mit den die Sebumproduktion reduzierenden Isoretinoiden bestärkte die ätiologische Rolle des Talges als förderndem Faktor für das Wachstum von Mikroorganismen (50, 68). Dies ist möglicherweise die Erklärung für die auffallende Neigung von Patienten mit verschiedenen neurologischen Störungen an einem SE zu erkranken.

4.1.4 Dermatomyositis

Ein Befall der Kopfhaut mit seborrhoischem Ekzem zeigte sich bei Patienten mit Dermatomyositis, so dass in 5/14 Fällen vor einer Beteiligung der Muskulatur und histologischer Untersuchung die Ekzemdiagnose gestellt wurde. Katayama et al. (1999) sprachen von einem frühzeitigen Diagnosemarker der Dermatomyositis in Form einer SE-ähnlichen Hautbeteiligung (199).

4.2 Differentialdiagnose

4.2.1 Psoriasis vulgaris

Das klinische Bild des SE von einer Psoriasis vulgaris besonders am behaarten Kopf klinisch zu trennen, fällt häufig auch dem erfahrenen Diagnostiker schwer. Anamnestische Angaben über das Vorkommen der Psoriasis in der Familie und vom Patienten selbst können hier hilfreich sein. Winkler und Unna (1927) sahen den Unterschied zwischen beiden Erkrankungsbildern darin, dass bei der Psoriasis sich keine Krusten in den Randerhebungen zeigten und dass die flachen anulären Formen der Psoriasis niemals gelb, sondern braun oder normal gefärbt waren (434). Ein weiteres diagnostisches Merkmal für die Psoriasis ist die siebartige Basisblutung. Darüber hinaus stellt die Art der Schuppung, die in der Regel dicker, glatt, glänzender und auf einer stärker erythematösen Unterlage liegt, ein klinisches Kriterium dar (143). Das SE am behaarten Kopf ist fast ausschließlich auf den behaarten Anteil begrenzt, juckt und zeigt eine feine dünne Schuppung; die übrigen krankhaften Veränderungen sind diffus. Die Psoriasis des behaarten Kopfes überschreitet häufiger die Stirn-Haar-Grenze, juckt im Allgemeinen nur mäßig und zeigt eine massiv dicke Schuppung. Die Schuppung ist trocken. Die Psoriasis der Kopfhaut beginnt, außer wenn in seltenen Fällen schon im Kindesalter eine generalisierte Psoriasis auftritt, gewöhnlich erst im frühen Erwachsenenalter. Sie kann oft recht hartnäckig sein und unbehandelt das ganze Leben persistieren. Typisch für das SE dagegen ist das Auftreten im Säuglingsalter und die Spontanremission im Alter von spätestens 8-12 Monaten. Das SE kann auch in der Kindheit vorkommen, tritt aber in der Regel erst ab der Pubertät auf und bleibt dann oft das ganze Leben bestehen. Finden sich typische Psoriasisläsionen am gesamten Integument, können sie bei der Diagnosestellung hilfreich sein z. B. Effloreszenzen an den Prädilektionsstellen der Psoriasis vulgaris und die typischen Nagelveränderungen (cave: Nagelmykose). Darüber hinaus stellt sich die Psoriasis capitis umschrieben, scharf begrenzt und asymmetrisch dar. Das SE ist diffus lokalisiert und symmetrisch. Im Gesicht ist der zentrofaziale Bereich bei der Psoriasis vulgaris frei von Läsionen, bei derm SE ist dieses Areal befallen. Unna und Winkler (1927) konnten bei spontan abheilenden anulären Formen ein SE nicht diagnostizieren. Sie sprachen von einem trockenem Ekzem, welches der Psoriasis klinisch wie histologisch sehr nahe kam. Zitat:

„Es war nicht möglich eine Grenze zu ziehen.“ (434). Mit der Frage des gleichzeitigen Auftretens bei ein und demselben Patienten beschäftigte sich auch Gross (1963). Gleich Unna und Winkler war auch für ihn die Diagnostik kompliziert wegen der Ähnlichkeit des psoriasiformen Typs des SE und der seborrhoischen Form der Psoriasis. Er sprach wie viele Histologen auch von einer psoriasiformen Dermatitis (163). Das Auftreten der Psoriasis in seborrhoischen Arealen als Ausdruck des Köbner-Phänomens (isomorpher Reizeffekt, der nur im eruptiven Stadium der Psoriasis mit Läsionen antwortet) entwickelt sich auf dem Kopf, an der Brust, am Rücken und auch in den Flexuren. Das SE des jungen Menschen kann in eine feste Psoriasis des Älteren übergehen. Gertler (1971) nannte dies „Psoriasisation“ (148). Auch andere Autoren schlossen sich der Auffassung an, dass ein SE bei Menschen mit einer genetischen Prägung zu psoriatischen Hautreaktionen im Sinne eines Köbner-Phänomens in eine Psoriasis vulgaris transformieren kann (44, 89).

Die Bezeichnung Sebopsoriasis stellt für alle Grenzdermatosen, die zwischen SE und Psoriasis sowohl klinisch als auch histologisch bestehen, einen für die Klinik brauchbaren Begriff dar. Nach Plewig (1987) und anderen Autoren sollte die Diagnose Sebopsoriasis, die bei überlappenden Mischbildern verwendet wird, nur mit Vorsicht benutzt werden, besonders wenn nur die Kopfhaut betroffen ist, weil klinisch und auch histologisch die Psoriasis hier fast nicht von einem SE zu unterscheiden ist (42, 329, 307). Bei intertriginösem SE sind vor allem die Psoriasis vulgaris, aber auch die intertriginöse Candidosis zu beachten. Das SE bietet besondere Schwierigkeiten in der Abgrenzung zur Psoriasis vulgaris bei Lokalisationen am Anus und der Glans penis, da hier wie in den Interkruralfalten die typisch silbergraue Schuppung der Psoriasis vulgaris fehlt. Das SE tritt perianal, die Psoriasis vulgaris in der Rima ani auf (149). Elsner (1993) deutete nässende Läsionen des SE in den intertriginösen Arealen mit ihrer scharfen, bizarren, eventuell schuppenden Begrenzung als das Bild einer Psoriasis inversa (103).

4.2.2 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem ist ein weiteres Krankheitsbild, das differentialdiagnostisch von dem SE abzugrenzen ist. Auch als endogenes Ekzem oder Neurodermitis constitutionalis bekannt, stellt es eine chronisch rezidivierende, entzündliche Haut-erkrankung dar, welche erblich ist und oft zusammen mit anderen Erkrankungen der Atopie vom Soforttyp – wie allergische Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma bronchiale allergicum – vorkommt. Üblicherweise um den dritten Lebensmonat (meist nach dem ersten Trimenon) treten an den seitlichen Wangenpartien und auf dem behaarten Kopf umschriebene Rötungen und papulovesikulöse Läsionen auf, die im allgemeinen starken Juckreiz verursachen und durch Kratzen zu entzündlich nässenden und krustöden Effloreszenzen führen, die später auf die Schläfen und die retroaurikuläre Gegend (eingerissenen Ohrläppchen) übergreifen. Dabei bleibt das Kinn-Mund-Dreieck charakteristischerweise ausgespart, das bei dem SE betroffen ist. In den intertriginösen Bereichen fällt oft eine eindeutige Diagnose im Sinne des SE schwer. Hier können anamnestische Hinweise und eventuelle Hautteste vom Soforttyp (Prick-Test, RIST und RAST) hilfreich sein. Die Disposition zum SE, die in den ersten Lebenswochen groß ist, nimmt nach dem zweiten Lebensmonat ab und tritt in der Regel erst wieder mit der Pubertät auf. Demgegenüber ist das atopische Ekzem die Erkrankung des Kleinkindes oder des Kindes bis zur Pubertät. Die ausgeprägte Schuppung des behaarten Kopfes ist nach Lindmaier (1987) als Stigma geringer Spezifität, aber hoher Sensitivität – oft als Zeichen einer atopischen Konstitution – anzusehen. Der Grund für diese Aussage waren die erhöhten Werte des Gesamt-IgE von mehr als 120 IU/ml bei Patienten mit Kopfschuppung. Mit Hilfe dieser Diagnostik glaubte er an eine Korrektur der Diagnose des vermeintlichen SE zugunsten der atopischen Dermatitis (226). Yates et al. (1983) fanden vergleichbare Ergebnisse mit Hilfe von RAS(T)-Testungen (Gesamt-IgE und spezifischer IgE-Wert) und glaubten so an eine diagnostische Hilfe zur Unterscheidung zwischen atopischer Dermatitis und infantilem seborrhoischen Ekzem (442).

4.2.3 Epidermomykosen

Epidermomykosen beginnen mit Juckreiz, scharf begrenzten, kreisrunden, entzündlich-rötlichen Herden, die sich ausbreiten und konfluieren können. Auffällig ist die Randbetonung sowie die Abheilungstendenz im Zentrum bei peripherer Ausbreitung.

Bevorzugter Sitz sind die intertriginösen Areale wie Inguinal-, Axillar-, Submammär- und Analbereich sowie Hautfalten bei Adipositas. Die Tinea faciei und corporis tritt besonders bei

Kindern auf, die von Haustieren infiziert werden. Auf dem behaarten Kopf kommt neben der entzündlichen Rötung und Schuppung der Haarausfall hinzu. Die Haare lassen sich in den betroffenen Arealen schmerzfrei ausziehen. Nach Marghescu (1992) gibt es praktisch keine andere Dermatoze der Kopfhaut, die gleichzeitig diese drei Merkmale aufweist (241). Der Pilznachweis durch mykologische Untersuchungen von Schuppen und Haaren aus dem Randbereich der Läsionen im Nativpräparat und auch in der Kultur spielt die entscheidende Rolle in der Differentialdiagnose zum SE.

4.2.4 Erythrasma

Die Lokalisation – ähnlich wie bei den Epidermomykosen – werden auch vom Erythrasma bevorzugt und sind Sitz dieser infektiösen Erkrankung.

Das Erythrasma, eine bakteriell (*Corynebacterium minutissimum*) bedingte Hautveränderung älterer Menschen, ist meist ein Zufallsbefund bei der Ganzkörperuntersuchung. Es verläuft chronisch und exacerbieren häufig im Sommer (Schwitzen).

4.2.5 Kontaktekzem und Kontaktdermatitis

Bei der akuten Kontaktdermatitis und dem chronischen Kontaktekzem sind die Epikutantestungen zur Diagnosestellung wertvoll (*cessat causa, cessat effectus*). Während die Akute Kontaktdermatitis in Stadien verläuft und das Stadium crustosum besonders im Gesicht und auf dem behaarten Kopf differentialdiagnostisch schwierig gegenüber dem SE abzugrenzen ist, findet man bei dem chronischen Kontaktekzem eine synchrone Polymorphie, es kommen gleichzeitig Bläschen, Erosionen, Schuppung und entzündliche Hornverdickung vor. Beim allergischen Ekzem der Kopfhaut sollte stets an eine Psoriasis vulgaris bzw. an ein SE gedacht werden. Als Auslöser kontaktallergischer Erkrankungsbilder kommen in erster Linie Kosmetika, Shampoos, Haarfärbemittel, Ohrentropfen sowie Additiva als Konservierungsstoffe (8) in Frage. Beide Formen zeigen Streuherde, teils hämatogen und können die Abgrenzung zum disseminierten SE erschweren.

4.2.6 Lichtdermatosen

Nach Steigleder (1993) müssen auch die Lichtdermatosen differentialdiagnostisch von dem SE abgegrenzt werden (401). Hier sind vor allem photoallergische Reaktionen zu nennen, die dann auftreten, wenn eine spezifische Kontaktallergie erworben wurde. Bei der allergischen Lichtkontaktdermatitis wie bei den persistierenden Lichtdermatosen (chronisches Ekzem) bleibt üblicherweise die nicht lichtexponierte Haut erscheinungsfrei. Der Juckreiz ist sehr stark. Die Reproduktion der Dermatose ist durch Epikutantestung und anschließender Lichtprovokation möglich.

4.2.7 Nummuläres oder mikrobielles Ekzem

Das nummuläre oder mikrobielle Ekzem ist charakterisiert durch in der Regel dissimierte Herde, meist münzenförmig, scharf begrenzt mit Nässen und Krustenbildung. Befallen sind die Unterschenkel, aber auch der Stamm, hier besonders die oberen Rückenpartien. Richter (1968) war der Auffassung, dass das mikrobielle Ekzem teils dem SE bei Seborrhoe und teils dem vulgären Ekzem zugeordnet werden müsse (343).

4.2.8 Periorale Dermatitis

Die periorale Dermatitis stellt eine chronisch verlaufende, zu Rezidiven neigende Entzündung der Haut unklarer Genese dar. Auf diffus geröteter Haut finden sich spitzkegelige Papulovesikel und Papulopusteln perioral angeordnet. Als ätiopathogenetisch verantwortlich werden Intoleranzreaktionen (Kosmetika, Zahnpasta, Mundwasser), längerer Gebrauch von topisch wirksamen Glukokortikoiden, Hormone und Lichtprovokation angenommen.

4.2.9 Pityriasis versicolor

Die Pityriasis versicolor gilt ähnlich der Pityriasis rosea als eine Hauterkrankung des Rumpfes und muss so gegen das seborrhoische Ekzematid des SE abgegrenzt werden, das durch eine pityriasiforme, gelblich-fettige Hautschuppung charakterisiert ist (14).

Die Pityriasis versicolor bevorzugt wie das SE die talgdrüsenreichen Partien an Brust- und Rückenmitte. Die Herde zeigen eine meist kleieförmige, feine Schuppung. Unter Sonneneinstrahlung kommt es zu Pseudoleukodermen (Pityriasis versicolor Typ alba),

die – wenn sie gleichzeitig mit den schmutzig-gelben und bräunlichen Flecken auftreten- für die Diagnosestellung hilfreich sind. Typisch ist das Hobelspan-Phänomen der Pityriasis versicolor Effloreszenzen. Faergemann et al. (1979, 1982) konnten eine Assoziation zwischen Pityriasis versicolor und SE nachweisen. Die Pityriasis versicolor kam dreimal häufiger als erwartet bei Patienten mit SE vor (109, 113).

4.2.10 Pityrosporum-Follikulitis

Die Pityrosporum-Follikulitis tritt ebenfalls an Brust und Rücken bei Patienten mit starker Seborrhoe auf (31, 123, 139). Sie ist gekennzeichnet durch follikelgebundene, entzündliche Papeln. In Regression lassen sich diese in Form von Krusten leicht ablösen. Das klinische Bild erinnert eher an ein akneiformes Exanthem.

4.2.11 Pityriasis simplex capillitii

Braun-Falco (1978), Kligman et al. (1983, 1991), Priestley (1976) sowie Frost (1991) sahen in der einfachen Kopfschuppung (Dandruff) und dem SE zwei separate Erkrankungen. Trotz vieler Ähnlichkeiten trennen sie die einfache Kopfschuppung von dem SE dadurch, dass die Pityriasis simplex capillitii nicht fleckförmig auftritt und gegenüber dem seborrhoischen Ekzem Entzündungszeichen fehlen. Sie ist vielmehr diffus verteilt und nicht mit Läsionen am Körper assoziiert (41, 143, 208, 209, 334). Kopfschuppen können bei circa 25%- 50% der Menschen nachgewiesen werden, das SE tritt dagegen bei weniger als 5% auf.

Im Gegensatz zu dieser Meinung wird heute von vielen Autoren die Auffassung vertreten, dass die einfache Kopfschuppung lediglich eine milde Manifestation des SE darstellt (24, 90, 130, 300, 369). Das seborrhoische Ekzem und die Kopfschuppung sind demnach Ausdrucksform ein und derselben Erkrankung bedingt durch das gemeinsam ursächlich auslösende Agens *Pityrosporum ovale*.

4.2.12 Formen der Ichthyosis

Bei allen Formen der Ichthyosis vulgaris findet man eine feine, trockene Schuppung auf dem behaarten Kopf und dem Gesicht. Darüber hinaus sind die Streckseiten der Glieder symmetrisch befallen unter Aussparung der Beugen. Besonders an den unteren Rumpfteilen treten auf normal farbener Haut eine pityriasiforme Schilferung bis hin

zur schmutzig-dunklen, fingernagelgroßen Schuppung auf, die fest auf der Unterlage sitzen. Im Gegensatz zur krankhaft vermehrten einfachen Kopfschuppung (dandruff), die Folge einer gesteigerten Epidermopoese ist, tritt bei der Ichthyosis vulgaris vermehrt eine Schuppung an der Hautoberfläche durch verstärkte Adhäsion der Hornzellen bei normaler Epidermopoese in Erscheinung (241).

4.2.13 Lichen simplex chronicus (Vidal)

Der Lichen simplex chronicus ist im Genick lokalisiert und tritt fast nur bei Frauen als plaqueartige, psoriasiforme Schuppung und Krustenbildung auf.

4.2.14 Atypische Verläufe der Pityriasis rosea

Atypische Verläufe einer Pityriasis rosea können differentialdiagnostisch gegenüber dem pityriasiformen SE Schwierigkeiten bereiten. Einige Unterscheidungsmerkmale ergeben sich aus der klinischen Untersuchung und dem Verlauf der Pityriasis rosea. Die Kopfhaut bleibt bei der Pityriasis rosea frei. Am Rumpf findet sich üblicherweise ein Primärmedaillon, die übrigen Herde weisen eine zartrote, coloretteartige Schuppung auf, die niemals fettig ist. Eine Spontanremission ist üblicherweise nach 6-8 Wochen zu erwarten. Bei dem pityriasiformen SE sind die Läsionen weiter verbreitet und können die distalen Anteile der Extremitäten sowie den Nackenbereich betreffen. Die Abheilungsdauer ist gegenüber dem SE verlängert.

4.2.15 Impetigo contagiosa

Auf dem behaarten Kopf und im Gesicht, besonders bei Kindern, muss auch an eine Impetigo contagiosa gedacht werden. Hierbei handelt es sich um eine oberflächliche Infektion der Haut durch Streptokokken und Staphylokokken. Asymmetrisch entstehen zunächst gerötete Flecken an der Haut, die schnell pralle Blasen zeigen, diese platzen rasch und trocknen zu hoch infektiösen Krusten und Borken ein.

4.2.16 Lupus erythematoses chronicus discoides

Zu denken ist auch an einen Lupus chronicus erythematoses discoides. Die oft im Gesicht lokalisierte, chronisch verlaufende Dermatose, die wahrscheinlich durch Autoimmunvorgänge ausgelöst wird, fällt klinisch durch scharf begrenzte, erythematös-

keratotische, scheibenförmige Herde auf. Nach Abheilung hinterlassen sie Atrophie. Die Schuppung sitzt tapeziernagelartig auf den Läsionen und lässt sich nur schwer entfernen.

4.2.17 Dyskeratosis follicularis

Die Dyskeratosis follicularis (Morbus Darrier) ist eine seltene familiäre Verhornungsstörung, die klinisch durch folliculäre Dom-ähnliche (spitzkegelige) Papeln gekennzeichnet ist. Besonders betroffen sind symmetrisch die seborrhoischen und intertriginösen Gebiete sowie die seitlichen Hals- und Kopfpforten. Typisch sind die schmutzig-grauen bis gelbbraunlichen Hornmassen, die nach Abkratzen leicht nässende Einsenkungen aufweisen. Im Gesicht und am Stamm können diffuse Veränderungen an ein folliculäres SE erinnern.

4.2.18 Akrodermatitis enteropathica und Vitaminmangelzustände

Zink-Mangelzustände durch gastrointestinale Resorptionsstörungen bei Akrodermatitis enteropathica, aber auch Vitamin B2 (Riboflavin)- und ein Vitamin B6-Mangel können begleitet sein durch eine SD-ähnliche Dermatitis des Gesichtes (Dermatitis mimicking SD of the face). Schuppig entzündliche Hautreaktionen besonders am behaarten Kopf, im Nasolabialbereich und um die Augen und Ohren können dem SE sehr ähnlich sein (44). Trotzdem ist das SE dagegen weder mit einem Zink-Mangel assoziiert noch spricht es auf eine supplementäre Zink- oder Vitamin-Behandlung an (329).

4.2.19 Histiocytois X

Bei Säuglingen und Kleinkindern muss differentialdiagnostisch auch an das Vorliegen der Histiocytois X gedacht werden. Es handelt sich um eine Erkrankung nicht nur an der Haut. Initial treten diskrete, gelblich-bräunliche, leicht schuppige Papeln auf, die schnell hämorrhagisch werden. Die Effloreszenzen (Läsionen) treten besonders am Kopf, den Nasolabialfalten und am oberen Rumpf in den seborrhoischen Arealen auf. Später kommt es zur Beteiligung innerer Organe, die in vielen Fällen innerhalb eines Jahres letal verläuft. Die chronisch verlaufende Form der Histiocytois X, die zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahrzehnt beginnt, ist darüber hinaus charakterisiert durch die zusätzliche klinische Trias: Knochendefekte, Diabetes insipidus und Exophthalmus.

Unter der Bezeichnung Histiozytose X werden neben anderen auch die Abt-Letterer-Siwe-Krankheit und die Hand-Schüller-Christian-Krankheit zusammengefasst. Beide sind insbesondere wegen ihrer Prädispositionsstellen in seborrhoischen Gebieten von dem SE abzugrenzen.

4.2.20 Alterserythrodermie, Mycosis fungoides und Sèzary-Syndrom

Durch Kontaktsensibilisierung und bei nicht tolerierter äußerlicher Behandlung des seborrhoischen Ekzems kann es zu einer Generalisierung, zu einer seborrhoischen Erythrodermie, kommen (44, 142). Die differentialdiagnostische Abgrenzung von der Alterserythrodermie mit Kachexie und Lymphknotenschwellung ist in solchen Fällen wichtig, da eine spätere Entwicklung in eine Mycosis fungoides oder in maligne T-Zell-Lymphome der Haut möglich ist. Dem Sèzary-Syndrom gehen wie der Altererythrodermie häufig Hautläsionen voraus, die an ein seborrhoisches Ekzem erinnern können. Beim Sèzary-Syndrom handelt es sich um eine Erythrodermie mit Lymphadenopathie, die lymphozytoiden Zellen in der Haut und im Blut sowie selten im Knochenmark sind typisch.

4.2.21 seborrhoisches Ekzem-ähnliche Eruptionen durch Medikamente und UV-Licht

Über das Auftreten von SE-ähnlichen Läsionen wird bei Patienten unter einer Cimetidintherapie berichtet. Cimetidin, ein Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist, wird zur Magensaftsekretionsreduktion bei peptischen Ulcera eingesetzt. Als Nebenwirkungsprofil des Medikamentes sind Muskelschmerz, Müdigkeit, Gynäkomastie und eine nicht näher spezifizierte Dermatitis zu nennen. Nach Beendigung der Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung der Hautläsionen (197). Bei einer Reihe von weiteren Medikamenten (z. B. Chlorpromazin, Methyl-Dopa, Gold, Arsen, Trioxid) sind SE-ähnliche Eruptionen beschrieben worden. Armstrong (1999) berichtete über einen Fall der Kontaktallergie auf Methyl-dibromo-Glutaronitril (MDGN) unter dem Bild eines SE. Die Eliminierung MDGN-haltiger Produkte führte zu einer raschen Besserung (8). Auch Janssen (1949) beobachtete unter der Therapie mit Prednicarbat (PCR) die Verschlechterung bereits bestehender Hautläsionen eines SE. Unter dem Verdacht einer

Kontaktsensibilisierung wurde ein Epikutantest durchgeführt und eine Kontaktallergie auf die Substanz nachgewiesen (191). Plewig (1987) berichtet, dass ein SE des Gesichtes bei 28 von 347 Patienten beobachtet wurde, die sich einer PUVA-Behandlung aufgrund einer Psoriasis unterzogen. Durch eine Gesichtsmaske konnten diese Hauterscheinungen vermieden werden (329, 408).

4.2.22 Andere

Nicht unerwähnt bleiben sollen einige – wenn auch in der Literatur zur Differentialdiagnose des SE selten erwähnte – Krankheitsbilder. Winkler und Unna (1927) führten den Lupus vulgaris und die verschiedenen Formen der Syphilide an. Erkrankungen, die gegenüber dem SE im allgemeinen eher unschwer in der Abgrenzung erscheinen sind die Pityriasis rubrapilaris (143), die Parapsoriasis en plaques (Morbus Brocq), Pemphigus vegetans, Pemphigus seborrhoicus und Pemphigus erythematosus (feuchte Krustenbildung im Gesicht und an Rücken und Brust, feingewebliche Differenzierung). Als weitere Erkrankungen sind der Lichen pilaris (149), die Rosacea (329), die kutane Porphyrie (430), bei Kindern die Scabies (44) und die Kopfläuse mit vermehrter Schuppung der Kopfhaut (143) von der dem SE differentialdiagnostisch zu unterscheiden.

5.1 THERAPIE

Nach Gans (1952) stellt der Morbus Unna eine Konstitutionsanomalie dar (147). Unter Berücksichtigung dieser Tatsache steht am Anfang jeder therapeutischen Maßnahme die Aufklärung des Patienten darüber, dass diese auf die Haut beschränkte Krankheit nicht heilbar ist, ähnlich dem atopischen Ekzem und der Psoriasis vulgaris. Lediglich vorübergehende Erscheinungsfreiheit ist zu erzielen. Die Therapie bleibt eine vom Hautzustand abhängige Dauerbehandlung. Der Patient muss lernen mit möglichst wenig Aufwand an Therapeutika weitgehende Erscheinungsfreiheit zu erzielen. Der Definition nach ist das SE eine chronisch entzündliche, erythrosquamöse, zu Rezidiven neigende Hauterkrankung, die überwiegend die talgdrüsenreichen Areale betrifft, besonders den behaarten Kopf, die nasolabialen und retroaurikulären Regionen des Gesichtes, den oberen Stamm mit vorderer und hinterer Schweißrinne und die intertriginösen Bereiche. Diese Dermatose zeichnet sich durch ein Erythem, Juckreiz und Schuppung der Haut aus und kann nicht mit Seborrhoe assoziiert sein. Besonders ist die Familienanamnese zu nennen, die Jahreszeit, das Schwitzen, die Talgproduktion, der Stress, die Kleidung und die hygienischen Maßnahmen. Darüber hinaus sind immunologische und metabolische Veränderungen sowie neurologische Faktoren von Bedeutung. Die Therapie dieser vielschichtigen Hauterkrankung sollte sich nach vielen Gesichtspunkten richten v.a. nach dem Alter des Patienten (Säugling, Heranwachsender, Erwachsener, alter Mensch) und nach der Lokalisation (behaarter Kopf, Augenlider, Thorax, intertriginöse Räume). Das trifft besonders für Wirkstoffe und Vehikel zu, die für diese leicht reizbare Dermatose (194) zu aggressiv sind und zur Verschlechterung führen können. Darüber hinaus spielt die Compliance des Patienten insbesondere bei schlechter kosmetischer Akzeptanz durch lokale Therapeutika, eine ausschlaggebende Rolle (182, 308). Eine große Vielfalt von Wirkstoffen wird häufig kombiniert und in Abhängigkeit der jeweiligen Vorstellung der Ätiopathogenese eingesetzt. Rivolta, Malassez, Sabouraud beschrieben als ätiologischen Auslöser des nach Unna benannten SE die lipophile Hefe *P.ovale*. Diese Hypothese hatte bis in die späten 30er Jahre Bestand, danach verlor sie mehr und mehr an Bedeutung. Aufgrund der Medikation durch die Entdeckung von Kortikosteroiden wurde das SE als eine primär ekzematöse Störung der Haut klassifiziert.

In den frühen 70er Jahren setzte sich eine unterschiedliche Pathogenese für die einfache Kopfschuppung und das seborrhoische Ekzem durch. Die Kopfschuppung war Ausdruck einer epidermalen Hyperproliferation und das SE Ausdruck eines entzündlichen Prozesses. Diese Theorien wurden von Shuster (1984) und in vielen Publikationen weiterer Autoren in Frage gestellt und *Pityrosporum ovale* als ursächlicher Auslöser sowohl für die Kopfschuppung, der milden Form des SE, und das SE selbst angesehen (369). Eine Hypothese, die bis heute weitgehende Anerkennung gefunden hat. Eine veränderte Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei dem SE deutete auf eine Störung der Mikroflora der Haut hin (21). Auf der Kopfhaut wurden P.o.-Stämme in einem Prozentsatz von 46% der totalen Mikroflora von Hautgesunden ausgemacht, während die Prozentzahl bei Kopfschuppung auf 74%, und beim SE sogar auf 93% zunimmt (253). Unabhängig von der heutigen Betrachtungsweise der Geschichte des SE, der Ätiopathogenese und der modernen Therapie mit Azolderivaten schreibt Degreef (1988) über die Therapie des SE: „Frühere Behandlungsformen sind noch stets wertvoll, da viele Faktoren den Verlauf dieser Erkrankung beeinflussen können“ (82). Er teilte die Behandlungsweisen in vier Gruppen auf. 1) Allgemeine Maßnahmen, 2) Äußerliche Behandlung, 3) Innere, systemische Therapie und 4) Physikalische Therapie.

5.1.1 Allgemeine Maßnahmen

In der modernen Therapie, den Menschen als Ganzes zu betrachten und sich als Therapeut nicht nur auf das erkrankte Organ Haut zu beschränken, sah Gross (1963) einen bedeutenden Fortschritt und wies mit Shelley auf den hervorragenden Effekt einer einfachen Psychotherapie hin, die dieser als antiseborrhoisch sensitiv bezeichnete (Rest Reassurance and Recreation) (163). Stress führt eindeutig zu einer Verschlechterung des seborrhoischen Ekzems. Weitere allgemeine Maßnahmen sind: auf das Körpergewicht zu achten, insbesondere bei Befall der intertriginösen Areale ist eine Abmagerungsdiät sinnvoll. Alkoholexzesse sind zu vermeiden. Eine ausgeglichene Ernährung gehört ebenfalls in das Therapiekonzept. Insbesondere wird zur Reduktion von Kohlehydraten und Fetten geraten. Auf eine besondere tägliche Hautpflege ist ein Leben lang zu achten, ohne durch übermäßige Waschprozeduren die Haut zu reizen. Alkalihaltige Waschungen führen – so Marchionini (1934) – vor allem im intertriginösen Bereich zu Lücken im Säuremantel der Hautoberfläche, was eine Wachstumsoptimierung der Erreger bakterieller und mykotischer Erkrankungen der Haut bedeutet (238). Alkalihaltige Seifen sollten gemieden werden. Marchionini empfahl zur

Behandlung des „seborrhoischen Gesichtes“ ein Gesichtswasser in der Zusammensetzung von 0.1%iger Salicylsäure und Resorcin 1% in Aqua dest. mit einem pH-Wert von 4,2 in Verbindung mit einer Säuresalbe (Aciderm®). Entfettende Badezusätze in Form von Syndets (synthetische Detergentien) sowie Weizenkleie mit Haferstrohextrakt erwiesen sich als hilfreich. Andererseits soll darauf geachtet werden Schuppen, Krusten und das P.ovale-reiche Sebum zu entfernen.

5.1.2 Äußerliche Behandlung

Vehikel

Die Haut der Patienten mit seborrhoischem Ekzem verträgt häufig keine stark fettenden Vehikel, abgesehen von mangelnder kosmetischer Akzeptanz gerade im zentrofazialen Bereich. Cremes, Lotionen sowie Lösungen, Milch und Shampoos sind hier besser geeignet. Bei nässenden Effloreszenzen oder Sekundärinfektionen werden hydrophile Pasten und Gele bevorzugt.

Wirkstoffe

Eine Vielzahl von topisch wirksamen Substanzen wird empfohlen, die auf den einen oder anderen Mechanismus einwirken, denen eine Rolle bei der Ätiopathogenese des SE zugeschrieben wird. Mehrere Therapeutika werden oft kombiniert. Bei mangelhaftem Behandlungsverlauf wird eine gewisse Polypragmasie (286) propagiert, die durch gegenseitige Wirkung der Einzelsubstanzen als individuelle Therapie einen positiven Effekt haben soll.

5.1.2.1 Sulfur praecipitatus

Die Klassische externe Therapie des SE geht auf Unna und Winkler (1927) zurück. Für das am wichtigsten antiseborrhoische Mittel hielten die Autoren den Schwefel (Sulfur praecipitatus 2-10%) besonders bei chronischen Prozessen (434). Bei akuten Ekzemerkrankungen wirkt er oftmals reizend und darf nur in niedriger Konzentration angewendet werden. In höheren Konzentrationen (5, 10, 20%) wirkt er keratolytisch. Schwefel hemmt die mikrobielle Lipolyse, deswegen ist die Hauptindikation die Seborrhoe. Er hat einen leicht antiseptischen und antiparasitären Effekt. Selten wurden Kontaktekzeme beschrieben, graues Haar kann sich gelegentlich dunkel färben. Nach langer Anwendung wird die Haut oft spröde. Heute wird Schwefel durch Vitamin-A-Säure ersetzt.

5.1.2.2 Resorcin, Pyrogallol und Quecksilberpräparate

Resorcin als 1%ige wässrige Lösung eignet sich für feuchte Umschläge. Pyrogallol, eingearbeitet in eine Zink-Schwefel-Paste, wurde häufig zur Behandlung des SE in der Inguinalgegend eingesetzt. Quecksilberpräparate fanden besonders in der Ophthalmologie wegen ihrer guten antiseptischen Wirkung beim seborrhoischen Lidrandekzem Anwendung. Wegen der Kontaktsensibilisierung der Hydroargyrose und möglicher Resorption wird es nicht mehr empfohlen.

5.1.2.3 Teerprodukte

Teerprodukte wirken entzündungshemmend, anti-ekzematös, antiakanthotisch, keratolytisch, antipruriginös und antiinfektiös. Man unterscheidet Steinkohlenteere, Schieferteere (Ichthyol) und Holzteere. In Shampoo-Formen finden Teere noch allgemeine Anwendung (7). Butterfield et al. (1987) konnten in vitro die pilzhemmende Wirkung von Teer nachweisen (56). Häufig werden Teere mit Salicylsäure kombiniert, um einen besseren Therapie-Effekt zu erzielen. Wright et al. (1993) untersuchten die fungistatischen Eigenschaften eines steinkohlehaltigen Gels (5mg/ml hoch1) gegen ein ketoconazolhaltiges Gel (20mg/ml hoch 1) in vitro. Die Ergebnisse waren vergleichbar. An einen fungiziden Effekt beider Präparate glaubten sie nicht, da die Gele nur 5 Minuten (Wash-off-Phase) auf der Kopfhaut verblieben (440). Die Produkte haben oft einen unangenehmen Geruch und können eine Follikulitis bzw. eine Teer-Akne hervorrufen. Außerdem enthalten sie phototoxische Substanzen. Bei akuten Dermatosen sind Teere kontraindiziert. Über die Möglichkeit der Karzinogenität nach Langzeitanwendung wird diskutiert.

5.1.2.4 Salicylsäure

Salicylsäure (0.5-10%) ist das gebräuchlichste Mittel zum Auflösen von Hautschuppen. Es wirkt antiphlogistisch und antiproliferativ sowie antiseptisch. In einer 2-5%igen Konzentration hat sie einen geringen schälenden Effekt. Toxisch resorptive Effekte besonders bei großflächiger Anwendung an Kindern müssen berücksichtigt werden.

5.1.2.5 Dithranol

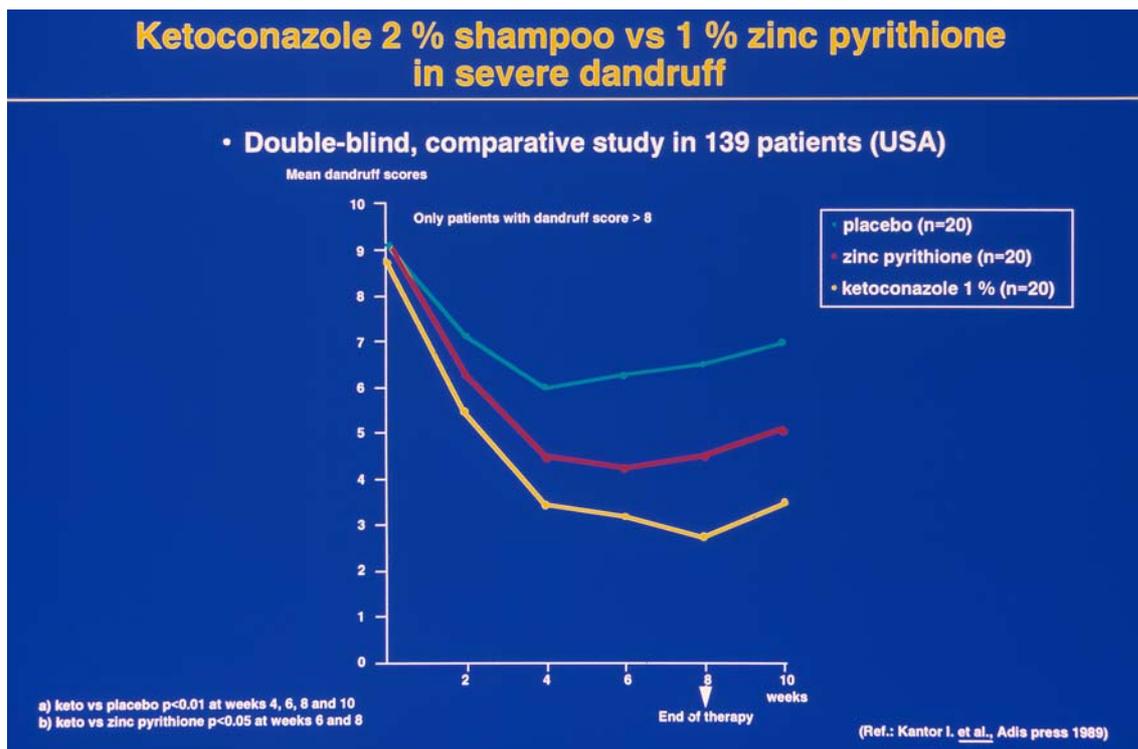
1916 wurde von Unna zur Behandlung der Psoriasis vulgaris erstmals Cignolin (Dithranol) beschrieben. Eine 0.5%ige Lösung in Aceton zweimal täglich angewendet, zeigte erstaunliche Erfolge. Cignolin führt zu Proliferations- und Enzymhemmung (Glykolyse), Hemmung von Neutrophilen und Langerhans'schen Zellen, sowie der ATP-Produktion. Da beide Krankheitsbilder feingewebliche Strukturverwandtschaft zeigen behandelte Wölbling (1985/87) Patienten ein bis drei Wochen mit Cignolin in einer Konzentration von 1/16 in 2%iger Salicylvaseline. Therapieversager beobachtete er ebenso wenig wie Nebenwirkungen auch nach chronisch intermittierender Anwendung im Gegensatz zur lokalen Applikation von Glukokortikosteroiden (42). Vorübergehende Irritationen an den Haut-Schleimhautbereichen wurden durch besonders dünnes Auftragen des Präparates vermieden (436, 437). Bunse et al. (1992) untersuchten den Hemmeffekt von Anthralin gegenüber Imidazolen in Vitro und fanden bei einer Konzentration von 7µg/Liter vergleichbare Werte (49). Nenoff (1997) bestätigte die höheren Wirkdosen für Dithranol (Ketoconazol 0.1µg/Liter). Unter klinischen Bedingungen wurde das geringere Ansprechen des Hefepilzes als Folge eines raschen Sensibilitätsverlustes gegenüber Dithranol angesehen (279). Als konzentrationsabhängige unerwünschte Wirkung wurde zudem das Auftreten einer pustulösen Dermatitis beobachtet (229).

5.1.2.6 Zink-Pyrithion

1957 wurde Zink-Pyrithion (Zink-Pyridin-2-thiol-1-oxid) als mögliches antiseborrhoisches Heilmittel eingeführt (0.5-2%). Brauer et al. (1966) behandelten das seborrhoische Ekzem (Pityriasis simplex capitis) erfolgreich mit Zink-Pyrithion in einer Konzentration von 0.5% inkorporiert in eine Creme als Vehikel (38).

Zink-Pyrithion (ZPT) hat eine antimykotische, bakterizide und fungizide Wirkung. Es wird heute noch in Shampoos angewendet. Marks et al. (1985) berichteten über die gute Effektivität eines 1%igen ZPT-Shampoos im Halbseitenversuch gegenüber dem Vehikel, sie führten die Wirksamkeit auf die Reduktion der Anzahl der Mikro-organismen, insbesondere der Hefen, zurück und in Übereinstimmung mit Shuster (1984) nicht auf den zytostatischen Effekt (243, 369). Demgegenüber glaubten Kligman et al. (1977) an eine Hemmung der Zellproliferation (Zytostase) durch Teere, Selendisulfid und Lithium (207). Kantor (1989) wies auf den gegenüber dem Placebo deutlich besseren Effekt von Zink Pyrithion 1% bei der Behandlung schwerer Formen der Kopfschuppung hin. Jedoch zeigte sich in der an 139 Patienten durchgeführten Doppel-Blind-Studie gleichzeitig eine Überlegenheit des Ketoconazols (2%iges Shampoo) gegenüber Zink-Pyrithion (1%).

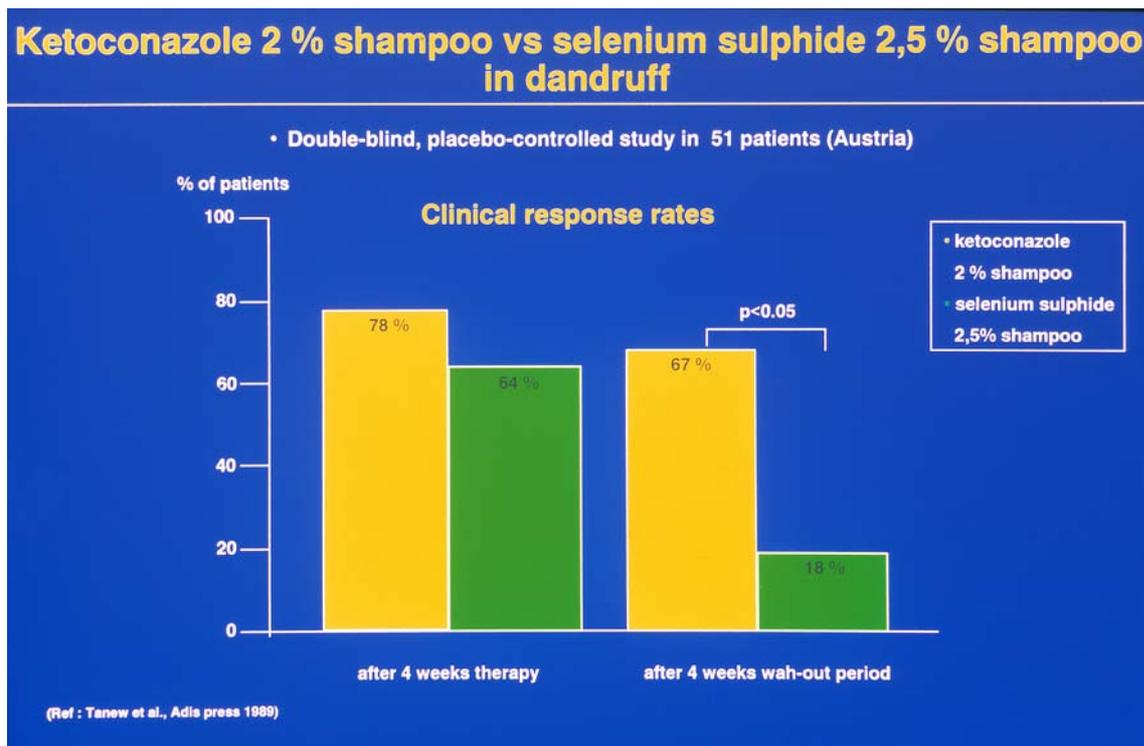
Abb. Nr. 15



5.1.2.7 Selendisulfid

Selendisulfid 2.5%ig wirkt antimitotisch, antibakteriell und antimykotisch. In Vitro Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass Selendisulfid – ähnlich wie Lithium – auch in Vivo eine Hemmung auf das Wachstum von P.o. entfalten (277, 419). Gegenüber Ketoconazol konnten Tanew et al. (1988) eine deutlich höhere Rezidivrate nachweisen (407).

Abb. Nr. 16



Ive (1991) wies auf eine schlechte Hautverträglichkeit von Selendisulfid hin. Es hat einen unangenehmen Geruch und kann blondes und graues Haar orange färben (186). Über diffusen Haarausfall wurde berichtet (7). Auch soll Selendisulfid (151) die Sekretion der Talgdrüsen anregen und kann somit zu idealen Lebensbedingungen für P.o. führen. Weitere Zusätze in Haarwaschmitteln sind Climbazol und Pyrocto-Olamin. Sie hemmen die Schuppenbildung, was neben der antimykotischen Wirkung gegenüber

Pityrosporum Spezies auch durch eine Interaktion mit der Sebumproduktion bedingt sein kann (394).

5.1.2.8 Benzoylperoxid

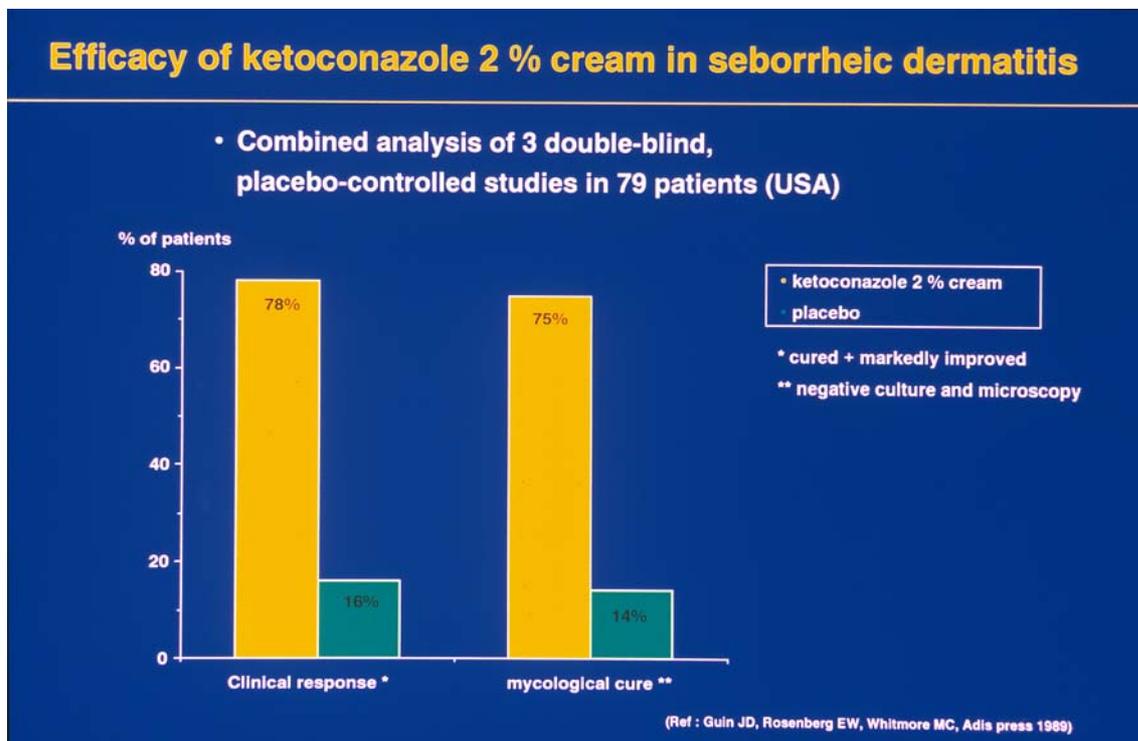
Benzoylperoxid (BPO), ein starkes Oxidationsmittel, hat in 5-10%iger Konzentration eine antiseptische, granulotionsfördernde und leicht schälende Wirkung. Anwendungsgebiete sind neben den Ulcera crurum, die Akne vulgaris und die seborrhoischen Kopfhauterkrankungen. Gelegentliche Kontaktallergien sowie Hautirritationen werden beschrieben. Kligman et al. (1977) wiesen nach dreiwöchiger Therapie mit BPO 2.5% darauf hin, dass keine filamentösen Formen von P.o. und nur wenige Hefen in den Hautschuppen nachzuweisen waren (207). Bonnetblanc et al. (1986) glaubten aufgrund der fungistatischen Wirkung von BPO 2.5% an einen vergleichbaren Effekt mit Ketoconazol (35).

5.1.2.9 Lokale Glukokortikoide

Weitere Fortschritte ergaben sich durch die Einführung der kortisonhaltigen Medikamente als Externa besonders durch das Hydrokortison 0.5-1%ig, oft in Kombination mit Antiseptika, Antibiotika und antiseborrhoischen Zusätzen angewandt. Auch sekundäre Infektionen konnten aufgrund der antiinflammatorischen und antipruriginösen Wirkung besser beeinflusst werden. Die dadurch bedingte Abnahme des Juckreizes führte zu weniger Kratzeffekten, was eine zusätzliche Kontaminierung eindämmte (163). Bei schweren Formen des SE lassen sich kurzfristig hochwirksame Glukokortikoide lokal verwenden. Im Gesicht werden, wenn erforderlich, eher schwachwirksame Hydrokortisopräparate 0.5-1%ig eingesetzt. Röckl (1980) beschrieb die kortisonhaltigen Externa, je nach Hauttypen in Salben oder Cremes angewendet, als besser und wirkungsvoller; sie garantierten eine längere Erscheinungsfreiheit und waren kosmetisch nicht störend (347). Deswegen fanden die Wirkstoffe der sogenannten klassischen Therapie des SE keine so große Resonanz mehr und haben heute an Bedeutung verloren. Der Grund dafür lag v.a. an Hautreizungen, der dermalen Toxizität, der Kontaktsensibilisierung, Phototoxizität und Lichtkontakt-Sensibilisierung sowie mangelnder kosmetischer Akzeptanz und Geruchsbelästigung. Gloor und Mitarbeiter (1982) sahen bei vergleichenden Untersuchungen über den Effekt von Hydrokortison und Steinkohlenteer auf der Epidermis des Meerschweinchens durch die unterschiedliche Beeinflussung der Zellkinetik einen schnelleren Wirkungseintritt nach Teerbehandlung (153). Eine Kombination aus Hydrokortison 1%ig und Miconazol, sowie den Substanzen einzeln, untersuchte Faergemann 1986 an 70 Patienten. Er fand eine Reduzierung von P.o. bei den Patienten-

Gruppen, welche die Kombination bzw. Miconazol alleine angewendet hatten. Hydrocortison allein ergab mit einem Anstieg an P.o. auch klinisch schlechtere Ergebnisse. Die ätiopathologische Rolle von Pityrosporum-Hefen bei der SE wurde unterstrichen (121). Wacker (1989) verglich Aldomethasondipropionat 0.05% mit Hydrocortisonbutyrat 0.1% Lösung zur Behandlung des SE des behaarten Kopfes. Die Symptome besserten sich durch beide Präparate ohne signifikante Unterschiede, Nachbeobachtungen und Angaben über Rezidive wurden nicht gemacht (428). Stratigos et al. (1988) und Katsambas et al. (1989) sowie Ortonne und Mitarbeiter (1992) verglichen Betamethasondipropionat 0.05% sowie Hydrocortison 1% gegen Ketoconazol 2% (200, 316, 403).

Abb. Nr. 17



Die Resultate waren gleich gut oder besser durch Ketoconazol. Kortison war jahrzehntelang das Therapeutikum der Wahl, da das SE auf diese Präparate schnell und sehr gut reagierte. Neben der hohen Rezidivrate mussten aber auch die bekannten Nebenwirkungen mit in das therapeutische Konzept einbezogen werden. Hier sind in erster Linie die Steroidabhängigkeit mit Hautatrophie, die Steroidakne, die periorale Dermatitis und die Striae distensae zu nennen. Wenn die Therapie mit Kortisonpräparaten erfolgen muss, sollten in erster Linie Hydrokortisonpräparate initial verwendet werden. Hochwirksame Glukokortikoide dürfen nur kurzfristig eingesetzt werden.

5.1.2.10 Antiseptika und Antibiotika

Jodochlorhydroxyquin hat eine antibakterielle und antimykotische Wirkung. In Kombination mit Hydrokortison 1% wurde die therapeutische Effektivität gesteigert. Negativ ist die gelbliche Verfärbung von Wäsche und Kleidung. Andere Antiseptika wie Chlorhexidin und Jodopovidon werden in Seife, Shampoos und Cremes verwendet.

Antibiotika (Tetrazykline, Neomycin, Aminoglykoside, Gentamycin, Fusidinsäure usw.), oft in Kombination mit topischen Kortikosteroiden eingesetzt, sind ausschließlich bei bakterieller Sekundärinfektion angezeigt. Bei Candida-Superinfektionen werden Nystatin, Amphotericin B bzw. Imidazolderivate eingesetzt.

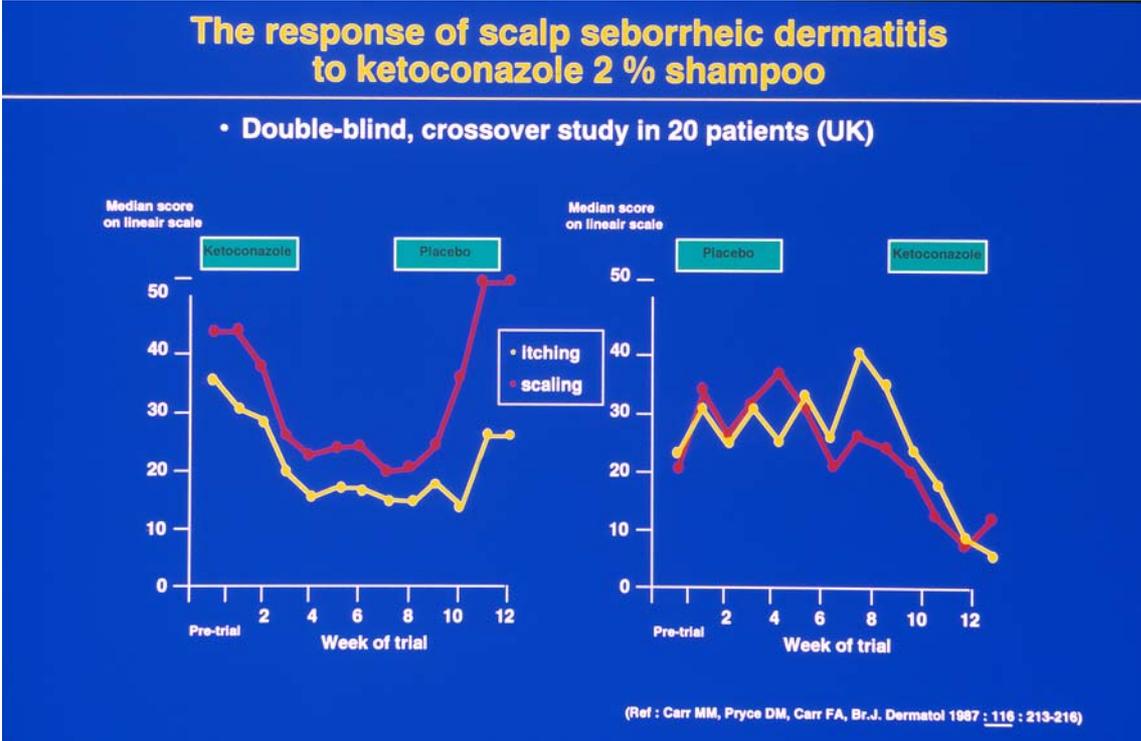
5.1.2.11 Azolderivate

Mit Einführung der azolhaltigen Präparate wurde nicht nur ein Durchbruch in der Therapie des SE erzielt, auch für die Ätiopathogenese ergaben sich neue Perspektiven und Erkenntnisse über die führende Rolle von *Pityrosporum ovale* als auslösendes Agens des SE, wenn auch letztendlich nicht alle Zweifel ausgeräumt sind. 1977 berichteten Brunetiere et al. über die Ergebnisse der Behandlung von 63 Patienten mit Pityriasis capitis (dandruff, leichte Form des SE) mit Econazolnitrat. Die Ergebnisse zeigten eine gute Wirkung durch klinische Abheilung in 89% und einen mykologischen Erfolg bei 90% der Fälle. Sie folgerten daraus, dass eine kausale Verbindung zwischen dem Pilzbefall und der dermatologischen Störung bestand (9). Die Anzahl der

Mikroorganismen scheint dabei für die Erkrankung der Haut wichtig zu sein und nicht allein die Tatsache, dass P.o. sich auf der Haut befindet.

Schwarz et al. (1975) konnten über ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit Pityriasis versicolor berichten (400). Eine Hauterkrankung, deren Ursache ebenfalls auf die Besiedlung mit *Pityrosporum ovale* zurückzuführen ist.

Ford et al. (1984) publizierten die Ergebnisse einer randomisierten Doppelblind-placebokontrollierten Cross-over-Studie von 19 Patienten mit SE und Pityriasis capitis, die täglich mit 200mg Ketoconazol oral behandelt wurden. Bei nur mäßigem Erfolge objektiv und subjektiv durch die Placebo-Gabe, war die Abheilung durch Ketoconazol signifikant. Die Autoren folgerten daraus, dass das SE durch eine Infektion mit P.o. hervorgerufen wird und die Besiedlung der Haut durch diese Hefe nicht sekundärer Natur ist, da es nach Absetzen der Therapie zu Rezidiven kam (140). Neumann et al. (1981) sahen in Ketoconazol oral gegeben bei der Pityrosporon-Folikulitis und Clemmensen et al. (1993) bei der Head-and-Neck-Dermatitis eine klinisch deutliche Besserung aufgrund der fungiziden Wirkung, die vorher schon von Borelli (1980) bei der Behandlung der Pityriasis versicolor beobachtet wurde (64, 282). Aufgrund hepatotoxischer Nebenwirkungen und der Interaktion mit Testosteron sollten diese Medikamente peroral nicht zur Dauertherapie des SE eingesetzt werden (397). Die schnelle Entwicklung eines topisch anzuwendenden und vergleichsweise gut wirksamen Präparates wurde gefordert. 1984 berichteten Farr über fünf Patienten, die mit einer 2%igen ketoconazolhaltigen Creme therapiert wurden. Nach ein bis vier Wochen klangen die Symptome ab, das Absetzen der Therapie resultierte in Rezidiven, die auch nach der Behandlung mit topischen Steroiden gesehen wurden. Zusätzlich zu den bei Langzeitbehandlung mit Steroiden beobachteten Nebenwirkungen (136). Guin und Mitarbeiter (1985) wiesen die starke Überlegenheit der Ketoconazol 2% Creme gegenüber einem Placebo in einer 79 Patienten fassenden Doppel-Blind-Studie nach (165).



Die topische Ketoconazolbehandlung wurde deswegen als Alternativtherapie diskutiert. Skinner et al. (1985), Cauwenbergh (1986) wiesen auf das Aufflammen der Effloreszenzen durch Rekolonisation nach Absetzen der Therapie hin. Deswegen plädierten Carr und Mitarbeiter 1987 für eine Langzeittherapie mit topischen Ketoconazol (61, 374).

Abb. Nr. 19

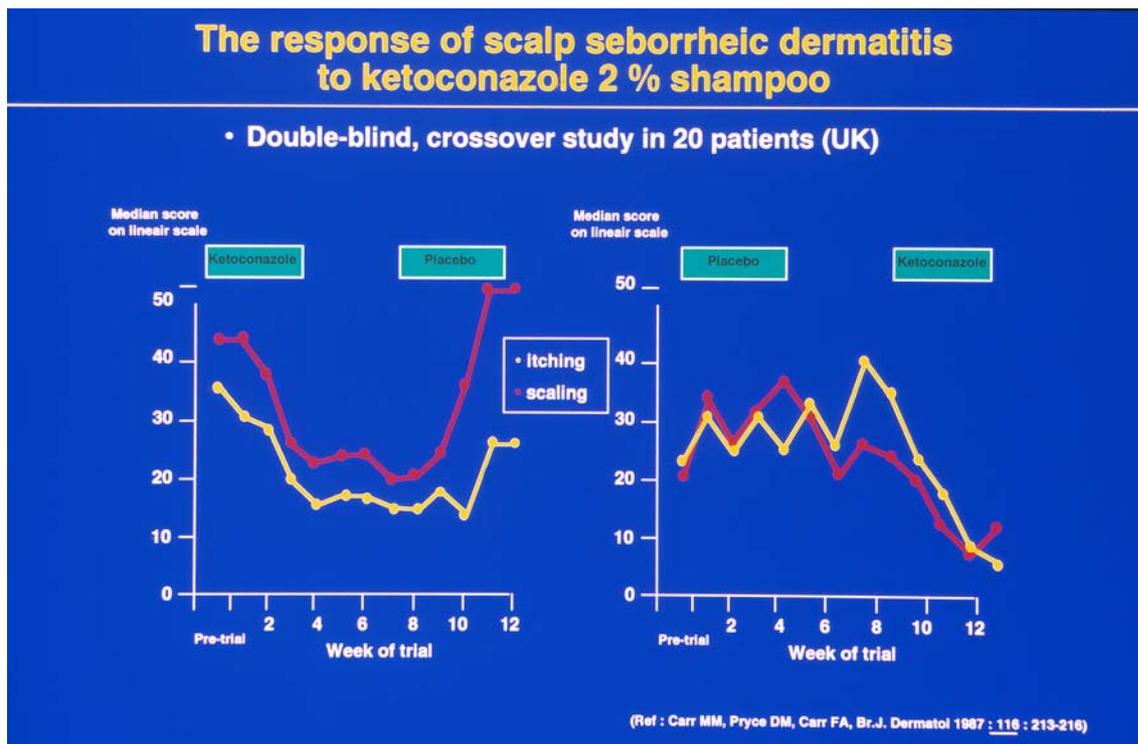


Tabelle Nr. 18 Klinische Doppelblindstudien; ein Vergleich der zweimal wöchentlichen Anwendung von Ketoconazol (Ket) -Shampoo 1% oder 2% mit einem Placebo (P) bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem:

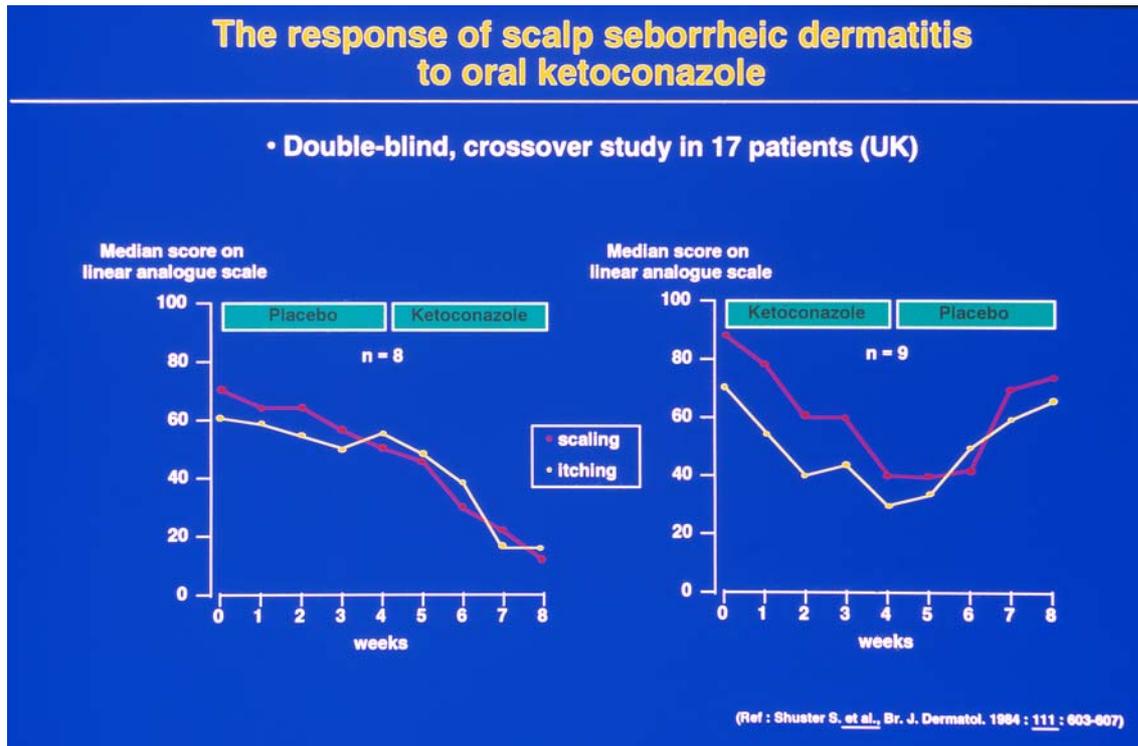
Reference	No. of patients	Duration of treatment (weeks)	Patients showing marked or total improvement (%)			Overall efficacy
			Ket 1%	Ket 2%	P	
Carr et al. (1987)	Ket 2% 19 P 19	4	-	74	-	Ket 2% > P
Hull & Presbury (1987)	Ket 1% 21 P 22	4	67	-	9	Ket 1% > P
Leyden (1988)	Ket 2% 24 P 25	4	-	96 (*)	40	Ket 2% > P
Mertens et al. (1987)	Ket 2% 32 P 30	4	-	84	45	Ket 2% > P
Schrooten & Cauwenbergh (1986)	Ket 2% 17 P 21	4	-	88	19	Ket 2% > P
Thulliez et al. (1987)	Ket 1% 29 Ket 2% 23 P 21	4	83	100	33	Ket 1% ≈ Ket 2% > P
Van Derheyden et al. (1987)	Ket 1% 10 Ket 2% 12 P 13	4	80	75	31	Ket 1% ≈ Ket 2% > P

Ket > bedeutet, dass Ketoconazol einen besseren Heilerfolg erzielte verglichen mit dem Placebo

≈ bedeutet, dass sich in der Anwendung ähnliche Erfolge erzielen ließen.

(*) = $p < 0.01$, statistisch signifikant gegenüber dem Placebo

Green, Farr und Shuster (1987) behandelten 20 Patienten in einer Doppelblindstudie mit Ketoconazole Creme 2% und Shampoo 2%. Die Patienten litten an einem SE des behaarten Kopfes, der Brust und des Rückens. Eine deutliche Besserung bis hin zur Abheilung nach 2-4 Wochen konnte erzielt werden; gleichwertig der oralen Therapie mit Ketoconazol 200mg/Tag ohne Nebenwirkungen wie der Hepatotoxizität und der Testosteronsupprimierung (161).



In den folgenden Jahren wurde eine Vielzahl von Studien über die Therapie mit ketoconazolhaltigen Cremes und Shampoos publiziert. Satriano et al. (1987) beschrieben die hervorragenden therapeutischen Resultate (357). In einer Feldstudie von 35 Dermatologen an 240 Patienten ließ sich durch Ketoconazol (20mg Ketoconazol in 1ml Shampoo) in allen Bereichen der untersuchten Symptomkomplexe (fettige Haare, Schuppen, Krusten, Papeln, Jucken, Entzündung) ein Behandlungserfolg nachweisen (338). Die Hauptwirkung zeigte sich nach drei bis vier Wochen und der Therapieerfolg zeigte keine geschlechtspezifischen Unterschiede. Ive (1988) erzielte mit topischer Ketoconazoltherapie ebenfalls gute Resultate und stellte heraus, dass bei Langzeittherapie Nebeneffekte von Ketoconazol bei topischer Anwendung nicht zu erwarten sind (186). Weder im Tierversuch noch bei Versuchen an Freiwilligen ergaben sich Hinweise für die systemische Absorption topisch applizierten Ketoconazols. Ebenso wenig wurde bisher über Kontaktsensibilisierung, Lichtempfindlichkeit und Hautreizung berichtet. Über mögliche Resistenzen von *Pityrosporum ovale* wurde wiederholt diskutiert, bisher ließ sie sich nicht feststellen. In einer multizentrischen Doppelblindstudie berichtete Jung (1988) über 204 Patienten, die mit Ketoconazol 2%ig als Creme oder Shampoo behandelt wurden. Ketoconazolcreme hatte gegenüber der Cremegrundlage einen deutlich besseren Effekt. Die zusätzliche Anwendung von

Ketoconazolshampoo 2% verstärkte die Wirkung nicht. Zielparameter waren wie in fast allen anderen Studien auch die drei Symptome Desquamatio, Erythem und Pruritus vor Beginn der Therapie und in diesem Fall 4 Wochen danach. Erstmals wurden Nebenwirkungen als Hautirritation durch diese Therapie beschrieben. Lokale Reaktionen wie Brennen, Verschlechterung des klinischen Bildes, verstärkter Juckreiz und sogar Blasenbildung in drei von 204 Fällen (195). Die Ursache dafür könnte eine Überbehandlung (Creme und Shampoo) sein oder aber darauf zurückzuführen sein, dass der Grundlagenanteil von 20%igen Propylenglykol ursächlich verantwortlich war. Diesen Substanzen (Propylenglykol, Natriumsulfid und Polysorbat) wird eine gewisse kutane Reizung zugesprochen, der Autor empfahl den Anteil zu mindern. Schöfer (1988) konnte in einem Halbseitenvergleich mit einer 2%igen Ketoconazolcreme und einer Cremegrundlage im Gesicht angewendet bei leicht ausgeprägtem SE zeigen, dass die Therapieerfolge in etwa gleich waren. Er führte diesen Effekt darauf zurück, dass die Haut konsequent gepflegt wurde oder aber auf die positive Beeinflussung durch das Additiv Propylenglykol. Möglicherweise könnte auch beim Auftragen der Verumcreme Wirkstoffe auf die Placeboseite gelangt sein. Hautreizung wurde auch von ihm beschrieben (390). Tanew et al. (1988) wiesen auf eine deutliche bessere Wirkung von Ketoconazol 2%igem Shampoo gegenüber Selendisulfid 2,5%igem Shampoo hin. Die Rezidivrate nach Ketoconazol-Therapie war deutlich geringer (407).

Taieb und Mitarbeiter (1990) behandelten 19 Säuglinge (Durchschnittsalter 2,8 Monate) mit einer 2%igen Ketoconazolcreme. Die Therapie erfolgte über 10 Tage großflächig nach dem Baden. Bei 78,9% der Fälle wurde eine fast vollständige Abheilung erzielt, ohne dass es zu einer Akkumulation von Ketoconazol im Plasmaspiegel nach 10tägiger Anwendung kam (405). Bisher zeigten sich keine Anzeichen einer dermalen Toxizität, Kontaktsensibilisierung, Lichtallergie oder Phototoxizität (299).

Tabelle Nr. 19

Summary of data from human dermal toxicity tests in which ketoconazole 2% cream was used			
Test	No. of volunteers	Result	Reference
Dermal irritancy	30	No evidence of clinically significant dermal irritation erythema or scaling	Cunliffe (1982)
Contact sensitisation	25	No contact sensitivity evident with the maximisation test	Leyden & Kligman (1982)
Photocontact allergenicity	25	Ketoconazole 2% cream showed no photoallergenic potential after prolonged exposure under an occlusive dressing	Leyden & Kaidbey (1982a)
Phototoxicity	10	No phototoxic reactions evident	Leyden & Kaidbey (1982b)

Verschüren berichtete 1992 über einen Patienten mit vermuteter Typ IV- Sensibilisierung gegen Ketoconazol, möglicherweise als eine gemischte Reaktion auf Ketoconazol und Additiva. Im Tierversuch (Meerschweinchen) wurde die antifungizide Aktivität von Ketoconazol 2% gegenüber Zinkpyrithion 1-2% und Selendisulfid 2,5% als Shampoo gegenüber P.o. untersucht. Die intakte Haut der Tiere wurde sieben Tage inokkuliert und anschließend zwei Wochen behandelt, der Effekt nach 10 Tagen kontrolliert. Klinisches Bild und die mykologische Nachuntersuchung ergaben deutlich bessere Ergebnisse des ketoconazolhaltigen Shampoos bei einer Minimalen Hemmkonzentration (MHK) 0.001µg/ml gegenüber den Vergleichspräparaten (Zink-Pyrithionin MHK 0,01µg/ml ; Selendisulfid MHK 1µg/ml) (426). In einer Übersichtsarbeit von Ive und Mitarbeitern (1991) kamen die Autoren zu ähnlichen Ergebnissen. Darüber hinaus war Ketoconazol Betamethason-Lotio 0.05% und Hydrocortison-Lotio 1% überlegen (187).

Außerdem eignete sich Ketoconazolshampoo 2% gut zur Prophylaxe des SE bei weniger häufigem Gebrauch zumal Hautreizungen nicht auftraten und die kosmetische Akzeptanz besser war als bei den Vergleichspräparaten. Auf dem 11. internationalen Mykologiekongress (Isham 1991 in Montreal) unterstrichen Nolting und De Donker aufgrund mehrerer in vitro und in vivo Untersuchungen an 2600 Patienten die Überlegenheit von Ketoconazol gegenüber den Alternativbehandlungen. Die ätiologische Rolle von P.o. wurde nochmals hervorgehoben, da parallel mit der Abnahme der Mikroorganismen die klinische Symptomatik rückläufig war (292).

Abb. Nr. 21

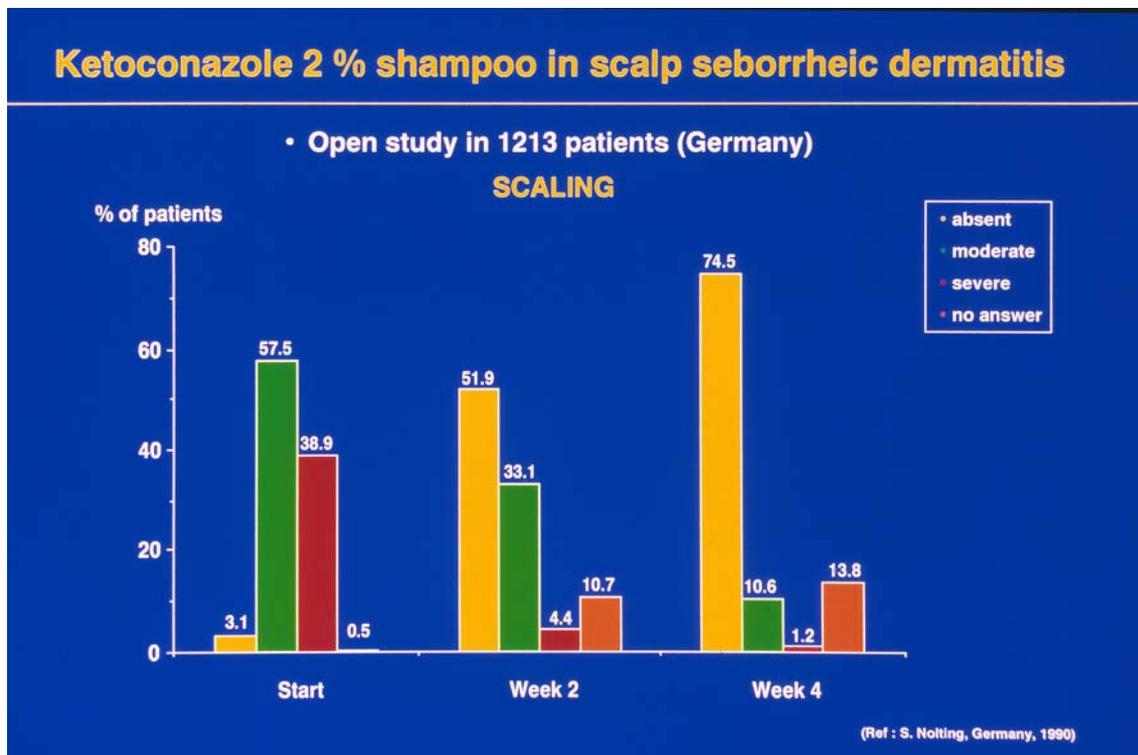


Abbildung Nr. 22

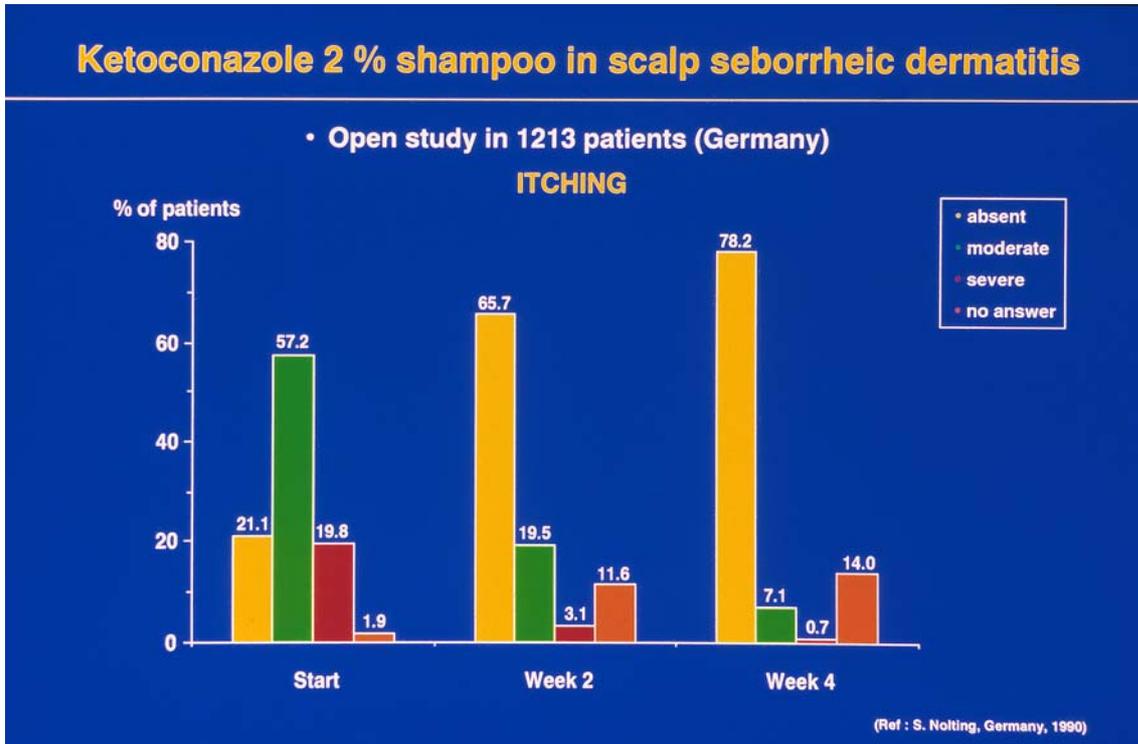
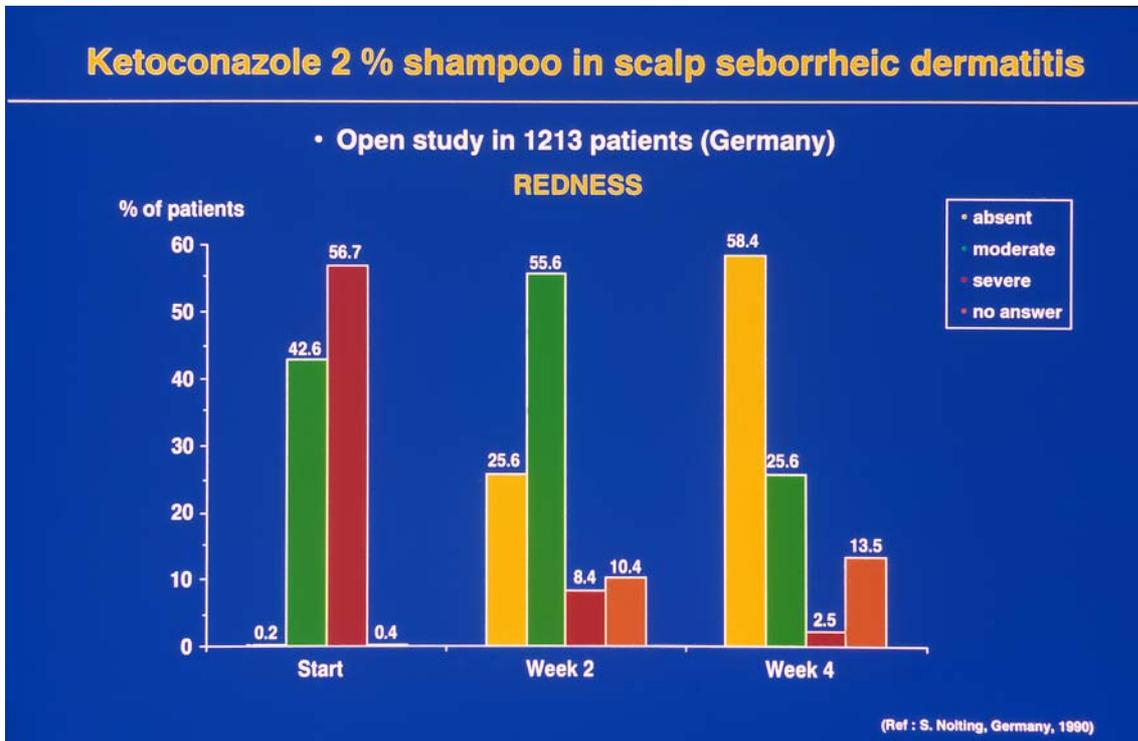


Abbildung Nr. 23



Nolting (1991) sah einen Vorteil von Ketoconazol gegenüber anderen Antimykotika wegen der MHK von nur 0,1µg/ml weniger als die Hälfte von Vergleichspräparaten. Die Grenzkonzentration für die fungizide Wirkung betrug 1µg/ml (295). Untersuchungen von Gupta und Mitarbeitern (2000) zeigten bei in vitro Empfindlichkeitstestungen von Malassezia Spezies gegenüber verschiedenen Azolen ähnliche Minimale Hemmkonzentrationen verglichen zu bisherigen Studien (128, 166, 421). Vergleichende Angabe der Minimalen Hemmkonzentration für Repräsentative der Spezies Malassezia unter Benutzung von zwei verschiedene Kulturmedien :

Tabelle Nr. 20

Minimale Hemmkonzentration (µg/mL) auf DST/LNA Medium

strain no.	Species	Ketoconazole	Voriconazole	Itraconazole
CBS 1878	M. furfur	⊆ 0.03/0.06	⊆ 0.03/0.125	⊆ 0.03/⊂0.03
98F	M. furfur	0.25/⊆ 0.03	NTb/0.06	0.125/0.125

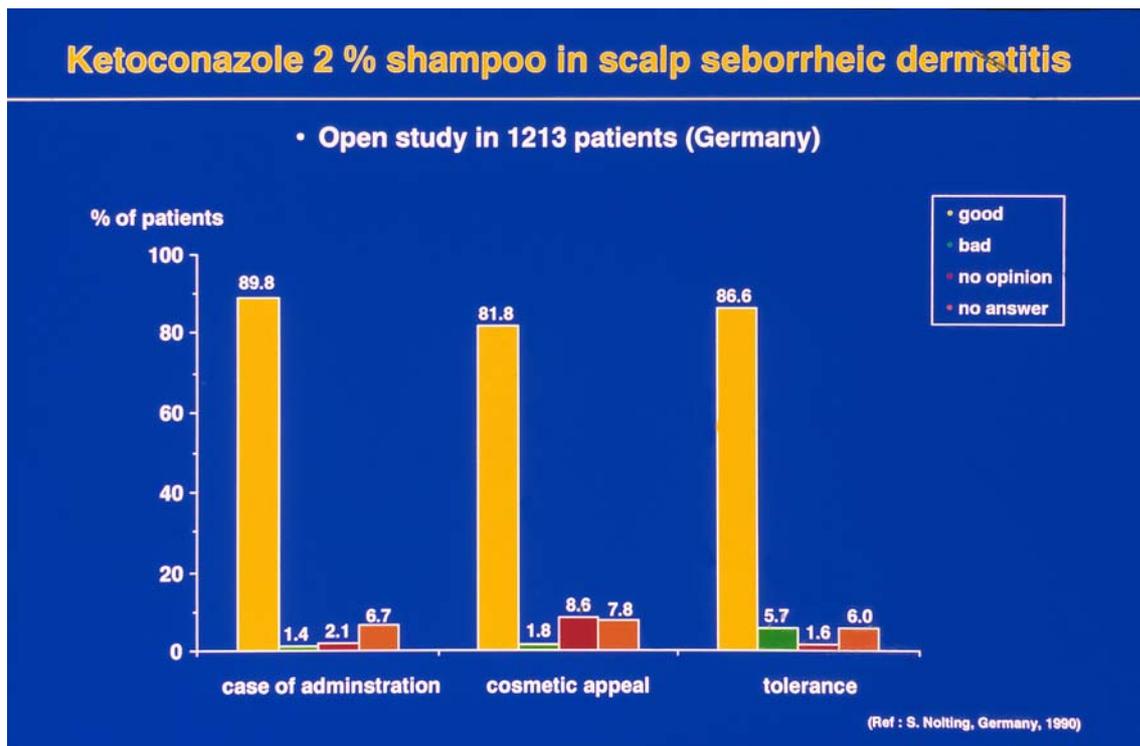
DST = Diagnostic Sensivity Testing Medium

LNA = Leeming-Notman Agarmedium

Nenoff (1997) fand die Minimale Hemmkonzentration von Ketoconazol bei 0.006-0.087 µg/ml (Median 0.023 µg/ml) gegenüber Pityrosporum-Spezies. Langzeitbeobachtungen, die mittlere Anwendungsdauer betrug 51,5 Monate, konnten keine höheren Werte im Plasma und in Blutproben über die Bestimmungsgrenze von 2 ng festgestellt werden, so dass die perkutane Resorption zu vernachlässigen ist (279, 295). Die Leberfunktionsproben waren unauffällig (301). Nach vorheriger längerer Anwendung von Kortikosteroiden wurden Hautirritationen durch Ketoconazol beobachtet. Doberev et al. (1997) untersuchten den Effekt von 2% Ketoconazolshampoo auf den Fettgehalt der Kopfhaut bei Patienten mit SE. Die ansteigenden Werte gegenüber der initialen Lipidmessung vor der Therapie begründeten sie damit, dass sich folliculäre Verschlüsse durch die Therapie zunehmend öffneten (86). Hill und Mitarbeiter machten 1990 ähnliche Beobachtungen bei der Pityrosporumfollikulitis nach oraler Gabe von 200 mg Ketoconazol über drei Wochen (176). Weitere Publikationen (172, 321, 385) unterstrichen die Überlegenheit von Ketoconazol, die nochmals von De Donker 1996 hervorgehoben wurde aufgrund von 57 Studien an 7409 Patienten (80). Die Ergebnisse korrelierten mit der in Vitro Aktivität dieses Wirkstoffes gegenüber P.o. (277, 279, 421). De Donker fasste 1997 die klinischen Erfahrungen nach 10 Jahren mit ketoconazolhaltigem Shampoo als exzellente Wahl in der Behandlung des SE des behaarten Kopfes zusammen (81). Zur Prophylaxe wurde eine Langzeittherapie über mehrere

Monate einmal wöchentlich empfohlen (292, 304, 321). Hinsichtlich der Anwendungsbequemlichkeit, der Toleranz und dem kosmetischen Effekt zeigt sich bei beiden Darreichungsformen der topischen Ketoconazolbehandlung, sowohl bei der Anwendung des Shampoos als auch der Cremeform 2%igen Ketoconazols, eine positive Resonanz der Patienten (291).

Abb. Nr. 24



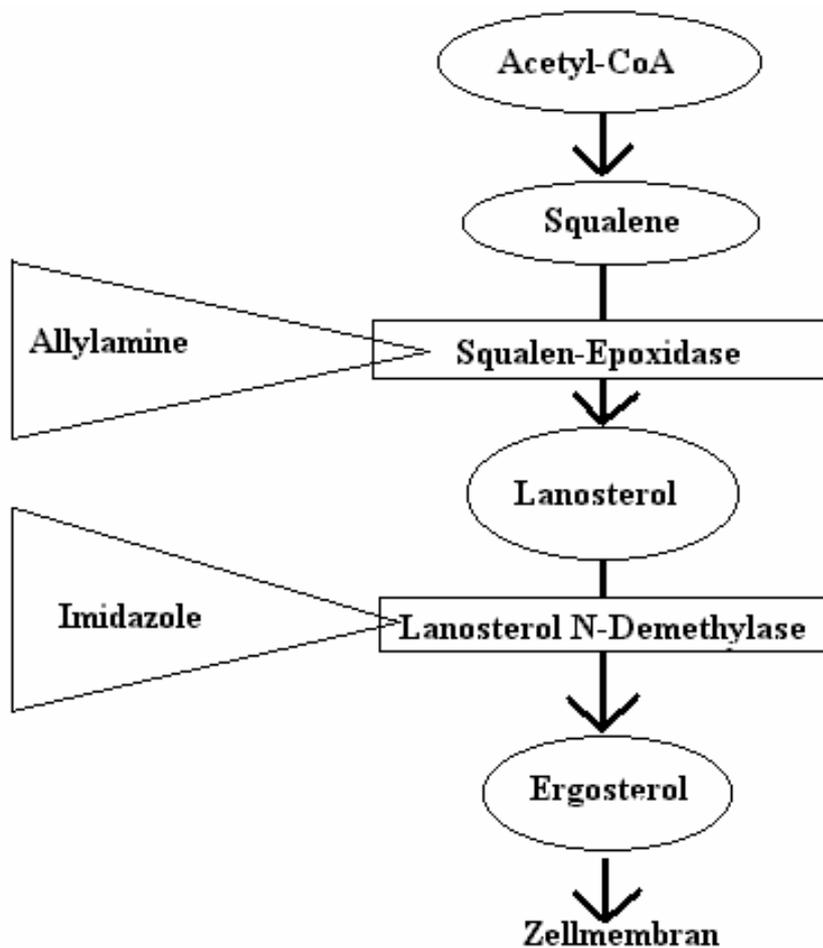
5.1.2.12 Wirkmechanismen und Eigenschaften der Azole

Ketoconazol ist ein Imidazoldioxolanderivat und strukturell verwandt mit den Wirkstoffen dieser Klasse wie Econazol, Clotrimazol, Miconazol, Ticonazol, Bifonazol und Itraconazol. Es zeigt ein weites Spektrum antimikrobieller Aktivität und

besitzt eine starke Wirkung gegen Dermatophyten, Hefepilze und gegen andere pathogene Pilze. Azole wirken fungizid nach oraler wie auch nach lokaler Anwendung.

Außerdem ist Ketoconazol wirksam gegen grampositive Bakterien, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und Enterokokken, die häufig in Hauteffloreszenzen gefunden werden. Der Mechanismus der Wirkung von Azolderivaten beruht in erster Linie auf der Veränderung der Zellmembran der Pilzzelle. Sie hemmen auch in Vitro die Ergosterolbiosynthese ebenso die der Triglyceride und Phospholipide, wodurch die Membranpermeabilität der Pilzzelle verändert wird. Speziell Ergosterol ist wichtiger Bestandteil der Pilzzellmembran und trägt zu deren Integrität bei. Auf der Ebene der Zellmembran wirken neben den Azolen auch die Allylamine (Terbinafin). Der Mechanismus, der hier wirksam wird, unterscheidet sich hinsichtlich dieser beiden Klassen. Zwar inhibieren sowohl die Azole als auch Terbinafin die Ergosterolbiosynthese, doch blocken sie diesen Stoffwechselweg an unterschiedlichen Stellen. Die Imidazole (einschließlich Ketoconazol) und die Triazole (Itraconazol und Fluconazol) wirken antimykotisch indem die Biosynthese von Ergosterol, eine wichtige Komponente der Zellmembran, aus Lanosterol gehemmt wird. Sie inhibieren demnach den Demethylierungsschritt durch Lanosterol-N-Demethylase, welche Lanosterol zu Ergosterol transformiert (101,142).

Abbildung Nr. 25. Stoffwechselweg der Ergosterolbiosynthese und Angriffsorte der Inhibition durch Allylamine und Imidazole:



Da der Demethylierungsschritt der Ergosterolbiosynthese Cytochrom-P-450-L1 A1 abhängig ist, wird vermutet, dass Ketoconazol durch Hemmung dieses Cytochroms wirkt. Cytochrom-P-450-abhängig verlaufen verschiedene Reaktionen und Fremdstoffmetabolisierungen u.a. die Bildung der Leukotriene und die Metabolisierung von Aromaten. Durch Hemmung der Enzym-5-Lipoxygenase wird die Leukotrienproduktion vermindert vergleichbar mit den schwach wirksamen Steroiden im Tierversuch. Deswegen lehnte Tronnier (1994) aufgrund seiner Untersuchungen eine Kombination von Azolen mit Steroiden ab (415). Höhere Azolkonzentrationen führen zu einer Vermehrung freier Fettsäuren, welche die Struktur und die Durchlässigkeit der Zellmembran weiter destabilisiert. So wirkt Ketoconazol auf zweierlei Weise in niedriger Konzentration (1mg/kg/die) fungistatisch und in höherer Konzentration (5mg/kg/die) fungizid. In weiteren In vitro Studien wurden die Effekte von Ketoconazol und anderen Azolen sowie antiseborrhoische wirksamen Substanzen untersucht (419).

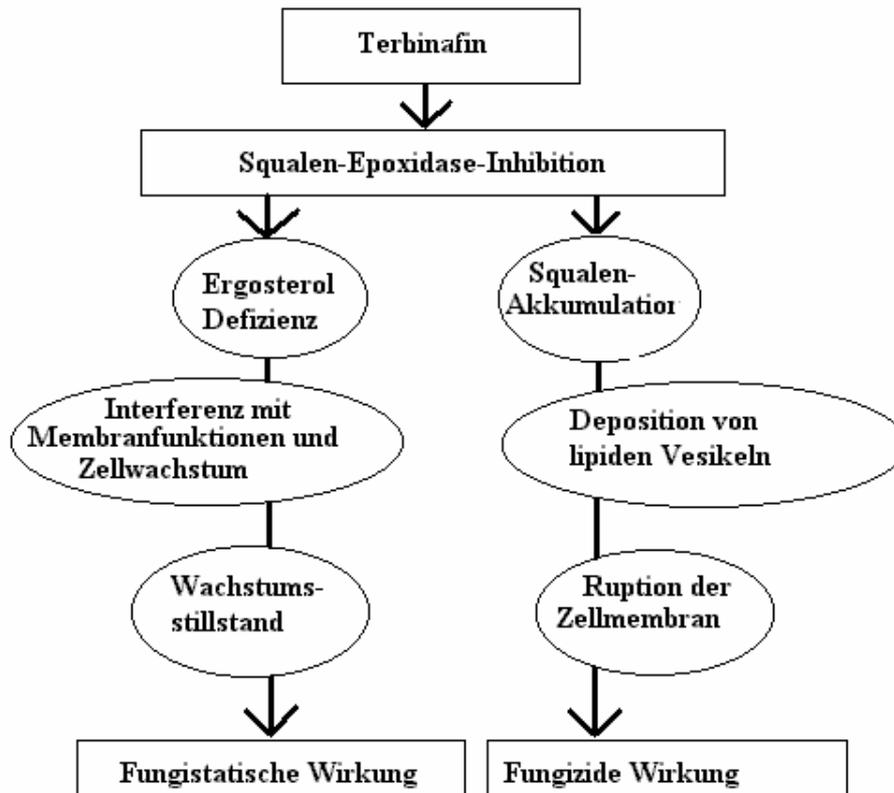
Faergemann (1990) konnte zeigen, dass Ketoconazol und auch Itraconazol in Konzentrationen von 0,01; 0,1; 1,0 mg/ml inkubiert auf menschlichen Zellen des Stratum corneum die Produktion der Hefen blockieren. Mit steigender Konzentration kam es zum Zelltod. Es wurde demonstriert, dass Ketoconazol in Vitro effektiver als andere Azolderivate ist (Ticonazol, Econazol, Clotrimazol, Miconazol) (128). Vergleichbar gute Ergebnisse ließen sich mit Itraconazol erzielen. Nenoff (1994) fand bei in vitro Untersuchungen von 30 P.o.-Stämmen gegenüber verschiedenen antimykotisch wirksamen Substanzen, dass die Imidazolderivate v.a. Ketoconazol (0,1µg/ml) aber auch Itraconazol (0,05µg/ml) das Wachstum von P.o. hemmen (277). Van Cutsem (1990) gab die MHK von Ketoconazol von 0,001 bis 1,0µg/ml an. So ließ sich der in Vivo Effekt auch in Vitro belegen (419, 421).

Im Jahre 1985 führte Döring eine Pilotstudie mit 9 Patienten, die unter Psoriasis vulgaris litten und zusätzlich Sebopsoriasisherde aufwiesen und an 21 Patienten mit Sebopsoriasis eine Lokalbehandlung der Läsionen mit 1%iger Bifonazolcreme und -gel durch. Die Ergebnisse der Behandlung zeigten gute Erfolge bei der Sebopsoriasis, hier konnte in 86% der Fälle ein gutes Behandlungsergebnis erzielt werden, während die Erfolgsquote bei Patienten mit Psoriasis vulgaris mit Besserung in 40% der Fälle nahe den Werten des Placebowirkungsbereiches lag (89). Delforno (1988) und Faergemann (1989) beurteilten Bifonazol nicht nur als ein gut wirksames Antimykotikum, sondern stellten auch den entzündungshemmenden Effekt dieses Breitbandimidazolderivates heraus. Es hemmt das Cytochrom-P-450 und die HMG-CoA-Reduktase. In Vitro beträgt die MHK 7,9µg/ml (84, 125). Von Zienecke et al. (1993) wurden 100 Patienten in einer Doppelblindstudie (multizentrisch, randomisiert) mit einer 1% Bifonazolcreme versus Vehikel behandelt. Aufgrund der Nachuntersuchung wurde dieses Medikament als hilfreich für die Therapie des SE empfohlen (445). Nolting (1999) beschrieb eine tendenzielle in Vitro-Überlegenheit von Bifonazol bei vergleichenden Untersuchungen mit Clotrimazol und Ketoconazol möglicherweise als Ausdruck der galenischen Zusammensetzung der Originalpräparate (309). Zeharia et al. (1996) unterstrichen die schonende Behandlung durch Bifonazol im Kindesalter (444). Clotrimazol wurde von Meigel et al. (1994) an 62 Patienten mit SE untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber Ketoconazole. Die MHK beträgt 5,19µg/ml (254, 279). Die positiven klinischen Ergebnisse wurden von Ernst (1990) bestätigt (106). Die weiteren Azole wie Fluconazol, Ticonazol und das systemische Triazolitraconazol zeigen zwar in Vitro vergleichbar gute Effekte gegenüber Pityrosporum-Stämmen, spielen aber in Vivo nicht die Rolle wie Ketoconazol.

5.1.2.13 Terbinafin

Terbinafin, ein synthetisches Antimykotikum der Allylamin-Klasse, ist hochwirksam gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und einige Hefen. Es hemmt die Ergosterolbiosynthese durch das Enzym Squalenepoxidase (142). Neben einer verringerten Menge des für die Membran von Pilzzellen wichtigen Ergosterol führt es darüber hinaus zu einer intrazellulären Akkumulation von Squalen. Hierin liegt ein zusätzlicher antimykotischer Effekt, da diese intrazelluläre Anhäufung zu einer Ruptur der Pilzzellmembran führen kann. Der Mechanismus dieser Reaktion ist nicht genau bekannt, Elewski (1993) vermutet, dass die Pilzzelle geschwächt wird durch sich bildende Squalenvesikeln, die möglicherweise essentielle Lipidkomponenten aus der Zellmembran extrahieren. Der Autor sieht in der Hemmung der Ergosterolsynthese einen fungistatischen Effekt, in der intrazellulären Squalenakkumulation eine fungizide Wirkung (101).

Abbildung Nr. 26. Die Bedeutung der Squalen-Akkumulation und Ergosterol-Defizienz in der fungiziden und fungistatischen Wirkung von Terbinafin:



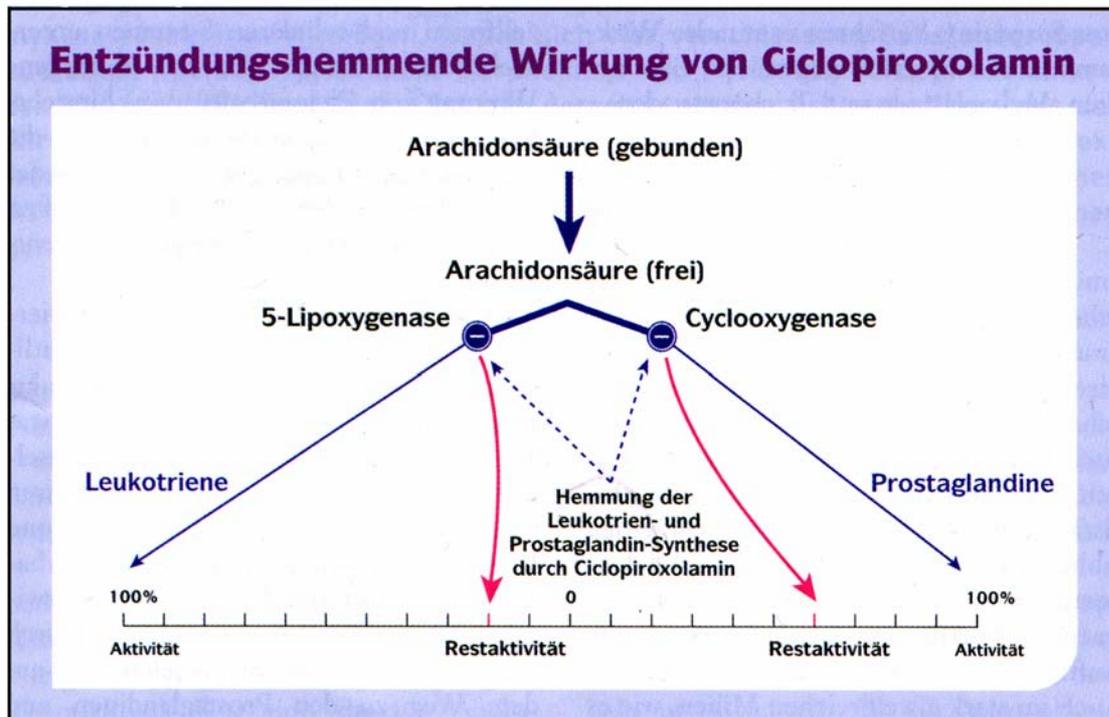
Nach einmal täglicher Anwendung einer 1%igen terbinafinhaltigen Lösung über vier Wochen konnten Faergemann (1996) eine deutliche Reduktion der Anzahl von P.o.-Kolonien nachweisen bei gleichzeitiger Abheilung bzw. Abnahme der Läsionen. Zwei Wochen nach der Therapie waren die Patienten noch rezidivfrei. Die MHK für Terbinafin gegenüber *Malassezia furfur* liegen mit 25µg/ml relativ hoch (131).

5.1.2.14 Ciclopiroxolamin

Ciclopiroxolamin, ein Zwei-amino-aethanol-Salz des Ciclopyrox, ist ein Breitband-antimykotikum mit antibakterieller und antientzündlicher Wirkung. Es hemmt die Schlüsselenzyme auf dem Abbauweg der Arachidonsäure, die 5'-Lipoxygenase und die Cyclooxygenase kompetitiv. Der Abbau von Arachidonsäure zu entzündungs-unterhaltenden und -fördernden Prostaglandinen und Leukotrienen wird verlangsamt, so dass der häufig kombinierte Einsatz von Kortikosteroiden überflüssig erscheint.

Die antiphlogistische Wirkung von Ciclopiroxolamin (Batrafen®) ist mit der entzündungshemmenden Wirkung von Hydrokortison durchaus gleichzusetzen, dabei hat es nicht das Nebenwirkungspotential der Kortikoide (z.B. atrophogene Potenz, Teleangiaktasien).

Abbildung Nr. 27



Shuttleworth et al. (1998) beschrieben die Anwendung eines 1,5%igen ciclopyroxolaminhaltigen Shampoos im Halbseitenversuch die ausgezeichnete Wirkung dieser Substanz zur Behandlung seborrhoischer Ekzeme des behaarten Kopfes auch im Vergleich mit Ketoconazol (371). Nolting et al. (2000) bestätigten diese Ergebnisse. Aufgrund der neuen Darreichungsform als Emulsionsgel wiesen sie auf eine möglicherweise schnellere Anflutung des Wirkstoffes hin. Außerdem bestand eine hohe kosmetische Akzeptanz (310).

5.1.2.15 Calcipotriol

Calcipotriol, ein Vitamin-D3-Analogon, hat sich als Therapeutikum der Psoriasis vulgaris bewährt. Aufgrund der klinischen und histologisch engen Beziehung zwischen dem SE und der Psoriasis vulgaris wurden 10 Patienten von Schlehaider et al. (1996) mit einer 0,05%igen Salbe behandelt. Nach sechs Wochen stellte sich ein guter Behandlungserfolg ein.

Calcipotriol beeinflusst in Vitro die T-Helfer-Zell-Funktion, in Vivo wird das entzündliche Infiltrat reduziert durch Verringerung der Zahl von CD4-Zellen zu Gunsten von CD8-Zellen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind passagere Hautreizungen (392).

5.1.2.16 Lithiumsuccinat

Gould und Mitarbeiter berichteten 1986 über den Effekt einer 8%igen Lithiumsuccinat- Salbe als topische Darreichungsform. Sie glaubten an eine antiinflammatorische Wirkung, für die Wachstumshemmung von P.o. durch Lithium sahen sie keinen Hinweis (159). Cuclenare et al. (1992) schlossen sich dieser Meinung an (71). Boyle et al. (1986) fanden in vitro keinen Effekt bei einer Konzentration von 1-150mg Lithium/ Liter auf Pityrosporum-Spezies. Leeming und Burton (1990) konnten nachweisen, dass Lithium die RNA- und Eiweiß-Synthese der Pityrosporum-Hefen hemmt, dies bei einer Konzentration, die nahezu 100fach niedriger ist als bei der angewendeten 8%igen Lithiumsalbe. Der Effekt von Lithium auf Pityrosporum ovale ließ sich in Vitro und in Vivo nachweisen (219). In der Efalith® Multicenterstudie von 1982 wurde auf die wachstumshemmende Wirkung von Lithium in einer Konzentration von 1,5-100mmol/Liter hingewiesen (97). In höheren Konzentrationen blockiert Lithium die Freigabe von freien Fettsäuren aus Cholesterolestern , Triglyceriden und Phospholipiden, lebensnotwendige Substanzen für das Wachstum von Pityrosporum ovale. Außerdem wirkt Lithium antiinflammatorisch durch Hemmung von Prostaglandin E₁, 6-Keto-Prostaglandin und Thromboxan B₂. Die fungistatische und antiinflammatorische Wirkung unterstreicht den Stellenwert von Lithium, topisch angewendet, in der Therapie des SE. Nenoff (1995) untersuchte 46 verschiedene Pityrosporum-Stämme gegenüber Lithium isoliert von Patienten mit Kopfschuppung, SE und Pityriasis versicolor. Die Hemmkonzentration lag zwischen 1250 und 10 000 mg/ml in vitro. Weit unter der Konzentration der 8%igen Lithiumsalbe, so dass zumindest eine teilweise antifungale Wirkungsweise angenommen wurde (278). Die Ergebnisse der Schweizer multizentrischen Studie Phase 4 von Elsner (1996) bestätigten die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lithium-succinat in Kombination mit Zinksulfat in einer Salbengrundlage (104). 1997 wandte Langtry diese kombinierte Therapie an 12 Patienten mit AIDS und SE des Gesichtes. Er fand eine deutliche Besserung des HIV assoziierten fazialen SE (216). Lithium oral nimmt eine wichtige Rolle in der Behandlung und Prophylaxe affektiver Psychosen ein. Nebenwirkungen von Lithium nach oraler Applikation an der Haut umfassten nach Albrecht (1985) makulo-papulöse Exantheme, folliculäre Keratosen, akneiforme Eruptionen, Haarausfall, exfoliative Dermatitiden und psoriasiforme Effloreszenzen (5, 377). Oral gegeben kann es sogar in einigen Fällen zur

Verschlechterung des SE kommen. Irritationen von topisch angewendeten Lithium waren selten und bildeten sich üblicherweise schnell zurück. Bisher traten keine Kontaktsensibilisierungen auf. Die perkutane Resorption wurde als gering beschrieben. Nach 7tägiger Anwendung von 6g Salbe pro Tag an hautgesunden Freiwilligen waren entweder kein Lithium im Plasma und Serum oder deutlich geringer als bei oraler Gabe nachweisbar. Gegenüber Hydrokortison fiel die halb so hohe Rezidivrate auf. Lithium wurde als Alternative bei Therapieversagern von topisch angewendetem Ketoconazol empfohlen.

5.1.3 Systemische Therapie

5.1.3.1 Antibiotika und Antihistaminika

In der Regel ist das seborrhoische Ekzem, obwohl es sich um eine chronisch rezidivierende Erkrankung handelt, mit topisch wirksamen Medikamenten ausreichend zu behandeln. Rezidiv-Freiheit ist auch durch eine Systemtherapie nicht zu erzielen. Wegen der möglichen Nebenwirkungen systemischer Therapien sollten diese Behandlungsformen nur bei notwendiger Indikation und in Ausnahmefällen erfolgen. Bei Sekundärinfektionen sind entsprechend dem Antibiogramm Antibiotika einzusetzen. Nach Entdeckung von Penicillin und anderer Breitspektrumantibiotika wurden sie besonders zur Behandlung des intertriginösen SE eingesetzt (163). Braun-Falco et al. (1996) empfahlen wie bei der Akne vulgaris die Gabe von Tetrazyklinen. Bei extremem Juckreiz sind lokale Antihistaminika indiziert (44).

5.1.3.2 13-Cis-Retinsäure

Die 13-Cis-Retinsäure besitzt eine antiinflammatorische Wirkung und hemmt die Talgproduktion durch Verkleinerung der Talgdrüsen bis zu 90%

5.1.3.3 Antiandrogene und Östrogene

Antiandrogene wie Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat und Drospirenon mit oder ohne Östrogenkomponente wirken sebumsuppressiv (82).

5.1.3.4 Systemische Glukokortikoide

Nach Einführung der systemischen Kortikosteroidtherapie wurde sie zur Behandlung des SE eingesetzt. Für Shelley spielte Kortison eine signifikante Rolle die Morbidität zu mindern. Auch Sulzberger, Wolf und Witten hielten die orale Therapie mit den neuen Kortikosteroiden, sowie mit ACTH als Stoßtherapie für sehr wirkungsvoll (ref. in 163). Diese Behandlung sollte den schweren Fällen insbesondere der Dermatitis exfoliativa Leiner bei gleichzeitiger systemischer Antibiotika-Abdeckung vorbehalten bleiben. Beim Erwachsenen sind sie heute nur noch bei sehr schweren und therapieresistenten Fällen kurzfristig indiziert in einer Tagesdosis von 40- 60 mg Prednisolon.

5.1.3.5 Nystatin

Seebacher (1975, 1977, 1981) sah in der Ursache der Dermatitis seborrhoides infantum eine Candida albicans-Infektion des Darmes, bei der es später zu einer Hautinfektion in der Perianalregion und im Windelbereich sowie zu einer Sensibilisierung kommt. Als wichtigstes Ziel aller therapeutischen Bemühungen beim seborrhoischen Säuglingsekzem wertete er die Beseitigung der Candida-albicans-Infektion durch Nystatin. Neben einer externen Therapie führte bei seinen Untersuchungen die zusätzliche orale Applikation von 3 x täglich 250 000 E Nystatin regelmäßig zu einer Darmsanierung und damit zu einer Vermeidung von Rezidiven. Bei der Zubereitungsform des Externums sollte neben dem fungistatischen Prinzip zusätzlich ein Austrocknungseffekt im Bereich der Intertrigines erzielt werden. Da Nystatin in Lotio Zinci oxydati in wässriger Suspension bei Zimmertemperatur nach circa einer Woche deutlich an Aktivität verliert, empfiehlt er hierzu Nystatin in Ol. Zinci, welches - verglichen mit der Fungicidinsalbe - noch nach sechsmonatiger Lagerung eine volle Wirkung aufweisen kann. In der Allgemeinbehandlung durch systemische Glukokortikoide

wie Prednisolon oder Antibiotika sieht er eine relative Kontraindikation, da infolge der Prednisongabe die körpereigene Abwehr vermindert wird und eine Antibiotikatherapie durch eine Reduktion der bakteriellen Darmflora das Fortbestehen der unterstellten *Candida albicans*-Infektion des Darmes über einen längeren Zeitraum fördert. Demgegenüber verkürzte eine zusätzliche lokale Kortikoidbehandlung – nach Beseitigung der Pilzinfektion von Haut und Darm – die Behandlungsdauer signifikant.

5.1.3.6 Andere Medikamente und Hilfsstoffe (Vitamine)

Seit den 20er Jahren bis heute wurde in einer Vielzahl von Publikationen über den positiven Einfluß auf das SE durch die Gabe von Vitamin-B-Komplexen, Leber-extrakten, Nikotin-, Pepsinpräparaten, Linolensäure und Vitamin-B-12. Gertler 1971 konnte bei Säuglingen mit SE einen Biotinmangel beobachten besonders nach resorptionsreduzierenden Sommerdiarrhöen, aber auch nach Verabreichung von zuviel rohem Eiweiß. Künstliche Nahrung hatte gegenüber der Muttermilch einen ungünstigeren Effekt. Er empfahl fettarme, eiweiß- und biotinreiche Buttermilch (148). Ipolito et al. (1992) fanden die Plasmaspiegel von Vitamin-E, der ungesättigten Fettsäuren und der Phospholipide sowie der Erythrozyten-Agglutinations-Peroxidase-Aktivität bei Patienten mit SE gegenüber einer Kontrollgruppe deutlich vermindert. Die Erkrankung verbesserte sich nach Gabe von 2-4 Kapseln pro Tag mit Vitamin E 150µg, Selen 50µg und 300mg Methionin. Außerdem wurde eine Diät reich an ungesättigten Fettsäuren mit Phospholipiden verordnet (185). Nach Gabe von L-Dopa wurde innerhalb von 2-8 Wochen bei Patienten mit Morbus Parkinson und SE gute Ergebnisse erzielt (siehe Kapitel 4.1.2).

5.1.4 Physikalische Therapie

Bekannt ist vielen Patienten die Besserung des SE während der Sommerzeit und bei Sonnenexposition. Bei ausgeprägtem SE, insbesondere bei zu Rezidiven neigenden Erythrodermien, empfahlen Dahl et al. (1977) als Alternativbehandlung zur peroralen Glukokortikoidgabe die PUVA-Therapie (77). 1983 berichteten Salo und Mitarbeiter über die Therapie bei 48 Patienten mit SUP (selektiver UV-Bestrahlung) oder mit Photochemotherapie (PUVA). Beide Therapieformen wurden als gleichwertig beurteilt; die SUP wegen der

geringeren Nebenwirkungen der PUVA-Behandlung bevorzugt (356). Wikler et al. (1990) untersuchten in vitro den Einfluß von UVA- und UVB-Licht auf die Wachstumshemmung von P.-Hefen. Die positive Wirkung des Sonnenlichtes bei SE führten sie auf die Verklumpung von Ribosomen und auf eine Zellkernnekrolyse zurück. (432). Pirkhammer (2000) behandelte 20 Patienten, die an einem schweren SE litten mit UVB (narrow band B (TL-01)) Phototherapie über maximal 8 Wochen dreimal wöchentlich mit gutem Erfolg. Sie hoben diese Therapie als besonders schonend hervor, es traten jedoch im Mittel nach 21 Tagen bis 51 Tagen bei allen Patienten Rezidive auf (328).

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Rolle von Pityrosporum Spezies in der Ätiopathogenese des SE durch die neueren Therapiemethoden allgemeine Anerkennung gefunden hat. Die Bedeutung dieses Mikroorganismus in der Behandlung wird immer mehr in den Vordergrund gerückt. Besonders seit Einführung der Azole hat sich ein signifikant besserer Behandlungseffekt eingestellt. Rezidive lassen sich durch intermittierende Anwendung der Medikamente verhindern. Man kann Shelley und Shelley nur beipflichten wenn sie behaupten: „Only now we do have the „magic bullet“ ketoconazole so needed in the war against the pathogenic yeast p.o.“ ohne dabei andere therapeutische Ansätze aus den Augen zu verlieren.

6.1 Diskussion

Der Begriff seborrhoisches Ekzem wurde von Paul Gerson Unna (1850-1929) im Jahre 1887 geprägt, hat sich trotz fraglicher Beziehung zum echten Ekzem und unsicherer Verbindung zur Seborrhoe bis heute erhalten und gilt als eine gut definierte chronische Dermatose, die nosologisch als Entität von fast allen Autoren anerkannt wird.

Von Unna wurde das seborrhoische Ekzem einem kausal wirksamen „kleinen Mikroorganismus“ zugerechnet, den er für ein Bakterium hielt und ihm den Namen Falschenbazillus gab. Es ist heute nahezu sicher, dass dieser Mikroorganismus identisch mit der lipophilen Hefe der Gattung *Malassezia*, vor allem bekannt als *Pityrosporum* Spezies, ist. Die Hypothese einer infektiösen Genese hielt sich in den frühen Jahren des 20. Jahrhunderts. Dem Seborrhoischen Ekzem ähnliche Erkrankungsbilder konnten durch experimentelle Applikation lipophiler Hefen auf die Hautoberfläche erzeugt und auch im Tierversuch reproduziert werden.

Eine alternative Hypothese wurde in den 60er und 70er Jahren propagiert. Ähnlich wie bei der *Psoriasis vulgaris* glaubte man bei dem seborrhoischen Ekzem an eine hyperproliferative Störung. Die gesteigerte epidermale Zellerneuerungsrate (cell-turn-over) galt durch den Effekt topischer Kortikoide als bewiesen und die Mikroorganismen in den Hautläsionen wurden als sekundäres Merkmal eines vorausgegangenen Epidermisdefektes gedeutet.

Eine erneute Meinungsänderung trat nach der Entdeckung und Einführung der antifungalen Azolderivate wie Econazol und Ketoconazol auf. Die Behandlung mit diesen Wirkstoffen führte als Zufallsbefund zu einer raschen Besserung der Hautläsionen. Diese Effekte waren verbunden mit einer Reduzierung der Hefepilz-Besiedlung sowie mit Rezidiven nach Rekolonisation. Durch zahlreiche Therapie-Studien mit ätiopathologischen Ansätzen konnte die ursächliche Verbindung zwischen *Pityrosporum ovale* und seborrhoischem Ekzem verdeutlicht werden. Die Hefe stand fortan im Mittelpunkt der Diskussion. Immer wieder tauchten aber Zweifel auf, ob *Pityrosporum ovale* als ortständigem Saprophyten auch eine pathologische Aktivität zukommt und wie oder wodurch diese ausgelöst wird, da der Gehalt von *Pityrosporum*-Hefen an den Prädilektionsstellen des seborrhoischen Ekzems ungewöhnlich hoch ist. Üblicherweise besiedeln *Pityrosporum*-Spezies die Haut erst nach der Pubertät. In wieweit die Besiedlungsdichte in einem kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten des SE steht, wird kontrovers diskutiert. Neben der Auffassung der Schweregrad des seborrhoischen Ekzems korreliere direkt mit der Dichte von P.o., wird die Meinung

vertreten, dass es zwischen der Ausprägung des Erkrankungsbildes und der Quantität der Hefen keine Verbindung gibt. Signifikante Differenzen der Anzahl von P.o. bei hautgesunden und betroffenen Probanden fanden sich nicht. Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass P.o. als ätiopathologische Ursache durch weitere Faktoren als allein durch das Überwuchern der Haut für das Auftreten der Dermatose verantwortlich sein muss.

Aufgrund immunologischer Untersuchungen wurden -induziert durch die Antigenität der Hefe-Spezies - humorale Antikörper sowie eine zellvermittelte Immunantwort, Entzündungsmediatoren, aktivierte Komplementkomponenten und Zytokine bei Patienten wie bei gesunden Probanden gefunden. Dabei zeigten *Pityrosporum orbiculare*, *P. ovale* und *Malassezia furfur* eine enge Antigenverwandtschaft.

Angaben über die Titer *Pityrosporum*-Spezies assoziierter Antikörper im Serum von Patienten mit seborrhoischem Ekzem sind uneinheitlich, teils finden sie sich erhöht, teils sind sie erniedrigt. Die konträren Resultate führten zu einer uneinheitlichen Beurteilung, da die Immunantwort einerseits als Ausdruck einer erhöhten Besiedlung gewertet wurde, andererseits aber keine Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Hefen und dem Grad der immunologischen Aktivität beobachtet werden konnten. Man glaubte an ein verändertes Abwehrverhalten der Haut und machte nicht allein die Antigenität von *Pityrosporum*-Spezies verantwortlich. Vielmehr erschien die Ähnlichkeit des Immunstatus von Patienten mit seborrhoischem Ekzem und hautgesunden Probanden für eine generalisierte Sensibilisierung gegenüber *Pityrosporum*-Spezies zu sprechen.

Heute wird mehrheitlich die Auffassung vertreten, dass die humorale Immunantwort von untergeordneter Bedeutung ist und lediglich ein leichter T-Zell-Defekt besteht, der das Überleben des Pilzes auf der Haut möglicherweise erleichtert. Neben der verminderten T-Zell-Antwort wurden gleichzeitig erhöhte Zahlen natürlicher Killerzellen und eine geringer ausgeprägte Reaktion auf Mitogen-Stimulation gefunden.

Andere Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen dem seborrhoischen Ekzem und einer veränderten Immunantwort, sie glaubten vielmehr an eine irritable oder nicht immunologische Stimulation des Abwehrsystems durch die Aktivität von Toxinen und Lipasen (Lipid-like-Leukozyten-Aktivator). Somit kann die opportunistisch pathogene *Pityrosporum*-Spezies zu einer spezifischen oder unspezifischen Immunantwort führen. Die Fähigkeit in die Haut einzudringen und die Art der Hautirritation sind bisher nicht geklärt ebenso andere mikrobielle Einflüsse, etwa die Fähigkeit der Staphylokokken einen Sensibilisierungsprozess auszulösen.

Die Pathogenität von *Pityrosporum ovale* wird in einer Transformation von der saprophytären in die parasitäre pathogene Form vermutet. Hierbei spielen Lipase-Aktivität, Bildung von hochreaktiven zytotoxischen Lipoperoxiden und die Fähigkeit zur Komplement-Aktivierung mit Bildung der stark leukotaktisch wirkenden Komplement-Komponente C5a eine Rolle. Die Umwandlung der Sprosszellform in die Myzelform wird durch verschiedene Faktoren getriggert, dazu gehören Feuchtigkeit und Temperatur der Haut, Immunsuppression, Hyperhidrosis, Nachtschweiß, Seborrhoe.

Pityrosporum-Spezies wachsen als lipophile Hefen in den Gebieten höchster Talgdrüsendichte - Arealen, in denen das seborrhoische Ekzem lokalisiert ist. Wird den Mikroorganismen durch Reduktion des Sebumflusses der für sie lebensnotwendige Talgfilm der Haut entzogen, kommt es zur Abnahme der Hefepopulationsdichte. Grund unterschiedlicher Auffassungen war die Quantität und Qualität des Sebums, so wurde über die Hyper-, die Hypo- und die Dysseborrhoe kontrovers diskutiert.

Hormonelle Einflüsse wie Testosteron, welches die Sebumexkretion steigert, und Östrogene, die diese senken, gelten als Zeichen einer Androtropie sowie der Hormon- und Altersabhängigkeit des seborrhoischen Ekzems. Die Hyperseborrhoe, die gehäuft beim seborrhoischen Ekzem vorkommt, ist nicht Voraussetzung der Erkrankung. Eine Dysseborrhoe als qualitative Störung der Talgzusammensetzung wird als nicht bewiesen abgelehnt.

Neben einer unveränderten Gesamtmenge der Hautoberflächenlipide deuten veränderte Lipidfraktionen, ein Anstieg der epidermalen Lipide Cholesterin und Triglyceriden sowie eine signifikant verminderte Menge an freien Fettsäuren, Wachsesteren und Squalen (Talgdrüsenlipide) auf eine veränderte Mikroflora der Haut hin. Diese epidermalen

Lipidmuster und Lücken im Säureschutzmantel der Haut (Alkalität) könnten auch zu verbesserten Lebensbedingungen für Mikroorganismen führen oder Folge ihrer Besiedlung sein. Für die Ätiopathogenese sind die genetische Disposition und Triggerfaktoren wie klimatische Umwelteinflüsse, mechanische Reizeffekte, okklusive Kleidung (Perlon), Talgretention, Hyperhidrosis und emotionaler Stress verantwortlich.

Die Diagnose seborrhoisches Ekzem ist üblicherweise leicht zu stellen, aufgrund der klinischen Verläufe und der unterschiedlichen Lokalisationen kann sie jedoch zu Schwierigkeiten führen. Darüber hinaus wird die Situation kompliziert, da das Patientenkollektiv sich unterteilt in solche mit oder ohne andere Erkrankungen. Innerhalb dieser Gruppierungen mit anderen Erkrankungen und seborrhoischem Ekzem sind vor allem Patienten mit neurologischen Störungen wie Parkinsonismus und solche mit einer HIV-Infektion bzw. dem Vollbild AIDS zu nennen.

Das seborrhoische Säuglingsekzem, welches im ersten Trimenon bevorzugt im Gesicht und an den flexuralen Arealen auftritt, kann ebenfalls ein diagnostisches Problem sein. Häufig wird es als eine frühe Variante der atopischen Dermatitis angesehen. Ätiopathogenetisch steht die Mykid-Reaktion auf *Candida albicans* den *Pityrosporum*-Spezies gegenüber oder sogar im Vordergrund.

Histopathologische Befunde sind üblicherweise nicht zur Diagnosestellung nötig und werden fast ausschließlich zur Differentialdiagnose des seborrhoischen Ekzems herangezogen. Hierbei geht es besonders um die Abgrenzung zur Psoriasis vulgaris. Die Trennung der Pityriasis simplex capillitii vom seborrhoischen Ekzem aufgrund einer Stratum corneum-Verdickung allein scheint nicht überzeugend, sie wird als milde Ausprägung der Dermatose angesehen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das SE ein konstitutionell bedingtes, zu Rezidiven neigendes und nicht heilbares Leiden ist, hat sich ein komplexes Therapieschema seit langem etabliert. Erscheinungsfreiheit wird nur vorübergehend erzielt. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Stressbeseitigung, vermehrtem Aufenthalt im Freien (Licht, Luft und Sonne) und luftiger Kleidung war bislang die Behandlung symptomatisch und in erster Linie entzündungshemmend. Die Wirkstoffe der klassischen Therapie gelten aufgrund mangelnder Akzeptanz als überholt. Agentien wie Teerderivate, Selendisulfid, Zink-Pyrithion werden heute noch in verschiedenen Varianten angewendet. Glukokortikoide bleiben schweren

Verläufen des seborrhoischen Ekzems und der Initialbehandlung wegen ihrer Nebenwirkungen vorbehalten. Durch die vermutete ursächliche Rolle von *Pityrosporum*-Spezies haben sich die hefewirksamen Antimykotika, hier vor allem die Azole, durchgesetzt. Diese werden zur Langzeittherapie verwendet und damit auch prophylaktisch eingesetzt. Diese Tatsache unterstreicht die ätiopathogenetische Bedeutung von *Pityrosporum ovale* und ist ein Hinweis für die Eigenständigkeit des seborrhoischen Ekzems als Entität.

6.2 Zusammenfassung

Das seborrhoische Ekzem stellt eine in der Gesamtbevölkerung mit bis zu 5% verbreitete häufige Hauterkrankung dar und tritt bei Säuglingen sowie Erwachsenen auf.

Wenn diese Dermatose auch nicht als lebensgefährdend für die Betroffenen anzusehen ist, so kann sie wegen ihrer Chronizität und Rezidivfreudigkeit doch störend und belästigend sein. In der vorliegenden Arbeit wird zunächst einen Abriss über die geschichtliche Entwicklung des seborrhoischen Ekzems wiedergegeben. Dieser von Unna 1887 gewählte Terminus führte von da an zu einer kontroversen Diskussion über die Nosologie des Erkrankungsbildes. Es wird auf die Definition, die bis heute immer noch nicht einheitlich bewertet wird, eingegangen. Die Ätiologie und Pathogenese werden ebenfalls unterschiedlich beurteilt. Das seborrhoische Ekzem gilt als eine polyätiologische Dermatose, wenn auch heute die Hefe *Pityrosporum* im Vordergrund steht. Nicht nur mikrobiell-infektiöse, sondern auch immunologische Mechanismen stützen diese Auffassung. Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz des seborrhoischen Ekzems bei HIV-positiven Patienten findet die Immundefizienz neben anderen korrelierenden Erkrankungen Erwähnung. Auf weitere ursächliche Faktoren wie zum Beispiel der genetischen Disposition oder auf die Triggerung durch klimatische Einflüsse wird eingegangen. An die klinische Symptomatik der Erkrankung beim Erwachsenen schließt sich das von einigen Autoren mit einer intestinalen Candidose assoziierte seborrhoische Säuglingsekzem an. Histopathologische Veränderungen werden mit Blick auf die Differentialdiagnose besprochen. Die Therapieformen, welche nach Auslegung des jeweiligen Ätiologiekonzeptes für das seborrhoische Ekzem bevorzugt wurden, werden nach ihrem heutigen Stellenwert diskutiert. Im Mittelpunkt stehen dabei die modernen Antimykotika, insbesondere die Azolderivate. Der Begriff seborrhoisches Ekzem bleibt weiterhin in der Diskussion und ist geprägt durch mehr Meinungsverschiedenheiten als durch Übereinstimmungen. Obwohl in den letzten 30 Jahren im Hinblick auf die Ätiologie dieser Dermatose Fortschritte in der Therapie und dadurch sogar in der Ätiopathologie unbestritten sind, bleibt das seborrhoische Ekzem dem Fachgebiet der Dermatologie als Spannungsfeld weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen erhalten.

7.1 Literaturverzeichnis

A

- 1.) Ackerman, A. B.; Kligman, A. M. (1969): Some Observations on dandruff. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 20: 81-101
- 2.) Ackerman, A. B.; Ragaz, A. (1982): A Plea to Expunge the Word „Eczema“ from the Lexicon of Dermatology and Dermatopathology. *Archive of Dermatological Research* 272: 407-420
- 3.) Ackerman, A.; Chongchitnaut, N.; Sanchez, J.; Guo, Y.; Bennin, B.; Reichel, M.; Randall, M. B. (1997): Seborrheic Dermatitis. In: *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Disease. An Algorhythmic Method Based on Pattern Analysis*. Williams & Wilkins Verlag, 2nd Edition, Chapter 7: 722-726
- 4.) Agache, P.; Blanc, D.; Barrand, C.; Laurent, R. (1980): Sebum levels during the first year of life. *British Journal of Dermatology* 103: 643-649
- 5.) Albrecht, G. (1985): Unerwünschte Wirkung von Lithium an der Haut. *Der Hautarzt* 36: 77-82
- 6.) Alexander, S. (1967): Loss Of Hair And Dandruff. *British Journal of Dermatology* 79: 549-552
- 7.) Alexander, S. (1967): Do Shampoos Affect Dandruff? *British Journal of Dermatology* 79: 92-95
- 8.) Armstrong, D. K.; Smith, H. R.; Rycroft, R. J. G. (1999): Contact allergy to methylidibromo glutaronitrile presenting as severe scalp seborrhoeic eczema. *Contact Dermatitis* 40: 335.
- 9.) Aron-Brunetière, R. ; Domp martin-Pernot, D. ; Drouhet, E. (1977): Treatment Of Pityriasis Capitis (Dandruff) With Econazole Nitrate. *Acta Dermatovenereologica (Stockholm)* 57: 77-80
- 10.) Ashbee, H. R.; Cunningham, A. C.; Ingham, E.; Holland, K. T.; Cunliffe, W. J.; Gowland, G. (1990): Carriage, Serology and Immunological Responses to *Malassezia furfur* Serovars A, B and C. *British Journal of Dermatology* 123: 830.
- 11.) Ashbee, H. R.; Ingham, E.; Holland, K. T.; Cunliffe, W. (1993): The carriage of *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with Pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis and controls. *British Journal of Dermatology* 129: 533-540
- 12.) Ashbee, H. R.; Fruin, A.; Holland, K. T.; Cunliffe, W. J.; Ingham, E. (1994): Humoral immunity to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with Pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis and controls. *Experimental Dermatology* 3: 227-233
- 13.) Ashbee, H. R.; Ingham, E.; Holland, K. T.; Cunliffe, W. J. (1994): Cell-mediated immune responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with Pityriasis versicolor, Seborrheic dermatitis and controls. *Experimental Dermatology* 3: 106-112
- 14.) Assaf, R.; Weil, L. (1996): The Superficial Mycoses. *Cutaneous Mykology Vol 14, No 1*: 57-67

B

- 15.) Bäck, O.; Faergemann, J.; Hörnqvist, R. (1985): *Pityrosporum folliculitis*: A common disease of the young and middle-aged. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 12, No 1, Part 1: 56-61
- 16.) Beare, J.; Cheeseman, E. A.; Mackenzie, D. W. R. (1968): The Association Between *Candida Albicans* And Lesions Of Seborrhoeic Eczema. *British Journal of Dermatology* 80: 675-681

- 17.) Belew, P. W.; Rosenberg, E. W.; Jennings, B. R. (1980): Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovale*). *Mycopathologica* 70: 187- 191
- 18.) Belisario, J. C. (1952): The pathogenesis of Eczema I. In: Proc. 10th International Congress of Dermatology. London (British Medical Association 1953)
- 19.) Benham, R. W. (1939) : The cultural characteristics of *Pityrosporum ovale* – a lipophilic fungus. *Journal of Investigative Dermatology* 2: 187-203
- 20.) Bergbrant, I.-M.; Faergemann, J. (1988): Variations of *Pityrosporum Orbiculare* in Middle-aged and Elderly Individuals. *Acta Dermatovenereologica* (Stockholm) 68: 537-541
- 21.) Bergbrant, I.-M.; Faergemann, J. (1989): Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Dermatovenereologica* 69(4): 332-335
- 22.) Bergbrant, I.-M.; Faergemann, J. (1990): The role of *Pityrosporum ovale* in Seborrhoeic dermatitis. *Seminars in Dermatology*. 9(4): 262-8
- 23.) Bergbrant, I.-M.; Johansson, S.; Robbins, D.; Bengtsson, K.; Faergemann, J.; Scheynius, A.; Söderström, T. (1991): The evaluation of various methods and antigens for the detection of antibodies against *Pityrosporum ovale* in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 16: 339-343
- 24.) Bergbrant, I.-M. (1991): Seborrhoeic Dermatitis and *Pityrosporum ovale*: Cultural, Immunological and Clinical Studies. *Acta Dermatovenereologica* Suppl 167: 1-36
- 25.) Bergbrant, I.-M.; Johansson, S.; Robbins, D.; Scheynius, A.; Faergemann, J.; Söderström, T. (1991) : An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 16: 331-338, 339-343
- 26.) Bergbrant, I.-M.; Broberg, A. (1994): *Pityrosporum ovale* Culture from the Forehead of Healthy Children. *Acta Dermatovenereologica* (Stockholm) 74: 260-261
- 27.) Bergbrant I.-M.; Faergemann, J. (1994): Adherence of *Malassezia furfur* to human stratum corneum cells in vitro: a study of healthy individuals and patients with seborrhoeic dermatitis. *Mycoses* 37 (5-6): 217-9
- 28.) Bergbrant, I.-M. (1995): Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts. *Current Topics in Medical Mycology* 6: 95-112
- 29.) Bergbrant, I.-M.; Andersson, B.; Faergemann, J. (1999): Cell-mediated immunity to *Malassezia furfur* in patients with seborrhoeic dermatitis and Pityriasis versicolor. *Clinical and Experimental Dermatology* 24(5): 402-406
- 30.) Berger, R.; Stoner, M. F.; Hobbs, E.; Hayes, Th.; Boswell, N. (1988) : Cutaneous manifestation of early human immunodeficiency virus exposure. *Journal of the American Academy of Dermatology* 19: 298-303
- 31.) Berretty, P.; Neumann, M.; Hausmann, R.; Dingemans, K. (1980): Follikulitis, verursacht durch *Pityrosporum*. *Farbbildkasuistik. Der Hautarzt* 31: 613-615
- 32.) Binder, R. L.; Jonelis, F. J. (1983): Seborrhoeic Dermatitis in Neuroleptic-Induced Parkinsonism. *Archives of Dermatology* Vol 119: 473-475
- 33.) Binder R. L.; Jonelis, F. J. (1984): Seborrhoeic dermatitis: a newly reported side effect of neuroleptics. *The Journal of Clinical Psychiatry* 45 (3): 125-6

- 34.) Blatchford, N. R. (1988): The pharmacokinetics of oral and topical ketoconazol. In: Seborrhoeic dermatitis and dandruff – a fungal disease, edited by S. Shuster and N. Blatchford, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 132: 29-34
- 35.) Bonnetblanc, J. M.; Bernard, Ph. (1986): Benzoyl Peroxide in Seborrhoeic Dermatitis. Archives of Dermatology Vol 122: 53.
- 36.) Booken, G. (1968): Die jahreszeitliche Häufigkeit des seborrhoischen Ekzems. Der Hautarzt 19. Jahrgang, Heft 3: 115-121
- 37.) Bork, K. (1980): Formenkreis der Ekzemkrankheiten. Vulgäres Ekzem. In: Dermatologie in der Praxis und Klinik für die fachärztliche Weiterbildung in 4 Bänden, Herausgeber G. W. Korting, Band II Spezielle Dermatologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 11.1-11.55
- 38.) Brauer, W.; Donald, L.; Burnett, C. M. (1966): The Anti-Seborrhoeic Qualities Of Zinc Pyrithione (Zinc Pyridine-2-Thiol-1-Oxide) in A Cream Vehicle. The Journal of Investigative Dermatology Vol 47, No 2: 174-175
- 39.) Braun-Falco, O. (1975): Definition von Sebestatiker und Seborrhoiker. Der Hautarzt 26: 557.
- 40.) Braun-Falco, O. (1976): Neuere Aspekte zur Pathogenese der Hauterscheinungen bei Psoriasis vulgaris. Der Hautarzt 27: 363-374
- 41.) Braun-Falco, O.; Heilgemeir, G. P. (1978): Zur Kopfschuppung (Pityriasis simplex capillitii). Der Hautarzt 29: 245-250
- 42.) Braun-Falco, O.; Heilgemeir, G. P.; Lincke-Plewig, H. (1979): Histologische Differentialdiagnose von Psoriasis vulgaris und seborrhoischem Ekzem des Kapillitium. Der Hautarzt 30: 478-483
- 43.) Braun-Falco, O.; Fröschl, M.; Gürtler, L.; Landthaler, M.; Meurer, M.; Ring, J. (1988): Dermatovenerologische Erkrankungen als Indikator für Diagnose und Prognose der HIV-Infektion. Beobachtungen an 336 Patienten. Münchener Medizinische Wochenschrift 130 (17): 331-336
- 44.) Braun-Falco, O.; Plewig, G.; Wolff, H.H. (1996): Seborrhoisches Ekzem. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, 4.Auflage: 403-404, 436-442
- 45.) Broberg, A.; Faergemann, J. (1989): Infantile seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum ovale. British Journal of Dermatology 120: 359-362
- 46.) Broberg, A.; Faergemann, J.; Johansson, S.; Johansson, S. G. O.; Strannegard, I.-L.; Svejgaard, E. (1992): Pityrosporum ovale and etopic dermatitis in children and young adults. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) 72: 187-192
- 47.) Bruneau, S. M.; Guinet, R. M. F. (1983): Quantitative immunoelectrophoretic study of genus Pityrosporum Sabouraud. Mykosen 27 : 123-136
- 48.) Bunse, Th.; Mahrle, G. (1992): Der Effekt von Anthralin auf die Hautbesiedlung von Psoriatikern mit Pityrosporum. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten Band 67, Heft 4: 327-329
- 49.) Bunse, Th.; Mahrle, G. (1992): Anthralin is a Potent Inhibitor of Pityrosporum Orbiculare/Ovale In vitro. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) 72: 72-73
- 50.) Burton, J. L.; Libman, L. J. ; Hall, R. ; Shuster, S. (1971): Laevo-dopa in acne vulgaris. Lancet ii: 370.
- 51.) Burton, J. L.; Cartlidge, M.; Cartlidge, N. E. F.; Shuster, S. (1973): Sebum excretion in Parkinsonism. British Journal of Dermatology 88: 263-266

- 52.) Burton, J. L.; Cartlidge, M.; Shuster, S. (1973): Effect of L-Dopa on the seborrhoea of Parkinsonism. *British Journal of Dermatology* 88: 475-479
- 53.) Burton, J. L.; Pye, R. J.; Meyrick, G.; Shuster, S. (1975): The sebum excretion rate in rosacea. *British Journal of Dermatology* 92: 541-543
- 54.) Burton, J. L.; Pye, R. J. (1983): Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 9; 286 (6372): 1169-70
- 55.) Buslau, M.; Hänel, H.; Holzmann, H. (1989): Zur Bedeutung der Hefen beim Seborrhoischen Ekzem. *Der Hautarzt* 40: 611-613
- 56.) Butterfield, W.; Roberts, M. M.; Dave, V. K. (1987): Sensitivities of *Pityrosporum* sp. to selected commercial shampoos. *British Journal of Dermatology* 116: 233-235

C

- 57.) Candio, P. (1985): Acyclovir effectiveness in a case of disseminated herpes in an adult subject with Seborrhoeic dermatitis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia* 120: 446.
- 58.) Caprilli, F.; Mercantini, R.; Nazarro-Porro, M. (1973): Studies of the genus *Pityrosporum* in submerged culture. *Mycopathology – Applied Mycology* 51: 171-189
- 59.) Carr, M. M.; Pryce, D. M.; Ive, F. A. (1987): Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 116(2): 213-216
- 60.) Castellani, A.; Chalmers, A. J. (1913): *Manual of Tropical Medicine*. 2nd Edition: 1747pp. Wm Wood & Co New York (nach Gordon 1951)
- 61.) Cauwenbergh, G.; De Doncker, P.; Schrooten, P.; Degreef, H. (1986): Treatment of dandruff with a 2% ketoconazole scalp gel: A double-blind placebo controlled study. *International Journal of Dermatology* 25: 541.
- 62.) Cauwenbergh, G. (1988): International experience with ketoconazole shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis and dandruff. In: *Seborrhoeic dermatitis and dandruff – a fungal disease*, edited by S. Shuster and N. Blatchford, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 132: 35-45
- 63.) Civatte, A. (1924): Psoriasis and Seborrhoeic eczema: pathological anatomy and diagnostic histology of the two dermatoses. *British Journal of Dermatology and Syphiology* 36: 461-476
- 64.) Clemmensen, O. J.; Hjorth, N. (1983): Treatment of Dermatitis of the Head and Neck with Ketoconazole in Patients with Type I Sensitivity to *Pityrosporum Orbiculare*. *Seminars in Dermatology* Vol 2, No 1: 26-29
- 65.) Clift, D. C.; Dodd, H. J.; Kirby, D. T.; Midgley, G.; Noble, W. C. (1988): Seborrhoeic Dermatitis and Malignancy. An Investigation of the Skin Flora. *Acta Dermatovenereologica* 68: 48-52
- 66.) Cooper, S. M.; Shaw, S. (1999): Eyelid dermatitis: an evaluation of 232 patch test patient over 5 years. *British Journal of Dermatology* 141, Suppl. 55: 91-99
- 67.) Cotterill, J. A.; Cunliffe, W. J.; Williamson, B.; Buluscu, L. (1972): Age And Sex Variation In Skin Surface Lipid Composition And Sebum Excretion Rate. *British Journal of Dermatology* 87: 333-340
- 68.) Cowley, N. C.; Farr, P. M.; Shuster, S. (1990): The permissive effect of sebum in seborrhoeic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. *British Journal of Dermatology* 122: 71-76

- 69.) Cowley, N. C.; Lawrence, C. M. (1991): "Tin-tack" sign in seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 124: 393-397
- 70.) Crutcher, N.; Rosenberg, E. W.; Belew, P. W.; Skinner, R.B.; Eaglstein, N. F. (1984): Oral Nystatin in the Treatment of Psoriasis. *Archives of Dermatology* Vol 120: 435-436
- 71.) Cuelenaere, C.; De Bersaques, J.; Kint, A. (1992): Use of topical lithium succinate in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Dermatology* 184 (3) : 194 -197
- 72.) Cunliffe, W. J.; Shuster, S. (1969): The Rate Of Sebum Excretion In Man. *British Journal of Dermatology* 81: 697-704
- 73.) Cunliffe, W. J.; Shuster, S. (1969): The Effect Of Inhibitors Of Cholesterol Synthesis On Sebum Secretion In Patients With Acne. *British Journal of Dermatology* 81: 280-282
- 74.) Cunliffe, W. J.; Shuster, S.; Smith, A. J. C. (1969): The Effect Of Topical Cyproterone Acetate On Sebum Secretion In Patients With Acne. *British Journal of Dermatology* 81: 200-201
- 75.) Cunliffe, W. J. (1971): Comment. The Relationship Between Surface Lipid Composition And Acna Vulgaris. *British Journal of Dermatology* 85: 86-87
- 76.) Cunningham, A. C.; Leeming, J. P.; Ingham, E. (1990): Differentiation of three serovars of *Malassezia furfur*. *Journal of Applied Bacteriology* 68: 439-446
- D**
- 77.) Dahl, K. B.; Reymann, F. (1977): Photochemotherapy in Erythrodermic Seborrhoeic Dermatitis. *Archives of Dermatology* Vol 113: 1295-1296
- 78.) Darrier, J. (1913): Das Ekzem. In: *Grundriss der Dermatologie*, Berlin, Verlag von Julius Springer 33-56
- 79.) Davies, T. (1949): *Eccema seborrhoicum*. A plea for retaining the name. *Archive of Dermatology and Syphiology* 189: 312
- 80.) De Doncker, P. (1996): Ketoconazole 2% (Nizoral) Shampoo In The Treatment Of Seborrhoeic Dermatitis And/Or Dandruff – A Decade Of Clinical Experience, Janssen Research Foundation, 9th Biennial Conference of Dermatology, Lahore, Pakistan (November 19-21)
- 81.) De Doncker, P.; Degreef, H.; Gupta, A. K.; Conant, M.; Pierard, G. E.; Caputo, R. (1997): A decade of clinical experience with Nizoral shampoo; State of the art, 19th World Congress of Dermatology, Sydney, Australia (June 15-20) *Australasian Journal of Dermatology* (1997) 38, Suppl. 2: 272
- 82.) Degreef, H. (1988): Die Therapie des seborrhoischen Ekzems. *Aktuelle Dermatologie* 14: 409-411
- 83.) Delescluse, J.; Cauwenbergh, G.; Degreef, H. (1986): Itraconazole, a new orally active antifungal, in the treatment of pityriasis versicolor. *British Journal of Dermatology* 114: 701-703
- 84.) Del Forno, C.; Ragazzini, R.; Donaldini, A. (1988): Bifonazol in the treatment of seborrhoeic dermatitis *Giornale italiano di dermatologia e venereologia* 123: 677-679
- 85.) Djawari, D. (1989): Das dysseborrhoische Ekzem – neue therapeutische Aspekte. *Der Deutsche Dermatologe* 37, Heft 7: 828-824
- 86.) Dobrev, H.; Zissova, L. (1997): Effect of ketoconazole 2% shampoo on scalp sebum level in patients with seborrhoeic dermatitis. *Acta Dermatovenereologica* 77 (2): 132-4
- 87.) Doekes, G.; Kaal, M. J.; van Ieperen van Dijk, A. G. (1993) : Allergens of *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans*. *Physiochemical characterisation. Allergy* 48: 391-393

- 88.) Doekes, G.; van Ieperen van Dijk, A. G. (1993) : Allergens of *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans*. Cross reactivity of IgE-binding components. *Allergy* 48: 394-400
- 89.) Döring, H. F. (1985): Zur Therapie und Ätiologie der Seborrhoe. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 60, Heft 24: 1940-1950
- 90.) Domonkos, A. N. (1971): Seborrheic Dermatitis And Psoriasis. *Andrew's Diseases of the Skin* 6th Edition: 204-209. Philadelphia – London – Toronto, W. B. Saunders
- 91.) Dorn, M.; Roehnert, K. (1977): Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium. *Journal of Investigative Dermatology* 69: 244-248
- 92.) Dowlati, B.; Firooz, A.; Khamesipour, A.; Lotfi, M.; Stuart, A.; Smith, E. B.; Larijani, B.; Dowlati, Y. (1998): Insulin Quantification in Patients with Seborrheic Dermatitis. *Archives of Dermatology* Vol. 134: 1043-1044
- 93.) Downing, D. T.; Strauss, J. S. (1974): Synthesis And Composition Of Surface Lipids Of Human Skin. *The Journal of Investigative Dermatology* 62(3): 228-244
- 94.) Downing, D. T.; Strauss, J. S.; Norton, L. A.; Pochi, P. E.; Stewart, M. E. (1977): The Time Course Of Lipid Formation In Human Sebaceous Glands. *Journal of Investigative Dermatology* 69: 407-412
- 95.) Drouhet, E.; Dompmartin, D.; Papachristou-Moraiti, P. (1980) : Dermatite experimentale *P. ovale* et (on) *P. orbiculare* chez le cobaye et le souris. *Sabouraudia* 18 : 149- 156

E

- 96.) Eckert, F.; Stolz, W. (1988): Zur Histologie und Ultrastruktur des Seborrhoischen Ekzems. Aktuelle Dermatologie, Sonderheft 1 Satelliten-Symposium im Rahmen der XXXV. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Das seborrhoische Ekzem – eine Standortbestimmung. München, 27. April 1988, 14. Jahrgang: 395-398
- 97.) Efalith Multicenter Trial Group (1992): A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26: 452-457
- 98.) Eichstedt. C. F. (1846) : Pilzbildung in der Pityriasis versicolor. *Froriep's Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilunde* 853: 270-271
- 99.) Eisenstat, B. A.; Wormser, G. P. (1984): Seborrheic Dermatitis and Butterfly Rash in AIDS. *The New England Journal of Medicine* 311: 189
- 100.) Elewski, B. E. (1990) : Does *Pityrosporum Ovale* Have a Role in Psoriasis. *Archives of Dermatology* Vol 126: 1111-1112
- 101.) Elewski, B. E. (1993): Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 28, No 5, Part 1: 28-34
- 102.) El Ouazzani, T.; Taz, F.; Zerouali, K.; Habibeddine, S.; Youssef, M.; El Daghri, N. (1996): Fungal and bacterial flora associated with infantile seborrheic dermatitis; Morococco study. *Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Band 168, No 001323
- 103.) Elsner, P. (1993): Morphologie und Verlauf des Seborrhoischen Ekzems. *Der Hautarzt* 44:181.
- 104.) Elsner, P. (1996): Topisches Lithiumsuccinat in der Therapie des seborrhoischen Ekzems, Ergebnisse der Schweizer multizentrischen Phase-IV-Studie. *Aktuelle Dermatologie* 22: 340-344

105.) Emara, S. H.; El-Mokassem, H. S. (1979): Gesamtlipide, Cholesterin und Phospholipide im Talg und Serum bei verschiedenen seborrhoischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 54 (14): 641-645

106.) Ernst, Th.-M. (1990): Die Lokalbehandlung des seborrhoischen Ekzems mit einem neuen clotrimazolhaltigen Externum. *Aktuelle Dermatologie* 16: 209-211

F

107.) Faergemann, J.; Fredriksson, T. (1979): Tinea Versicolor With Regard to Seborrheic Dermatitis. An epidemiological investigation. *Archives of Dermatology* Vol 115 (8): 966-968

108.) Faergemann, J. (1979): Experimental Tinea Versicolor in Rabbits and Humans with *Pityrosporum orbiculare*. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 72, No 1: 326-329

109.) Faergemann, J. (1979): Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: Mycological investigations, experimental infections and epidemiological surveys. *Acta Dermatovenereologica (Stockholm) Suppl.* 86: 1-23

110.) Faergemann, J.; Fredriksson, T. (1980): Age Incidence of *Pityrosporum orbiculare* on Human Skin. *Acta Dermatovenereologica* 60: 531-533

111.) Faergemann, J. Fredriksson, T. (1981): Experimental Infections in Rabbits and Humans with *Pityrosporum orbiculare* and *P. ovale*. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 77: 314-318

112.) Faergemann, J.; Tjernlund, U.; Scheynius, A.; Bernander, S. (1982): Antigenic Similarities and Differences in Genus *Pityrosporum*. *The Journal of Investigative Dermatology* 78: 28-31

113.) Faergemann, J.; Fredriksson, T. (1982): Tinea versicolor: Some New Aspects on Etiology, Pathogenesis, and Treatment. *International Journal Dermatology* 21: 8-11

114.) Faergemann, J.; Tjernlund, U.; Scheynius, A.; Bernander, S. (1982): Antigenic Similarities and Differences in Genus *Pityrosporum*. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 78, No 1: 28-31

115.) Faergemann, J.; Aly, R.; Maibach H. I. (1983): Quantitative Variations in Distribution of *Pityrosporum orbiculare* on Clinically Normal Skin. *Acta Dermatovenereologica* 63: 346-348

116.) Faergemann, J. (1983): Antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in Patients with Tinea Versicolor and Controls of Various Ages. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 80, No 2: 133-135

117.) Faergemann, J.; Howard, I; Maibach (1984): The *Pityrosporum* Yeasts. Their Role as Pathogens. *International Journal of Dermatology* 23: 463-465

118.) Faergemann, J. (1985): Lipophilic Yeasts in Skin Disease. *Seminars In Dermatology* Vol 4, No 3: 173-184

119.) Faergemann, J. (1985): Treatment of Seborrheic Dermatitis with Itraconazole. *Mykosen* 28, No.12: 612-618

120.) Faergemann, J.; Johansson, S.; Bäck, O. ; Scheynius, A. (1986): An immunological and cultural study of *Pityrosporum folliculitis*. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 14, No 3: 429-433

121.) Faergemann, J. (1986): Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*; treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with Miconazole- hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *British Journal of Dermatology* 114: 695-700

122.) Faergemann, J. (1987): The Use of Contact Plates for Quantitative Culture of *Pityrosporum Orbiculare*. *Mykosen* 30 (7): 298-304

123.) Faergemann, J.; Meinhof, W. (1988): *Pityrosporum-Follikulitis*. *Aktuelle Dermatologie* 14: 400-403

- 124.) Faergemann, J. (1988): The antifungal activities of ketoconazole and itraconazole against *Pityrosporum orbiculare* treated in vitro and in a rabbit model. In: *Seborrhoeic dermatitis and dandruff – a fungal disease*, edited by S. Shuster and N. Blatchford, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 132: 47-52
- 125.) Faergemann, J. (1989): Treatment of Seborrhoeic Dermatitis with Bifonazole. *Mycoses* 32 (6): 309-311
- 126.) Faergemann, J. (1989): A New Model for Growth and Filament Production of *Pityrosporum Ovale* (Orbiculare) on Human Stratum Corneum In Vitro. By the Society for Investigative Dermatology Inc. : 117-119
- 127.) Faergemann, J.; Borgers, M. (1990): The Effect of Ketoconazole and Itraconazole on the Filamentous Form of *Pityrosporum ovale*. *Acta Dermatovenereologica* (Stockholm) 70: 172-176
- 128.) Faergemann, J. (1990): Treatment of Seborrhoeic Dermatitis of the Scalp with Ketoconazole Shampoo. A Double-blind Study. *Acta Dermatovenereologica* 70: 171-172
- 129.) Faergemann, J. (1992): Treatment of Pityriasis Versicolor with a single dose of Fluconazole. *Acta Dermatovenereologica* (Stockholm) 72: 74-75
- 130.) Faergemann, J. (1994): Mikrobiologie und Klinik des seborrhoischen Ekzems. *Aktuelle Dermatologie* 20: 403-405
- 131.) Faergemann, J.; Jones, T. C.; Hettler, O.; Loria, Y. (1996): *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *British Journal of Dermatology* 134, Suppl. 46: 12-15
- 132.) Faergemann, J. (1997): *Pityrosporum* yeasts – what's new? *Mycoses* 40, Suppl. 1: 29-32
- 133.) Faergemann, J. (1999): *Pityrosporum* species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 54: 413-419
- 134.) Faergemann, J.; Bergbrant, I.-M.; Dohse, M.; Scott, A.; Westgate, G. (2001): Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *British Journal of Dermatology* 144(3): 549-556
- 135.) Farr, P. M.; Shuster, S. (1984): Treatment of Seborrhoeic Dermatitis with topical Ketoconazole. *The Lancet*: 1271-1272
- 136.) Farr, P. M. (1988): Initial studies on the treatment of seborrhoeic dermatitis with oral ketoconazole. In: *Seborrhoeic dermatitis and dandruff – a fungal disease*, edited by S. Shuster and N. Blatchford, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 132: 5-11
- 137.) Farthing, C. F.; Staughton, R. C. D.; Rowland Payne, C. M. E. (1985): Skin disease in homosexual patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) and lesser forms of human T cell Leukaemia Virus (HTLV III) disease. *Clinical and Experimental Dermatology* 10: 3-12
- 138.) Fisher, B. K.; Warner, L. C. (1987): Cutaneous Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *International Journal of Dermatology* Vol 26, No 10: 615-630
- 139.) Ford, G. P.; Ive, F. A.; Midgley, G. (1982): *Pityrosporum* folliculitis and ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 107: 691-695
- 140.) Ford, G. P. (1984): *Pityrosporum* Folliculitis. *Internat. Journal of Dermatology* 23: 320-321
- 141.) Ford, G. P.; Farr, P. M.; Ive, F. A.; Shuster, S. (1984): The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *British Journal of Dermatology* III: 603-607

142.) Fritsch, P. (1998): Intoleranzreaktionen. Ekzemarten besonderer Charakteristik. Seborrhoisches Ekzem. In: Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1998, Seite 161-205 Coautoren: Auböck, J.; Grassegger, A.; Happle, R.; Hintner, H.; Höpfl, R.; Kofler, H.; Köhn, F.-M.; Küster, W.; May, R.; Partsch, H.; Romani, N.; Ruzicka, Th.; Schill, W.-B.; Schmuth, M.; Schuler, G.; Sepp, N.; Stary, A.; Stingl, G.; Trenkwalder, B.; Unterkircher, S.; Zangerle, R.; Zelger, B.

143.) Frost, Ph.; Orfanos, C. E. (1991): Psoriasis und seborrhoische Dermatitis. In: Haar und Haarkrankheiten, Gustav Fischer Verlag, 2. Auflage mit 4 Bänden: 643-661

144.) Fruin, A.; Ashbee, H. R.; Ingham, E.; Holland, K. T.; Cunliffe, W. J. (1992): Malassezia furfur IgG Subclasses In Patients with Seborrhoic Dermatitis and Controls. British Journal of Dermatology 127: 433.

G

145.) Gahlen von, W. (1963): Seborrhoisches Ekzem. Sonderdruck aus Ästhetische Medizin. 12. Jahrgang, Heft 8: 234-238

146.) Gans, O. (1950): Zum 100. Geburtstag von Paul Gerson Unna. (8.9.1950). Der Hautarzt 1. Jahrgang, Heft 9: 385-386

147.) Gans, O. (1952): Zur Pathogenese des Ekzems: „Morbus Unna“. Proc. 10th International Congress of Dermatology, London (British Medical Association London 1953: 30-54)

148.) Gertler, W. (1971): Zur Bezeichnung „seborrhoisches Ekzem“. Dermatologische Monatsschrift Bd.157: 484-490

149.) Gertler, W. (1972): Ekzema seborrhoicum. In: Systematische Dermatologie und Grenzgebiete, Band II: 718-733

150.) Glick, A. W.; Mones, R.; Wilentz, J. M. (1971): The effect of L-dopa on Seborrheic dermatitis in idiopathic Parkinson`s disease. Cutis 8: 24-28

151.) Gloor, M.; Wiegand, I.; Friederich, H. C. (1972): Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide beim sogenannten seborrhoischen Ekzem. Dermatologische Monatsschrift 158: 759-764

152.) Gloor, M.; Rosswag, J., Wirth, H. (1982): Vergleichende Untersuchungen über den Effekt von Hydrocortison und Steinkohlenteer auf die Epidermis des Meerschweinchens. Dermatologische Monatsschrift Band 168: 608-612

153.) Gloor, M.; Reimus, H. D.; Wirth, H. (1982): Cell-Kinetic Investigation on the Epidermis of Uninvolved Skin of Patients Suffering from Seborrheic Eczema. Archives of Dermatological Research 272: 139-141

154.) Goldschmidt, H.; Theu, M. A. (1972): Exfoliative Cytology of Psoriasis and Other Common Dermatoses. Archives of Dermatology Vol 106: 476-483

155.) Goodfield, M. J. D.; Saihan, E. M.; Crowley, J. (1987): Experimental folliculitis with Pityrosopum orbiculare: the influence of host response. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) 67: 445-447

156.) Goodman, D. S.; Teplitz, E. .; Wishner, A.; Klein, R.; Burk, P. G.; Hershenbaum, E. (1987): Prevalence of cutaneous disease in patients with aquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. Journal of the American Academy of Dermatology 17: 210-220

157.) Gordon, M. A. (1951): The lipophilic yeastlike organisms associated with tinea versicolor. Journal of Investigative Dermatology 17: 267-272

158.) Gosse, R. M.; Vanderwyk, R. W. (1969): The Relationship of Nystatin-Resistant Strains of *Pityrosporum ovale* to dandruff. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. 20: 603-613

159.) Gould, D. J.; Davies, M. G.; Kersey, P. J. W. (1988): Topical lithium succinate – a safe and effective treatment for seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 119 (Suppl. 33): 27-28

160.) Green, R. S.; Downing, D. T.; Pochi, P. E.; Strauss, J. S. (1970): Anatomical Variations In The Amount And Composition Of Human Skin Surface Lipid. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 51, No 3: 240-247

161.) Green, C. A.; Farr, P. M.; Shuster, S. (1987): Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 116: 217-221

162.) Groisser, D.; Bottone, E. J.; Lebowitz, M. (1989): Association of *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) with Seborrhoeic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 20, No 5, Part 1: 770-773

163.) Gross, P.; McCarthy, J. T. (1963): Dermatitis Seborrhoides. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten* von J. Jadassohn, Ergänzungswerk, Bd. 3, Teil 2: 1-34. Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York

164.) Grosshans, E. (1988): Seborrhoisches Ekzem oder Pityrosporese? *Annals of Dermatology and Venereology* 115 (1) : 79-86

165.) Guin, J. D. (1985) : Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Clinical Research Report R 41 400/139*, Janssen Pharmaceutica.

166.) Gupta, A. K.; Kohli, Y.; Faergemann, J.; Summerbell, R. C. (2000): In vitro susceptibility of seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *British Journal of Dermatology* 142: 758-765

H

167.) Hausteil, U.-F. (1974): Zur Differentialdiagnose des Ekzems im Säuglingsalter. *Dermatologische Monatsschrift* Band 160, Heft 11: 910-913

168.) Hakansson, Ch.; Faergemann, J.; Löwenhagen, G.-B. (1988): Studies to the Lipophilic Yeast *Pityrosporum ovale* in HIV-positive and HIV-negative Homosexual Men. *Acta Dermatovenereologica* (Stockholm) 68: 422-426

169.) Hay, R. J.; Midgley, G. (1988): Pathogenic mechanisms of *Pityrosporum* infection. In: *Seborrhoeic dermatitis and dandruff – a fungal disease*, edited by S. Shuster and N. Blatchford, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 132: 13-19

170.) Hay, R. J. (1996): Yeast Infections. *Dermatologic Clinics* Vol 14, No 1: 113-124

171.) Hay, R. J.; Graham-Brown, R. A. C. (1997): Dandruff and seborrhoeic dermatitis: causes and management. *Clinical and experimental dermatology* 22: 3-6

172.) Hecker, Ch. (1995): Zur Behandlung des Eczema seborrhoicum capillitii. *Der Deutsche Dermatologe* 43: 71-72

173.) Henderson, C. A.; Taylor, J.; Cunliffe, W. J. (2000): Sebum excretion rates in mothers and neonates. *British Journal of Dermatology* 142: 110-111

174.) Heng, M. C. Y.; Henderson, C. L.; Barker, D. C.; Habberfeld, G. (1990): Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of Seborrhoeic dermatitis as assessed by a simplified technique. *Journal of the American Academy of Dermatology* 23: 82-86

- 175.) Herpolsheimer, Ch. (1987): Wasserphobie mit echter „seborrhoischer Dermatitis“. Auf dem 46. Kölner Dermatologenabend der Universität-Hautklinik Köln (25. November) Vorsitz: G. K. Steigleder
- 176.) Hill, M. K.; Goodfield, J. D.; Rodgers, F.; Saihan, E. M. (1990): Skin Surface Electron Microscopy in Pityrosporum Folliculitis. *Archives of Dermatology* Vol 126, 2: 181-184
- 177.) Hodgson-Jones, I. S.; MacKenna, R. M. B.; Wheatley, V. R. (1952): The Study Of Human Sebaceous Activity. *Acta Dermatovenereologica* Vol 32, Suppl. 29: 155-161
- 178.) Hodgson-Jones, I. S.; MacKenna, R. M. B.; Wheatley, V. R. (1953): The surface skin fat in seborrhoic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 65: 246-251
- 179.) Höffler, U.; Gloor, M.; Peters, G.; Bräutigam, H. L.; Thurn, A.; Pulverer, G. (1980): Qualitative und Quantitative Investigations on the Resident Bacterial Skin Flora in Healthy Persons and in the Non-affected Skin of Patients with Seborrhoic Eczema. *Archives of Dermatological Research* 268: 297-312
- 180.) Holland, D. B.; Cunliffe, W. J.; Norris, J. F. B. (1998): Differential response of sebaceous glands to exogenous testosterone. *British Journal of Dermatology* 139: 102-103
- 181.) Holleran, W. M.; Feingold, K. R.; Mao-Qiang, W. N.; Gao, J. M.; Elias, P. M. (1991): Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *Journal of Lipid Research* 32: 1151- 1158
- 182.) Holzege, K. (1986): Wie behandle ich das seborrhoische Ekzem? *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 61, Heft 7: 479-481
- 183.) Hornstein, O. P. (1986): Anmerkungen und Vorschläge zur Definition und Klassifikation der Ekzemkrankheiten. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 61 (18):1281-1296
- I**
- 184.) Imamura, S.; Pochi, P. E.; Strauss, J. S.; McCabes, W. (1969): The Localisation And Distribution Of Corynebacterium Acnes And Its Antigens In Normal Skin And In Lesions Of Acne vulgaris. *The Journal of Investigative Dermatology* 53 (2): 143-150
- 185.) Ippolito, F. (1992): Zur Pathogenese und Therapie des seborrhoischen Ekzems *Giornale italiano di Dermatologia e Venereologia* 127: 1-6
- 186.) Ive, F. A. (1988) : The treatment of seborrhoic dermatitis and dandruff with topical ketoconazole. In: Shuster, S.; Blatchford, N. (Eds.) *Seborrhoic dermatitis and dandruff – a fungal disease. International Congress and Symposium Series, No 132: 21-27, Royal Society of Medicine Services, London*
- 187.) Ive, F. A. (1991): An Overview Of Experience With Ketoconazole Shampoo. *Drug Focus BJCP* Vol 45, No 4: 279-284
- J**
- 188.) Jackson, R. (1978): A Dissertation On Some Of The Terms Used To Describe The Living Gross Pathology Of The Human Skin. *Clinical and Experimental Dermatology* 3: 241-247
- 189.) Janssen Pharmaceutica (1989): Ketoconazole in Seborrhoic Dermatitis and Dandruff. N99246/1 A Review. Supported by an educational grant from Janssen Pharmaceutica. Editorial development by Adis Press © 1989 printed in Hong Kong by Topan Printing (H. K.) Ltd.: 1-62
- 190.) Janssen-Pharmaceutica (1991): Terzolin Pressekonferenz im Rahmen der 25. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Essen 29.08.1991 Janssen Pharmaceutica Adis press.
- 191.) Janssen, M.; Glitsch, M. (1994): Kontaktallergie auf Prednicarbat. *Aktuelle Dermatologie* 20: 390-392

192.) Jensen, B. L.; Weismann, K.; Sindrup, J. H.; Sondergaard, J.; Schmidt, K. (2000): Incidence and prognostic significance of skin disease in patients with HIV/AIDS: a 5-year observational study. *Acta Dermatovenereologica* 80(2): 140-3

193.) Johansson, S.; Karlstrom, K. (1991): IgE-binding components in *Pityrosporum orbiculare* identified by an immunoblotting technique. *Acta Dermatovenereologica* 71(1): 11-16

194.) Jordan, P.; Nolting, S. (1971): *Tinea amiantacea*. Begriff, Bedeutung und Anweisung zur Behandlung. *Schrift. Marchionini-Stiftg.* 2: 55-58

195.) Jung, E. G. (1988): Die Lokalbehandlung des seborrhoischen Ekzems mit Ketokonazol. Eine multizentrische Doppelblindstudie an 204 Patienten. *Aktuelle Dermatologie* 14: 420-423

K

196.) Kahlke, B.; Brasch J.; Christophers, E.; Schröder, J.-M. (1996): Dermatophytes Contain a Novel Lipid-Like Leukocyte Activator. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 107, No 1: 108.

197.) Kanwar, A. J.; Majid, A.; Garg, M. P.; Singh, G. (1981): Seborrheic Dermatitis-like Eruption Caused by Cimetidine. *Archives of Dermatology* Vol 117: 65-66

198.) Kanwar, A. (1994): Seborrheic Dermatitis in Childhood?. *Dermatology* 189: 209.

199.) Katayama, I. Sawada, Y.; Nishioka, L. (1999): The seborrheic pattern of dermatomyositis. *British Journal of Dermatology* 140: 978-979

200.) Katsambas, A.; Antoniou, Ch.; Frangouli, E.; Avgerinou, G.; Michaelidis, D.; Stratigos, J. (1989): A double-blind trial of treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortisone cream. *British Journal of Dermatology* 121: 353-357

201.) Kellum, R. E. (1967): Short Chain Fatty Acids of Human Skin Surface Lipids. *The Journal of Investigative Dermatology* 48 (4): 364-371

202.) Kellum, R. E.; Strangfeld, K. (1972): *Acne vulgaris*. Studies in Pathogenesis: Fatty Acids of Human Surface Triglycerides From Patients With and Without Acne. *The Journal of Investigative Dermatology* 58 (5): 315-318

203.) Kesavan, Sh.; Holland, K. T.; Cunliffe, W. J.; Ingham, E. (1997): The Effect Of De-Lipidisation On The Immunomodulatory Activity Of *Malassezia* Species. Abstracts for the IV. International Dermatology Symposium Berlin "Sebaceous Gland, Acne and Related Disorders – Basic and Clinical Research, Clinical Entities And Treatment". University Medical Center Benjamin Franklin, Berlin, Germany (April 11-13)

204.) Kesavan, S.; Holland, K. T.; Ingham, E. (2000): The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species in vitro. *Medical Mycology* 38(3): 239-247

205.) Kieffer, M.; Bergbrant, I.-M.; Faergemann, J.; Jemec, G. B. E.; Ottevanger, V.; Skov, P. S.; Svejgaard, E. (1990): Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and Seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 22: 739-742

206.) Kirk, J. E.; Chieffi, M. (1956): The 20-Minute Rate Of Sebaceous Secretion In The Forehead. *The Journal of Investigative Dermatology* 27: 15-17

207.) Kligman, A. M.; Leyden, J. J.; Stewart, R. (1977): New Uses For Benzoyl Peroxide: A Broad-Spectrum Antimicrobial Agent. *International Journal of Dermatology* Vol 16, No 5: 413-417

208.) Kligman, A.M.; Leyden, J. (1983): Seborrheic Dermatitis. *Seminars in dermatology* Vol 2, No 1: 57-59

209.) Kligman, A. M.; McGinley, K. J.; Leyden, J. J. (1991): Kopfschuppen. Ihre Ursache und Behandlung. In: Orfanos Haar und Haarkrankheiten : 663-680

210.) Kohn, St. R.; Pochi, P. E.; Strauss, S.; Sax, D. S.; Feldmann, R.G.; Timberlake, W. H. (1973): Sebaceous Gland Secretion In Parkinson's Disease During L-Dopa Treatment. The Journal of Investigative Dermatology Vol 60, No 3: 134-136

211.) Konrád, B.; Cerniková, M. (1963): Biochemische Untersuchungen bei Dermatitis seborrhoica. Dermatologische Wochenschrift 147: 383-385

212.) Korting, H. C. (1988): Seborrhoisches Ekzem bei HIV-Infektion. Aktuelle Dermatologie 14: 404-407

213.) Korting, H. C. (1988): Das seborrhoische Ekzem auf dem Weg ins nächste Jahrhundert. Aktuelle Dermatologie 14: 425-426

214.) Korting, H. C.; Loferer, S.; Hamm, N. (1991): Vergleichende Bewertung von drei unterschiedlichen Medien zur quantitativen Erfassung von Malassezia furfur auf Brust und Rücken mittels der Detergens-Waschmethode. Mycoses 34: 267-271

215.) Kröger, S.; Neuber, K.; Gruseck, E.; Ring, J.; Abeck, D. (1995): Pityrosporum ovale Extracts Increase Interleukin-4, Interleukin-10 and IgE Synthesis in Patients with atopic eczema. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) 75: 357-360

L

216.) Langtry, J. A. A.; Rowland, C. M. E.; Staughton, R. C. D.; Stewart, J. C. M.; Horrobin, D. F. (1997): Topical lithium succinate ointment (Efalith) in the treatment of AIDS-related seborrhoic dermatitis. Clinical and Experimental Dermatology 22: 216-219

217.) Lassus, A.; Nolting, K. S.; Savopoulos, Ch. (1988) : Vergleich von Ciclopiroxolamin 1%-Creme mit Ciclopirox 1%-Hydrocortisonazetat 1%-Creme bei der Behandlung entzündeter oberflächlicher Mykosen. Clinical Therapeutics, Band 10, Nr. 5: 594-599

218.) Leeming, J. P.; Notman, F. H. (1987): Improved methods for isolation and enumeration of Malassezia furfur from human skin. Journal of Clinical Microbiology 25: 2017-2019

219.) Leeming, J. P.; Burton, J. L. (1990): Lithium succinate and seborrhoic dermatitis: an antifungal mode of action? British Journal of Dermatology 122: 718-719

220.) Leeming, P. (1993): Use of Topical Lithium Succinate in the Treatment of Seborrhoic Dermatitis. Dermatology 187: 149-150

221.) Leonhardi, G. (1959): Seborrhoisches Ekzem (Dysseborrhoische Dermatitis, Morbus Unna) In: Dermatologie und Venereologie, Hrsg. Geffron und Schoenfeld, Thieme – Stuttgart: 618-634

222.) Lever, W. F. (1997): Seborrhoic Dermatitis. In: Lever's Histopathology of the Skin, Eighth Edition, contributors Elder, D., Elenitsas, R., Jaworsky, Ch., Johnson Jr., B.; Lippincott-Raven Verlag: 215.

223.) Leyden, J. J.; McGinley, K. J.; Kligman, A. M. (1976): Role of Microorganisms in Dandruff. Archives of Dermatology Vol 112: 333-338

224.) Lindborg, M.; Magnusson, C. G.; Zargari, A.; Schmidt, M.; Scheynius, A.; Crameri, R.; Whitley, P. (1999): Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast Malassezia furfur by phage surface display technology. The Journal of Investigative Dermatology 113(2): 156-161

225.) Lindgren, L.; Wahlgren, C. F.; Johansson, S. G.; Wiklund, I.; Norvall, S. L. (1995): Occurrence and clinical features of sensitization to Pityrosporum orbiculare and other allergens in children with atopic dermatitis. Acta Dermatovenereologica 75(4): 300-304

226.) Lindmaier, A.; Lindmayr, H.; Schmidt, J. B. (1987): Kopfschuppen – ein atopisches Stigma? *Der Hautarzt* 38: 138-141

227.) Lober, C. W.; Clifford W.; Belew, P. W.; Rosenberg E. W.; Bale, G. (1982): Patch Tests With Killed Sonicated Microflora in Patients With Psoriasis. *Archives of Dermatology* Vol 118: 322-325

228.) Lookingbill, D. P.; Cunliffe, W. J. (1986): A direct gravimetric technique for measuring sebum excretion rate. *British Journal of Dermatology* 114: 75-81

229.) Ludolph-Hauser, D.; Michelsen, S.; Korting, H. Ch. (1998): Pustulöse Dermatitis nach Anwendung einer zu hoch konzentrierten magistralen Dithranolzubereitung bei seborrhoischem Ekzem. *Der Hautarzt* 49: 781-783

M

230.) MacKee, G. M.; Lewis, G. M. (1938): Dandruff And Seborrhoea. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 1:131-139

231.) MacKee, G. M.; Lewis, G. M.; Pinkerton, M. E.; Hopper, M. E. (1939): Dandruff And Seborrhoea. Flora of the Face and further Studies on the Flora of the Scalp. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 2: 31-203

232.) MacLeod, M. H.; Downing, G. M. (1928): An Experimental Study of the Pityrosporon of Malassez: Its Morphology, Cultivation and Pathogenicity. *British Journal of Dermatology* Vol XL: 139-148

233.) Maia da Oliveira, M. M.; Garcia da Veiga, R.; Borges Sereno, A.; Manela, M.; Pereira, A. C. (1988): Hauterkrankungen beim erworbenen Immundefektsyndrom. *Anais Brasileiros de Dermatol* 63: 63-66

234.) Maietta, G.; Fornaro, P.; Rongioletti, F., Rebora, A. (1990): Patients with Mood Depression Have a High Prevalence od Seborrhoic Dermatitis. *Acta Dermatovenereologica (Stockholm)* 70: 342-434

235.) Maietta, G.; Rongioletti, F.; Rebora, A. (1991): Seborrhoic dermatitis and daylight. *Acta Dermatovenereologica* 71 (6): 538-539

236.) Makimura, K.; Tamura, Y.; Kudo, M.; Uchida, K.; Saito, H.; Yamaguchi, H. (2000): Species identification and strain typing of *Malassezia* species stock strains and clinical isolates based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *Journal of Medical Microbiology* 49(1): 29-35

237.) Malassez, L. (1874) : Note sur le champignon du pityriasis simplex. *Archive of Physiology and Pathology (Series 2)* 1: 451-464 (nach Gordon 1951)

238.) Marchionini, A. (1934): Säuresalbenbehandlung seborrhoischer Hauterkrankungen des Gesichtes, aus der Hautklinik der Universität in Freiburg. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* Nr. 25/60: 934-935

239.) Marchionini, A.; Manz, E.; Huss, F. (1938): Der Cholesteringehalt der Hautoberschicht bei der Seborrhoea und bei der Psoriasis: Beitrag zur Kenntnis der pathochemischen Hautkonstitution des Status seborrhoicus. *Archive of Dermatology and Syphiology (Berlin)* 176: 613-645

240.) Marghescu, S. (1986): Über die Ekzematide. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 61, Heft 6: 337-343

241.) Marghescu, S. (1992): Seborrhoische Dermatitis und Kopfschuppen. Was gibt es Neues? *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 67 (1): 27-29

242.) Marino, C. T.; McDonald, E.; Romano, J. F. (1991): Seborrhoic dermatitis in aquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 48(3): 217-218

- 243.) Marks, R.; Pearse, A. D.; Walker, A. P. (1985): The effect of a shampoo containing zinc pyrithione on the control of dandruff. *British Journal of Dermatology* 112: 415-422
- 244.) Marples, R. R.; Downing, D. T.; Kligman, A. M. (1972): Influence Of *Pityrosporum* Species In The Generation Of Free Fatty Acids In Human Surface Lipids. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 58, No 3: 155-159
- 245.) Martin-Scott, D. (1952): The *Pityrosporum* *Ovale*. *British Journal of Dermatology* 64: 257-273
- 246.) Mathes, B. M.; Douglass, M. C. (1985): Seborrheic dermatitis in patients with aquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 13, No 6: 947-951
- 247.) Matis, W. L.; Triana, A.; Shapiro, R.; Eldred, L.; Polk, B. F.; Hood, A. F. (1987): Dermatologic Findings associated with human immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 17: 746-751
- 248.) Mayser, P.; Gründer, K. (1995): Wachstumshemmung von Hefen der Gattung *Malassezia* durch pharmakologische Konzentrationen von Polidocanol. *Mycoses* 38: 23-27
- 249.) Mayser, P. (1996) *Malassezia* spp.- assoziierte Krankheitsbilder – Pathogenese, zeitgemäße Therapie und Prophylaxe (I + II). *Der Deutsche Dermatologe* 44: 1182-1192
- 250.) Mayser, P.; Wille, G.; Imkamp, A.; Thoma, W.; Arnold, N.; Monsees, T. (1998): Synthesis of fluorochromes and pigments in *Malassezia furfur* by use of tryptophan as the single nitrogen source. *Mycoses* 41(7-8): 265-271
- 251.) Mayser, P.; Gross, A. (2000): IgE antibodies to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopic dermatitis, Seborrheic eczema or Pityriasis versicolor, and identification of respective allergens. *Acta Dermatovenereologica* 80(5): 357-361
- 252.) Mc Ginley, K. J.; Marples, R. R.; Plewig, G. (1969): A Method For Visualizing And Quantitating The Desquamating Portion Of The Human Stratum Corneum. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 53, No 2: 107-111
- 253.) McGinley, K. J.; Leyden, J. J.; Marples, R. R.; Kligman, A. M. (1975): Quantitative Microbiology Of The Scalp In Non-Dandruff, Dandruff, And Seborrheic Dermatitis. *The Journal of Investigative Dermatology* 64: 401-405
- 254.) Meigel, W.; Plänitz, V. (1994): Die Lokalbehandlung der seborrhoischen Dermatitis. *Der Deutsche Dermatologe* 4: 547-554
- 255.) Meinhof, W. (1975): Differentialdiagnose Mykose – Ekzem. *Der Hautarzt* 26: 81-84
- 256.) Meinhof, W. (1995): *Pityrosporum*-Hefen (*M.furfur*, *P.orbiculare*, *P.ovale*, *P.pachydermatis*) als Krankheitserreger. *Aktuelle Dermatologie* 21: 366-370 - nach einem Vortrag gehalten anlässlich der Tagung „50 Jahre Dermatologie an den Städtischen Krankenanstalten Bielefeld-Mitte“ am 13.05.1995 in Bielefeld.
- 257.) Meisel, C. (1988): Das seborrhoische Ekzem aus der Sicht des niedergelassenen Dermatologen. *Aktuelle Dermatologie* 14: 416-419
- 258.) Menni, S.; Ciuffreda, A.; Baietta, S.; Piccino, R.; Scotti, L. (1988): Epidemiological Data on infant seborrhoeic dermatitis in 12 years outpatients activity 1974-1985 at the Departement of Clinical Dermatology I and Pediatric Dermatology of the University of Milan. In: *Giornale italiano di Dermatologia e Venereologia* 123: 415-416
- 259.) Menzel, I.; Holzmann, H. (1986): Überlegungen zum seborrhoischen Kopfeckzem und der Psoriasis capillitii im Zusammenhang mit intestinalen Mykosen. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 61 (7): 451-454

- 260.) Menzel, I.; Holzmann, H. (1988): Seborrhoisches Ekzem, Psoriasis und intestinaler Hefepilzbefall. Ein neues pathogenetisches Konzept? *Aktuelle Dermatologie* 14: 314-316
- 261.) Metz, J.; Metz, G. (1975): Zur Ultrastruktur der Epidermis bei Seborrhoischem Ekzem. *Archiv für Dermatologische Forschung* 252: 285-296
- 262.) Midgley, G.; Hay, R. J. (1988): Serological responses to *Pityrosporum* (*Malassezia*) in seborrhoic dermatitis demonstrated by ELISA and Western blotting. *Bullet of the Society of Mycological Medicine* 17: 267-276
- 263.) Midgley, G. (1989): The diversity of *Pityrosporum* (*Malassezia*) yeasts in vivo and in vitro. *Mycopathologica* 106: 143-153
- 264.) Midgley, G. (2000): The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Medical Mycology* 38, Suppl 1: 9-16
- 265.) Miescher, G. (1962): Ekzem. Histopathologie, Morphologie, Nosologie. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten* (Jadassohn) Springer, Berlin Göttingen Heidelberg Band II, 1 Seite 11-112
- 266.) Miettinen, T. A.; Valtonen, V. V. (1994): Ketoconazole And Cholesterol Synthesis. *The Lancet*: 1271-1272
- 267.) Mittag, H. (1995): Feinstrukturelle Untersuchung von *M. furfur* II. Die Zellwand der Hefezellen. *Mycoses* 38: 13-21
- 268.) Mittag, H. (1996): Morphologie of *Malassezia*-associated diseases. *Mycoses* 39, Suppl 1: 13-19
- 269.) Moehrle, M.; Dennenmoser, B.; Schlagenhauff, B.; Thomma, S.; Garbe, C. (2000): High prevalence of seborrhoic dermatitis on the face and scalp in mountain guides. *Dermatology* 201(2): 146-7
- 270.) Moore, M.; Kile, R. L.; Engman, M. (1926): *Pityrosporum ovale* (bottle bacillus of Unna, spore of *Malassez*) – Cultivation and possible role in seborrhoic dermatitis. *Archive of Dermatology and Syphilology* 33: 457-472
- 271.) Moore, M. (1940): *Malassezia Furfur*, The Cause Of Tinea Versicolor. *Archives of Dermatology and Syphilology* Vol 41:253-260
- 272.) Montes, L. F.; Pittillo, R. F.; Hunt, D.; Narkates, A. J.; Dillon, H. C. (1971): Microbial Flora of Infant's Skin. *Archive of Dermatology* Vol 103: 400-406
- N**
- 273.) Nakabayashi, A.; Sei, Y.; Guillot, J. (2000): Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Medical Mycology* 38(5): 337-341
- 274.) Nazzaro Porro, M.; Passi, S.; Caprilli, F.; Nazarro, P.; Morpurgo, G. (1976): Growth Requirements And Lipid Metabolism Of *Pityrosporum Orbiculare*. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 66, No 3: 178-182
- 275.) Nazzaro-Porro, M.; Passi, S.; Caprilli, F. (1977): Induction of hyphae in cultures in *Pityrosporum* by cholesterol and cholesterol esters. *Journal of Investigative Dermatology* 69: 531-534
- 276.) Nazzaro- Porro, M.; Passi, S.; Picaro, M.; Mercantini, R.; Breathnach, S. (1986): Lipoxygenase Activity of *Pityrosporum* In Vitro und In Vivo. *The Journal of Investigative Dermatology* 87: 108-112
- 277.) Nenoff, P.; Haustein, U.-F. (1994): Der Effekt antiseborrhoischer Substanzen gegenüber *Pityrosporum ovale* in vitro. *Der Hautarzt* 45: 464-467

- 278.) Nenoff, P.; Hausteil, U.-F.; Münzberger, C. (1995): In vitro Activity of Lithium Succinate against *Malassezia furfur*. *Dermatology* 190: 48-50
- 279.) Nenoff, P. (1997): In vitro-Empfindlichkeitstestung von *M.furfur*. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten* 72: 104-109
- 280.) Nenoff, P.; Reinl, P.; Hausteil, U.-F. (2001): Der Hefepilz *Malassezia*. Erreger, Pathogenese und Therapie. *Der Hautarzt* 52: 73-86
- 281.) Neuber, K.; Kroger, S.; Gruseck, E.; Abeck, D.; Ring, J. (1996): Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL-2, IL-10, IFN γ) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrhoeic dermatitis. *Archive of Dermatological Research* 288: 532-536
- 282.) Neumann, H. A. M.; Berretty, P. J. M. (1981): Treatment of *Pityrosporum Folliculitis* with Ketoconazole (R 41400). *Mykosen* 24, Heft 3: 167-171
- 283.) Nicholls, D. S. H.; Midgley, G.; Hay, R. (1990): Patch testing against *Pityrosporum* antigen. *Clinical and Experimental Dermatology* 15: 75-78
- 284.) Niermann, H. (1967): Genetische Faktoren beim Ekzem. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten* 42, 13: 485-486
- 285.) Nikolowski, W. (1953): Über die differentielle Morphogenese des sogenannten seborrhoischen Ekzems. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* Band 196: 501-600
- 286.) Nikolowski, W. (1984): Antwort auf die Frage, ob es bei dem seborrhoischen Ekzem erfolgreichere Methoden hinsichtlich längerer Rezidivfreiheit – insbesondere nach vorausgegangener Corticoidtherapie gibt. *Der Deutsche Dermatologe* Heft 7: 717-718
- 287.) Nolting, S. (1988): „100 Jahre seborrhoisches Ekzem“. *Aktuelle Dermatologie* 14: 392-394. Vortrag auf dem Satelliten – Symposium Das seborrhoische Ekzem – eine Standortbestimmung. München 27.04.1988
- 288.) Nolting, S. (1988): Mykologische Beobachtungen vor 200 Jahre. *Pilzdialog* 2: 37-38
- 289.) Nolting, S. (1989): Das seborrhoische Ekzem – eine Mykose. *Pilzdialog* 2: 31-34
- 290.) Nolting, S. (1990): Seborrhoisches Ekzem. Mit einem Antimykotikum auf Erfolgskurs. *Kassenarzt* 12: 52-53
- 291.) Nolting, S. (1990): Seborrhoisches Ekzem . Therapie heute. Multizentrische Studie mit Ketoconazol an 1342 Patienten in 269 Praxen. *TW Dermatologie* 20 (2): 97-100
- 292.) Nolting, S.; De Doncker, P. (1991): Topical ketoconazole in seborrhoeic dermatitis and dandruff : a review. XI. Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (June 24-28) Montreal, Canada.
- 293.) Nolting, S. (1991): Ketoconazole Creme beim seborrhoischen Ekzem. *Hautnah* 3: 130-131
- 294.) Nolting, S. (1991): Das seborrhoische Ekzem – eine wiederentdeckte Hautkrankheit. *TW Dermatologie* 21: 182-184
- 295.) Nolting, S.; Cauwenbergh, G. (1991): Arzneimitteltherapie aktuell. Ketoconazol, neues Haarwaschmittel gegen Schuppen und seborrhoische Dermatitis. Pressekonferenz „Terzolin- Ketoconazol in Haarwaschform – ein neues Therapeutikum gegen die Schuppenkrankheit“. Essen (29. August)
- 296.) Nolting, S. (1992): Behandlung der Kopf- und Hautschuppen durch Antimykotika. *Jatros Dermatologie* (6) 1: 20.

- 297.) Nolting, S. (1992): Antimykotikum mit antiphlogistischer Wirkung. *TW Dermatologie* 22 (2): 130-136
- 298.) Nolting, S.; Fegeler, K. (1992) : Pityriasis versicolor. In: *Medizinische Mykologie*, 4. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg New York : 108 – 112
- 299.) Nolting, S. (1992): Ketoconazol bei seborrhoischer Dermatitis und Hautschuppen. *Hautnah* 2: 52-54
- 300.) Nolting, S. (1992): Die seborrhoische Dermatitis. *TW Dermatologie* 22: 369-370
- 301.) Nolting, S. (1993): Die Therapie der Erkrankung aus dem seborrhoischen Formenkreis. *Aktuelle Dermatologie* 19: 255-256
- 302.) Nolting, S.; Schulz, H.; Ulbricht, H.; Beck, W. (1994): Ekzemerkrankungen und kortikoidbedürftige Dermatosen. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin* 70: 257-262
- 303.) Nolting, S. (1995): Von Schuppen befreit: Macht Ursachenbehandlung dauerhaften Erfolg möglich? Vortrag, Lissabon 09.12.1995
- 304.) Nolting, S. (1995): Seborrhoic dermatitis/ Pityriasis versicolor – indication for antimycotics. Vortrag auf dem Expertentreffen HOE 296b. USA 06.01.1995. Development of Ciclopirox Medical Shampoo in seborrhoic dermatitis and Pityriasis versicolor.
- 305.) Nolting, S. (1997): Seborrhoisches Ekzem. *Internistische Praxis* 37: 119-123, Hans Marseille Verlag GmbH München
- 306.) Nolting, S.; Preuss, M.; Ulbricht, H.; Römisch, U. (1998): Mykosen der Hautoberfläche: Ihre Bedeutung und Handhabung in der Praxis des niedergelassenen Dermatologen. *Skin & more klassische und kosmetologische Dermatologie* ©by von papen edition @gmbh medical edition: 1-6
- 307.) Nolting, K. S. (6/1998): Die seborrhoische Dermatitis , ein oft unterschätztes dermatologisches Krankheitsbild. *Münchener Medizinische Wochenschrift* (51/52) 140: 44-50 -Sonderdruck aus: *Hautnah Dermatologie Allgemein*: 1-4
- 308.) Nolting, K.-S. (5/1999): Mikrobiologische Untersuchungen des Canesten®-Schuppen-Shampoos Plus im Vergleich zu den Referenzpräparaten: Terzolin®-Lösung, Cloderm®-Lösung und Neutrogena®-Basisshampoo. *Haut Band X*.
- 309.) Nolting, K. S.; Ulbricht, H. (1999): Ciclopiroxolamin. Standortbestimmung eines modernen Evergreens in der Antimykotika Therapie. Sonderdruck aus *ÄP Dermatologie* Heft 7-8: 1-4
- 310.) Nolting, K.-S.; Ulbricht, H. (1/2000) Wirksame Antimykotika im Einsatz. Das seborrhoische Ekzem. *Wirtschaftsmagazin für den Hautarzt* 5. Jahrgang, 22
- 311.) Nolting, S.; Ulbricht, H. (2000): Pilzkrankungen von Kopf bis Fuß. *Dermatosen im Bild*. Aventis Pharma Deutschland GmbH: 1-46
- 312.) Nolting, S. (2001): Antimykotika nicht nur bei Mykosen. Abschiedssymposium für Prof. Dr. med. S. Nolting (Münster, 17.März) *Mykologie und Dermatologie – eine Symbiose*.
- 313.) Nordvall, S. L.; Lindgren, L.; Johansson, S. G. O.; Johansson, S.; Petrini, B. (1992): IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* and *Staphylococcus aureus* in patients with very high serum total IgE. *Clinical and Experimental Allergy* 22(8): 756-761
- O**
- 314.) Oranje, A. P. ; Van Reede, E. C. ; Vuzevski, V. D. ; Dzoljic-Danilovic, G.; Kate, F. J.; Stolz, E. (1986) : Infantile seborrhoic dermatitis. Morphological and immunopathological study. *Dermatologica* (1986) 172(4): 191-195

315.) Orfanos, C. E. ; Zouboulis, Ch. C. (1998): Oral Retinoids in the Treatment of Seborrhoea and Acne. *Dermatology* 196: 140-147

316.) Ortonne, J.-P.; Lacour, J.-P.; Vitetta, A.; Le Fichoux, Y. (1992): Comparative Study of Ketoconazole 2% Foaming Gel and Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion in the Treatment of Seborrhoeic Dermatitis in Adults. *Dermatology* 184: 275-280

P

317.) Passi, S.; Picardo, M.; Morrone, A.; De Luca, C.; Ippolito, F. (1991): Skin surface lipid in HIV seropositive and HIV seronegative patients affected with seborrheic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 2: 84-91

318.) Parry, M. E.; Sharpe, G. R. (1998): Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered Immune response to *Malassezia* yeast. *British Journal of Dermatology* 139: 254-263

319.) Pechère, M.; Saurat, J.-H. (1997): *Malassezia* yeast density in HIV-positive individuals. *British Journal of Dermatology* 136: 132-148

320.) Perniciaro, Ch.; Peters, M. S. (1986): Tinea Faciale Mimicking Seborrheic Dermatitis In A Patient With AIDS. *The New England Journal of Medicine* Vol 314, No 5: 315-316

321.) Peter, R. U.; Richarz-Barthauer, U. (1995): Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology* 132(3): 441-445

322.) Petri, H.; Bremm, K.-D.; Haas, P.-J.; Plempel, M.; Tronnier, H. (1991): Experimentelle und klinische Untersuchungen über die antiphlogistische Wirkung von Bifonazol. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* Band 66, Heft 2: 150-156

323.) Pierard, G. E.; Arrese, J. E.; Pierard-Franchimont, C.; De Doncker, P. (2001): Prolonged effectus of antidandruff shampoos – time to recurrence of *Malassezia ovalis* colonization of skin. *International Journal of Cosmetic Science* 19 (3): 111-117

324.) Pierard, G. E.; Pierard-Franchimont, C.; Van Cutsem, J.; Rurangirwa, A.; Hoppenbrouwers, M. L.; Schrooten, P. (1991): Ketoconazole 2% emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. *International Journal of Dermatology* 30(11): 806-809

325.) Piérard-Franchimont, Claudine; Willemaeres, Valentine; Fraiture, Anne-Laure; Piérard, G. E. (1999): Squamometry in seborrheic dermatitis. *International Journal of Dermatology* 18 (9) : 712-715

326.) Pierard-Franchimont, C.; Hermanns, J. F.; Degreeef, H.; Pierard, G. E. (2000): From axioms to new insights into dandruff. *Dermatology* 200(2): 93-98

327.) Pinkus, H.; Mehregan, A. H. (1966): The Primary Lesion of Seborrheic Dermatitis and Psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 46, No 1: 109-116

328.) Pirkhammer, D.; Seeber, A.; Honigsmann, H.; Tanew, A. (2000): Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 143(5): 964-968

329.) Plewig, G. (1987): Seborrheic Dermatitis. In: *Dermatology in General Medicine*, 3rd Edition, Chapter 84: 6-10, 978-981, 1371.

330.) Pochi, P. E.; Strauss, J. S.; Mescon, H. (1962): Sebum Production And Fractional 17-Ketosteroid Excretion In Parkinsonism. *The Journal of Investigative Dermatology* 38: 45-51

331.) Pochi, P. E.; Downing, D. T.; Strauss, J. S. (1970): Sebaceous Gland Response In Man To Prolonged Total Caloric Deprivation. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 55, No 5: 303-309

332.) Podmore, P.; Burrows, D.; Eedy, D. J.; Stanford, C. F. (1986): Seborrhoeic eczema – a disease entity or a clinical variant of atopic eczema? *British Journal of Dermatology* 115: 341-350

333.) Podmore, P.; Burrows, D.; Eedy, D. (1988): T-cell subset assay. A useful differentiating marker of atopic and Seborrhoeic eczema in infancy?. *Archive of Dermatology* 124(8): 1235-1238

334.) Priestley, G. C.; Savin, J. A. (1976): The microbiology of dandruff. *British Journal of Dermatology* 94: 469-471

335.) Proksch, E. (1992): Regulation der epidermalen Permeabilitätsbarriere durch Lipide und durch Hyperproliferation. *Der Hautarzt* 43: 331-338

336.) Pye, R. J.; Meyrick, G.; Burton, J. L. (1976): Skin surface lipid composition in rosacea. *British Journal of Dermatology* 94: 161-164

337.) Pye, R. J.; Meyrick, G.; Burton, J. L. (1977): Skin surface lipids in seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology, Suppl.* 97: 12-13

Q

R

338.) Rakosi, Th. (1991): Behandlung des seborrhoischen Ekzems der Kopfhaut. *Ars Medici* 81 (11): 704-707

339.) Rasool, O.; Zargari, A.; Almqvist, Eshaghi H.; Whitley, P.; Scheynius, A. (2000): Cloning, characterization and expression of complete coding sequences of three IgE binding *Malassezia furfur* allergens, Mal f 7, Mal f 8 and Mal f 9. *European Journal of Biochemistry* 267(14): 4355-4361

340.) Ray, Th.; Wuepper, K. D. (1976): Activation Of The Alternative (Properdin) Pathway Of Complement By *Candida Albicans* And Related Species. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 67, No 6: 700.

341.) Reinl, P.; Nenoff, P.; Hausteil, U.-F. (2000): *Malassezia furfur* – In vitro-Empfindlichkeit sowie Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. In: *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*, Hrsg. A. Plettenberg; W. N. Meigl, I. Moll; Springer Verlag Berlin Heidelberg, Kapitel Mykosen: 367-371

342.) Richardson, M. D.; Shankland, G. S. (1991): Enhanced phagocytosis and intracellular killing of *Pityrosporum ovale* by human neutrophils after exposure to ketoconazole is correlated to changes of the yeast cell surface. *Mycoses* 34 (1-2): 29-33

343.) Richter, G.; Kleine-Natrop, H. E. (1968): Beitrag zur Einordnung des mikrobiellen Ekzems. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten* 43, 24: 1007-1016

344.) Riehl, G.; Hekele, K.; Lofferer, O. (1971): Säuglingsdermatosen, In: *Dermatologie und Venereologie*, H. A. Gaffron und W. Schönfeld: 726-735

345.) Ring, J. (1996): Zum Wandel des Ekzem-Begriffes: Klassisches versus atopisches Ekzem. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* Heft 10, Band 71: 752-756

346.) Roberts, S. O. B. (1969): *Pityrosporum Orbiculare*: Incidence And Distribution On Clinically Normal Skin. *British Journal of Dermatology* 81: 264-269

347.) Röckl, H. (1980): Seborrhoisches Ekzem. Formenkreis der Ekzemkrankheiten. In: *Dermatologie in der Praxis und Klinik*, Herausgeber G. W. Korting, Band II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 11.56-11.60

348.) Roia, F. C.; Vanderwyk, R. W. (1969): Resident Microbial Flora of the Human Scalp and Its Relationship to dandruff. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 20: 113-134

349.) Rook, A.; Wilkinson, B. S. (1979): Eczema, lichen simplex and prurigo. In: Textbook of Dermatology 3rd edition. Rook, A.; Wilkinson, B. S., Ebling, F. G. H (Eds.), Blackwell, Oxford: 299-348
oder: (1986) Seborrhoeic Dermatitis. In: Textbook of Dermatology, 4th Edition Rook, A., Ebling, F.J.G., Wilkinson, D.S., Champion, R.H., Burton, J. L.

350.) Rosenberg, E. W.; Belew, P. W. (1982): Improvement of Psoriasis of the Scalp With Ketoconazole, *Archive of Dermatology* Vol 118: 370-371

351.) Ross, S.; Richardson and J. R. Graybill (1994): Association between *Malassezia furfur* colonization and seborrhoeic dermatitis in AIDS patients. *Mycoses* 37: 367-370

352.) Ruiz-Maldonado, R.; López-Matínes, R.; Péres Chavarría, E. L.; Castanón, L. R.; Tamayo, L. (1989): *Pityrosporum ovale* in Infantile Seborrhoeic Dermatitis. *Pediatric Dermatology* Vol 6, No 1: 16-20

353.) Rusche, T; Heine, W. (1989): Biotin-Mangel unter Langzeiternährung von Säuglingen mit Kurzarmsyndrom. *Pädiatrische Praxis* 38: 25-27

S

354.) Saadatzaheh, M.; Ashbee, H.; Cunliffe, W.; Ingham, E. (2001): Cell-mediated immunity to the mycelial phase of *Malassezia* spp. in patients with Pityriasis versicolor and controls. *British Journal of Dermatology* 144(1): 77-84

355.) Salkin, I. F.; Gordon, M. A. (1977) : Polymorphism of *Malassezia furfur*. *Canadian Journal of Mikrobiologie* 23: 471-475 (nach Faergemann 1985)

356.) Salo, O.; Lassus, A.; Juvakoski, T.; Kanerva, L.; Lauharanta, J. (1983): Behandlung der Dermatitis atopica und der Dermatitis seborrhoeica mit selektiver UV-Phototherapie und PUVA. *Dermatologische Monatsschrift* 169: 371-375

357.) Satriano, R. A.; Florio, M.; Grimaldi Filioli, F.; Gregari, S. (1987): Seborrhoeic dermatitis: use of a ketoconazole cream and shampoo. Double-blind study versus placebo. *Giorno italiano di Dermatologia e Venereologia* 122: 57-60

358.) Savolainen, J.; Lintu, P; Kortekangas-Savolainen, M.; Pène, J. ; Kalimo, K. ; Terho, E. O.; Bousquet, J. (2001): *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clinical and Experimental Allergy* 31 (1): 125-134

359.) Scaparro, E.; Quadri, G.; Virno, G.; Orifici, C.; Dilani, M. (2001): Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil®) in patients with Seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomised, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology* Vol 144, Issue 4: 854.

360.) Scott, M. (1952): The *Pityrosporum Ovale*. *British Journal of Dermatology* 64: 257-273

361.) Seebacher, C.; Heidelbach, U. (1974): Behandlungsergebnisse bei der sogenannten Dermatitis seborrhoides der Säuglinge. *Dermatologische Monatsschrift* Band 160: 912-913

362.) Seebacher, C.; Heidenbluth, I. (1975): Lymphozytentransformationstest bei Säuglingen mit ausgedehnter Candidamykose der Haut unter dem klinischen Bild der Dermatitis seborrhoides infantum. *Dermatologische Monatsschrift* 161: 117-124

363.) Seebacher, C.; Heidelbach, U. (1977): Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung der sogenannten Dermatitis seborrhoides infantum. *Dermatologische Monatsschrift* 168: 950-958

364.) Seebacher, C. (1981): Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoides infantum. *Mykosen* 24, Heft 4: 209-215

- 365.) Sei, Y.; Nakabayashi, A. (1994): Seborrhoeic dermatitis : treatment with anti-mycotic agents. *Journal of Dermatology* 21(5): 334-340
- 366.) Senaldi, G.; Perri, G. Di.; Silverio, A. Di.; Minoli, L. (1987): Seborrhoeic dermatitis: an early manifestation in AIDS. *Clinical and Experimental Dermatology* 12: 72-73
- 367.) Shinichi, W.; Rui, K.; Hiroko, S. (2001): The Effect of Malassezia Yeasts on Cytokine Produktion by Human Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* Vol 116, Issue 5: 769.
- 368.) Shohat, M.; Mimouni, M.; Varsano, I. (1987): Efficacy of topical application of glucocorticosteroids compared with eosin in infants with seborrheic dermatitis. *Cutis* 40 (1): 67-68
- 369.) Shuster, S. (1984): The Aetiology Of Dandruff And The Mode Of Action Of Therapeutic Agents. *British Journal of Dermatology* 111: 235-242
- 370.) Shuster, S.; Blatchford, N. (1988): Seborrhoeic Dermatitis and Dandruff – A Fungal Disease. *International Congress and Symposium Series, No 132 Royal Society of Medicine Services Limited London New York: 1-53.* Contributors: Farr, P. M.; Hay, R. J.; Midgley, G.; Ive, F. A.; Cauwenbergh, G.; Faergemann, J.
- 371.) Shuttleworth, D.; Squire, R. A.; Boorman, G. C.; Goode, K. (1998): Comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) or ketoconazole (2%, Nizoral®) for the control of dandruff/seborrhoeic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 9: 157-162
- 372.) Silva, V.; Fischman, O.; de Camargo, Z. P. (1997): Humoral immune response to Malassezia furfur in patients with Pityriasis versicolor and Seborrheic dermatitis. *Mycopathologia* 139(2): 79-85
- 373.) Sindrup, J.H.; Weismann, K.; Petersen, C. S.; Rindum, J.; Pedersen, C.; Mathiesen, L.; Worm, A.-M.; Kroon, S.; Sondergaard, J.; Wantzin, G. L. (1988): Skin and Oral Changes in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Acta Dermatovenereologica (Stockh)* 68:440-443
- 374.) Skinner, R. B. Jr.; Noah, P. W.; Taylor, R. M.; Zanolli, M. D.; West, S.; Guin, J. D.; Rosenberg, E. W. (1985): Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream. *Journal of the American Academy of Dermatology* 12(5 Pt 1): 852-856
- 375.) Skinner, R. B.; Zanolli, M. D.; Rosenberg, E. W. (1986): Seborrheic dermatitis and aquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 14, No 1: 147-148
- 376.) Skinner, R. B.; Zanolli, M. D.; Noah, P. W.; Rosenberg, E. W. (1986): The Pathogenic Role of Microbes in Seborrheic Dermatitis. *Archive of Dermatology* Vol 122: 16-17
- 377.) Skoven, I.; Thormann, J. (1979): Lithium Compound Treatment and Psoriasis. *Archive of Dermatology* Vol 115: 1185-1187
- 378.) Smith, K. J.; Skelton, H. G.; Yeager, J.; Ledsky, R.; McCarthy, W.; Baxter, D.; Wagner, K. F. and the Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR) (1994): Cutaneous findings in HIV-1-positive patients: A 42-month prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 31, No 5, Part 1: 746- 754
- 379.) Soeprono, F. F.; Schinella, R. A.; Cockerell, C. J.; Comite, St. L., Linda, L. (1986) : Seborrheic-like dermatitis of aquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 14: 242-248
- 380.) Sohnle, P.; Collins-Leech, C. (1980): Relative Antigenicity of *P. orbiculare* and *C. albicans*. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 75, No 3: 279-283
- 381.) Sohnle, P.; G., Collins-Lech, Cathleen (1983): Activation of Complement by *Pityrosporum orbiculare*. *The Journal of Investigative Dermatology* Vol 80, No 2: 93-97

382.) Sohnle, P. G.; Collins-Leech, C.; Huhta, K. E. (1983): Class-specific antibodies in young and aged humans against organisms producing superficial fungal infections. *British Journal of Dermatology* 108: 69-76

383.) Soter, N. A. Fitzpatrick, T. B. (1979): Cutaneous Changes in Disorders of Altered Reactivity: Eczematous Dermatitis. In: *Dermatology in General Medicine*, 3rd Edition. New York, Mc Graw Hill: 507-528

384.) Stone, O. J. (1989): Pyridoxine deficiency and antagonism produce increased ground substance viscosity with resulting Seborrheic dermatitis and increased tumor resistance. *Medical Hypotheses* 30(4): 277-280

Sch

385.) Schaefer, Ch. (1993): Die seborrhoische Dermatitis ist heilbar. Langanhaltender Therapieeffekt mit Ketoconazole. *Fortschritte der Medizin* 111. Jahrgang, Nr. 28, Aktueller Kongressreport 2, FdM Nr. 28

386.) Schaich, B.; Korting, H. Ch.; Hollmann, J. (1993): Hautlipide bei Seborrhoe- und Sebostase-assoziierten Hauterkrankungen. *Der Hautarzt* 44: 75-80

387.) Schechtman, R. C.; Midgley, G.; Hay, R. J. (1995): HIV disease and Malassezia yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 133 (5) : 694-698

388.) Schechtman, R. C.; Midgley, G.; Bingham, J. S.; Hay, R. (1995): Adherence of Malassezia isolates to human keratinocytes in vitro – a study of HIV-positive patients with seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 133: 537-541

389.) Scheynius, A.; Faergemann, J.; Forsum, U.; Sjöberg, O. (1984): Phenotypic Characterization in situ of Inflammatory Cells in Pityriasis (Tinea) versicolor. *Acta Dermatovenereologica (Stockholm)* 64: 473-479

390.) Schöfer, H. (1988): Ketokonazol-Creme beim seborrhoischen Ekzem. *Aktuelle Dermatologie* 14: 412-415

391.) Schönfeld, W. (1962): Allgemeine klinische Dermatologie. In: *Dermatologie und Venereologie*, Herausgeber H. A. Gottron, G. W. Korting. Georg Thieme Verlag Stuttgart, Band I 2: 757-768

392.) Schlehaider, U. K.; Kowalzik, L. (1996): Calcipotriol-Creme zur Therapie von Psoriasis in Problemlokalisationen und seborrhoischem Ekzem. *Aktuelle Dermatologie* 22: 345-348

393.) Schlenzka, K.; Haufe, F.; Seidlitz, A.; Wiesner, M. (1974): Zur Frage der Ätiologie der sogenannten Dermatitis seborrhoidea infantum. *Dermatologische Monatsschrift* Band 160: 911-912

394.) Schmidt, A. (1996): Erkrankungen durch Pilze der Gattung Malassezia. *Haut* Band VII, Heft 5: 53-57

395.) Schrenker, T.; Kalveram, K. J.; Hornstein, O. P.; Hauck, H. D.; Bäurle, G. (1989): Spezifische IgE-Antikörper gegen Pityrosporum orbiculare bei Patienten mit atopischem Ekzem. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten* 64 (6): 478-479

396.) Schürer, Nanna Y. (1993): Die fette Haut. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten* Band 68, Heft 10: 636-640

397.) Schürmeyer, Th.; Nieschlag, E. (1982): Ketoconazole-Induced Drop In Serum And Saliva Testosteron, *The Lancet* 13: 1098

398.) Schütz, K.-D. (1991): Über das seborrhoische Ekzem. *Aktuelle Dermatologie* 17: 302-308

399.) Schulz, H. (2000): Ekzeme und Dermatitiden – Tipps zur Differentialdiagnose. Praxisrelevante Dermatosen – Klinik, Vitalhistologie und Therapie. Hautnah Dermatologie 16. Jahrgang: 228-232

400.) Schwarz, K. J.; Much, Th.; Konzelmann, M. (1975): Poliklinische Prüfung von Econazol bei 594 Fällen von Hautmykosen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 100: 1497-1500

St

401.) Steigleder, G. K. (1993): Seborrhoisches Ekzem, Pityrosporon-ovale-Dermatitis. In: Therapie der Hautkrankheiten 4. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York

402.) Sternberg, Th. H.; Keddie, F. M. (1961): Immunofluorescence Studies in Tinea Versicolor. Archives of Dermatology Vol 84: 161-165

403.) Stratigos, J. D.; Antoniou, C.; Katsambas, A.; Böhler, K.; Fritsch, P.; Schmölz, A.; Michaelidis D. (1988): Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology 19, Number 5, Part 1: 850-853

404.) Strunkheide, K. (1991): Mit Ketoconazole-Shampoo gegen Pityriasis capitis. Pityrosporum ovale – Sicherheitsstudie. Nach einem Vortrag auf einer Pressekonferenz im Rahmen der MYK in Essen. Veranstalter Janssen GmbH.

T

405.) Taieb, A.; Legrain, V.; Palmier, C.; Lejean, S.; Six, M.; Maleville, J. (1990): Topical Ketoconazole For Infantile Seborrheic Dermatitis. Dermatologica 181 : 26-32

406.) Tanaka, M.; Imamura, S. (1979): Immunological studies on Pityrosporum genus and Malassezia furfur. The Journal of Investigative Dermatology 73(5): 321-324

407.) Tanew, A.; De Doncker, P.; Schrooten, P. (1988): A randomized study with ketoconazole 2% shampoo or 2.5% selenium sulphide shampoo in the treatment of seborrheic dermatitis and/or dandruff. Satellite Symposium to the 2nd International Skin Therapy Symposium :56-57, Antwerp, Belgium

408.) Tegner, E. (1983): Seborrheic Dermatitis of the Face Induced by PUVA Treatment. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) 63: 335-339

409.) Terui, T.; Kudo, K.; Tagami, H. (1999): Cutaneous immune and inflammatory reactions to Malassezia furfur. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 40(2): 63-67

410.) Thody, A. J.; Shuster, S. (1970): The effects of hypophysectomy and testosterone on the activity of the sebaceous glands of castrated rats. Journal of Endocrinology 47: 219-224

411.) Thomsen, K. (1981): Seborrheic Dermatitis And Napkin Dermatitis. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) Suppl. 95: 40-42

412.) Tollesson, A.; Frithz, A.; Berg, A.; Karlman, G. (1993): Essential fatty acids in infantile seborrheic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology 28(6): 957-961

413.) Treadwell, P. A. (1996): Seborrheic Dermatitis. Pediatric Dermatology Vol. 13, No. 2: 164.

414.) Troller, J. A. (1971): Model System for the Investigation of Dandruff. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 22: 187-198

415.) Tronnier, H. (1994): Neuere Untersuchungen über die antientzündliche Wirkung topischer Antimykotika. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten Band 69, Heft 4: 237-240

U

416.) Unna, P. G. unter Mitwirkung von Hebra, H.; Bockhart, M. (1887): Das seborrhoische Ekzem. Monatshefte für praktische Dermatologie Hamburg und Leipzig; Verlag von Leopold Voss, 6. Band: 827-757

417.) Unna, P. G. (1903): Das seborrhoische Ekzem. In: Pathologie und Therapie des Ekzems; Alfred Hölder K. U. K. Hof- und Universitäts-Buchhändler, Wien: 1-81, 161-207

V

418.) Van Abbe, N. J. (1964): The investigation of dandruff. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 15: 609-630

419.) Van Cutsem, J.; Van Gerven, F.; Fransen, J.; Schrooten, P.; Janssen, P. A. J. (1990): The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and selenium sulphide against *Pityrosporum* and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporiasis in guinea pigs. *Journal of the American Academy of Dermatology* 22: 993-998

420.) Vanderwyk, R. W.; Hechemy, K. E. (1967): A comparison of the bacterial and yeast flora of the human scalp and their effect upon dandruff production. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 8: 629-639

421.) Van Gerven, F.; Odds, F. C. (1993): The anti-*Malassezia furfur* activity in vitro and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents: bifonazole, clotrimazole, flutrimazole, ketoconazole, miconazole and sertaconazole. *Mycoses* 38: 389-393

422.) Valle, S.-L.; Saxinger, C.; Ranki, A.; Antonen, J.; Suni, J.; Lähdevirta, J. (1985): Diversità Of Clinical Spectrum Of HTLV-III Infection. *The Lancet* 9: 301-302

423.) Varga, J.; Li, L.; Mauviel, A. (1994): L-Tryptophan in supraphysiologic concentrations stimulates collagenase gene expression in human skin fibroblasts. *Lab. Invest.* 70: 183-191

424.) Venencie, P. Y. (1988): Infantile Seborrheic dermatitis: part of the spectrum of atopic dermatitis? *Annales de pediatrie, Paris* 35: 293-295

425.) Verschoore, M.; Ortonne, J. P. (1993): Review to the article Seborrheic Dermatitis and Daylight (author Maietta, 1991). *Acta Dermatovenereologica* 73(5): 396.

426.) Verschueren, G. L. A.; Bruynzeel, D. P. (1992): Hypersensitivity to ketoconazole. *Contact Dermatitis* 26: 47-48

427.) Vidal C.; Girard, P. M.; Domp Martin, D.; Bosson, J. L.; Mettra, C.; Gros Lambert, P.; Coulaud, J. P. ; Amblard, P. (1990) : Seborrheic dermatitis and HIV infection. Quantitative analysis of skin surface lipids in men seropositive and seronegative for HIV. *Journal of the American Academy of Dermatolog* 23 (6Pt 1): 1106-1110

W

428.) Wacker, K. H. (1989): Delonal Lösung (Alclometasondipropionat 0.05%) bei seborrhoischem Kopfeckem und anderen kortikoidbedürftigen Kopfhauterkrankungen. Ergebnisse einer Doppelblindstudie. *Aktuelle Dermatologie* 15: 84-87

429.) Waerstedt, A.; Hjorth, N. (1985) : *Pityrosporum orbiculare* – a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Dermatovenereologica Suppl.* 14: 146-148

430.) Wasilewski, S. (1994): Therapie von seborrhoischer Dermatitis im kritischen Vergleich. *Der Deutsche Dermatologe* 42: 920-922

431.) Weedon, D.; contributor Strutton, G. (1999): Seborrheic dermatitis. Histopathology. In: *Skin Pathology*, Churchill Livingstone Verlag: 92-95

432.) Wikler, J. R.; Janssen, N.; Bruynzeel, D. P.; Nieboer, C. (1990): The Effect of UV-light on *Pityrosporum* Yeasts: Ultrastructural Changes and Inhibition of Growth. *Acta Dermatovenereologica (Stockholm)* 70: 69-71

433.) Wikler, J. R.; Nieboer, C.; Willemze, R. (1992): Quantitative skin culture of *Pityrosporum* yeasts in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without Seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 27: 37-39

434.) Winkler, F. und Unna, P.G.- Hamburg (1927): Das seborrhoische Ekzem. In: Jadassohn Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten Springer, Berlin Band 6: 446-518

435.) Wishner, A. J.; Teplitz, E. D.; Goodman, D. S. (1987): *Pityrosporum*, ketoconazole, and seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 17: 140-141

436.) Wölbling R. H., Schöfer, H., Milbradt, R. (1985): Die Behandlung der seborrhoischen Dermatitis mit niedrig konzentriertem Dithranol, *Der Hautarzt* 36: 529-530

437.) Wölbling, R. H.; Fuchs, J.; Schäfer, V.; Milbradt, R. (1987): Zur Diathranol-Therapie der seborrhoischen Dermatitis. *Aktuelle Dermatologie* 13: 301-305

438.) Wolff, H. H.; Anemüller, W. (1994): Erkrankungen der Kopfhaut In: Plewig, G.; Korting, H. C.; Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie Springer Verlag. Berlin Heidelberg New York: 187-191

439.) Wollina, U. (2000): Windeldermatitis – ein breites Spektrum der Differentialdiagnosen. Häufige und seltene Ursachen eines alltäglichen Problems. *Hautnah Dermatologie*, 16. Jahrgang: 212-218

440.) Wright, M. C.; Hevert, F.; Rozman, T. (1993): In vitro comparison of antifungal effects of a coal tar gel and ketoconazole gel on *Malassezia furfur*. *Mycoses* 36: 207-210

XYZ

441.) Yates, V. M.; Kerr, R. E. I.; MacKie, R. M. (1983): Early diagnosis of infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis- clinical features. *British Journal of Dermatology* 108: 633-638

442.) Yates, V. M.; Kerr, R. E. I.; Frier, K.; Cobb, S. J.; MacKie, R. M. (1983): Early diagnosis of infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis – total and specific IgE levels. *British Journal of Dermatology* 108: 639-645

443.) Zouboulis, Ch. C.; Xia, L.; Akamatsu, H.; Seltmann, H.; Fritsch, M.; Hornemann, S.; Rühl, R.; Chen, W.; Nau, H.; Orfanos, C. E. (1998): The Human Sebocyte Culture Model Provides New Insight into Development and Management of Seborrhoea and Acne. *Dermatology* 196: 21-31

444.) Zeharia, A.; Mimouni, M.; Fogel, D. (1996): Treatment with Bifonazole Shampoo for Scalp Seborrhea in Infants and Young Children. *Pediatric Dermatology* Vol 13, No 2: 151-153

445.) Zienicke, H.; Korting, H. C.; Braun-Falco, O.; Effendy, I.; Hagedorn, M.; Kuchmeister, B.; Meisel, C. (1993): Wirksamkeit und Verträglichkeit von 0.1%iger Bifonazol-Creme und korrespondierender Basiscreme beim seborrhoischen Ekzem. *Mycoses* 36: 325-331

7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tab. 1) Geschichte des Ekzembegriffes. Aus: Ring, J. (1996): Zum Wandel des Ekzem-Begriffes: Klassisches versus atopisches Ekzem. Zeitschrift für Hautkrankheiten Heft 10, Band 71: 752-756

Tab. 2) Dermatologie im 19. und 20. Jahrhundert. Aus: Ring, J. (1996): Zum Wandel des Ekzem-Begriffes: Klassisches versus atopisches Ekzem. Zeitschrift für Hautkrankheiten Heft 10, Band 71: 752-756

Tab. 3) Gegenüberstellung der Zusammensetzung der Talgdrüsen- und epidermalen Lipide. Schürer und Elias (1991) *Advanced Lipid Research* 24 (27); Modifikation von Ebling (1972). Aus: Schürer, Nanna Y. (1993): Die fette Haut. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band 68, Heft 10: 636-640.

Tab. 4) Anzahl der seborrhoischen Drüsen/cm² in den verschiedenen Körperregionen. Aus: Schürer, Nanna Y. (1993): Die fette Haut. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band 68, Heft 10: 636-640

Tab. 5) Mittelwerte (M) und Standardabweichung (s) für die Lipidmenge und die zentralen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen bei Bewertung von casual level und replacement sum für die Patienten mit seborrhoischem Ekzem und die gesunden Vergleichspersonen sowie Irrtumswahrscheinlichkeit für die Fehler 1. Art (α) für einen Unterschied zwischen den beiden verglichenen Kollektiven. Für die prozentualen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen sind die Werte mit (obere Zeile) und ohne Berücksichtigung (untere Zeile) der Paraffine angegeben. Aus: Gloor, M.; Wiegand, I.; Friederich, H. C. (1972): Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide beim sogenannten seborrhoischen Ekzem. *Dermatologische Monatsschrift* 158: 759-764

Tab. 6) Vorkommen und Zusammensetzung der Mikroflora auf der Kopfhaut (Incidence and composition of microflora) Aus: McGinley, K. J.; Leyden, J. J.; Marples, R. R.; Kligman, A. M. (1975): Quantitative Microbiology Of The Scalp In Non-Dandruff, Dandruff, And Seborrheic Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology* 64: 401-405

Tab. 7) Numbers of Pityrosporum orbiculare cultures from the scalp of patients with seborrheic dermatitis before and after treatment. Aus: Faergemann, J. (1986): Seborrheic dermatitis and Pityrosporum orbiculare; treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with Miconazole- hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *British Journal of Dermatology* 114: 695-700 (modifiziert).

Tab. 8) Number of Pityrosporum orbiculare/cm² cultured from the scalp in patients on prophylactic treatment of seborrheic dermatitis. Aus: Faergemann, J. (1986): Seborrheic dermatitis and Pityrosporum orbiculare; treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with Miconazole- hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *British Journal of Dermatology* 114: 695-700 (modifiziert).

Tab. 9) P.ovale in Four Groups of Infants. Aus: Ruiz-Maldonado, R.; López-Matines, R.; Péres Chavarría, E. L.; Castanón, L. R.; Tamayo, L. (1989): Pityrosporum ovale in Infantile Seborrheic Dermatitis. *Pediatric Dermatology* Vol 6, No 1: 16-20

Tab. 10) Nachweis von Candida albicans bei Säuglingen mit Dermatitis seborrhoides infantum, n = 200. Aus: Seebacher, C. (1981): Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoides infantum. *Mykosen* 24, Heft 4: 209-215

Tab. 11) Candidintest bei Säuglingen mit Dermatitis seborrhoides infantum und hautgesunden Kontrollen Aus: Seebacher, C. (1981): Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoides infantum. *Mykosen* 24, Heft 4: 209-215

Tab. 12) Differentialdiagnose zwischen seborrhoischer Säuglingsdermatitis und atopischer Dermatitis. (Aus: Fritsch, P. (1998): Intoleranzreaktionen. Ekzemarten besonderer Charakteristik. Seborrhoisches Ekzem. In: Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1998, Seite 161-205. Co-Autoren: Auböck, J.; Grassegger, A.; Happle, R.; Hintner, H.; Höpfl, R.; Kofler, H.; Köhn, F.-M.; Küster, W.; May, R.; Partsch, H.; Romani, N.; Ruzicka, Th.; Schill, W.-B.; Schmuth, M.; Schuler, G.; Sepp, N.; Stary, A.; Stingl, G.; Trenkwalder, B.; Unterkircher, S.; Zangerle, R.; Zelger, B.

Tab. 13) Histopathologische Kriterien der Differentialdiagnose von Psoriasis und seborrhoischem Ekzem der Kopfhaut. Aus: Braun-Falco, O.; Heilgemeier, G. P.; Lincke-Plewig, H. (1979): Histologische Differentialdiagnose von Psoriasis vulgaris und seborrhoischem Ekzem des Kapillitium. Der Hautarzt 20: 478-483

Tab. 14) Histologische Differentialdiagnose zwischen Psoriasis und seborrhoischem Ekzem (Wolff 1994) modifiziert nach Braun-Falco (1979) und Ackerman (1988). Aus: Braun-Falco, O.; Heilgemeier, G. P.; Lincke-Plewig, H. (1979): Histologische Differentialdiagnose von Psoriasis vulgaris und seborrhoischem Ekzem des Kapillitium. Der Hautarzt 20: 478-483

Tab. 15) Häufigkeit des seborrhoischen Ekzems bei HIV-Infizierten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Aus: Korting, H. C. (1988): Seborrhoisches Ekzem bei HIV-Infektion. Aktuelle Dermatologie 14: 404-408

Tab. 16) Histologic differences between the Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome and banal seborrheic dermatitis. Aus: Soeprono, F. F., Schinella, R. A.; Cockerell, C. J.; Comite, St. L.; Linda, L. (1986): Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology 14: 242-248

Tab. 17) Definition unterschiedlicher Schweregrade des SE bei HIV-Infizierten. Aus: Korting, H. C. (1988): Seborrhoisches Ekzem bei HIV-Infektion. Aktuelle Dermatologie 14: 404-408

Tab. 18) Klinische Doppelblindstudien; ein Vergleich der zweimal wöchentlichen Anwendung von Ketoconazol (Ket) -Shampoo 1% oder 2% mit einem Placebo (P) bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem. Aus: Janssen-Report, ADIS Press (1989)

Tab. 19) Summary of data from human toxicity tests in which ketoconazole 2% cream was used. Aus: Janssen-Report, ADIS Press (1989)

Tab. 20) Vergleichende Angabe der Minimalen Hemmkonzentration für Repräsentative der Spezies Malassezia unter Benutzung von zwei verschiedene Kulturmedien. Aus: Gupta, A. K.; Kohli, Y.; Faergemann, J.; Summerbell, R. C. (2000): In vitro susceptibility of seven Malassezia species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. British Journal of Dermatology 142: 758-765

Abbildungen

Abb. 1) Die Veränderung der Sebumexkretionsrate während einer Behandlung mit Isoretinoiden (The change in mean (SE) sebum excretion rate during treatment with isotretinoin) Aus: Cowley, N. C.; Farr, P. M.; Shuster, S. (1990): The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. British Journal of Dermatology 122: 71-76

Abb. 2) Lipidmengen der Haut in verschiedenen Altersklassen (Lipid content in various age groups) Aus: Bergbrant, I.-M.; Faergemann, J. (1988): Variations of Pityrosporum orbiculare in Middle-aged and Elderly Individuals. Acta Dermatovenereologica 68: 537-546

Abb. 3) Ansteigende Anzahlen von Pityrosporum ovale auf der Kopfhaut bei hautgesunden Probanden, Patienten mit einfacher Kopfschuppung (dandruff) und seborrhoischer Dermatitis (Increasing presence of P. ovale on the scalp of patients with dandruff and seborrheic dermatitis) Aus: Janssen Ketoconazole in seborrheic dermatitis and dandruff. ADIS Press (1989) Text S. 4, Daten aus: McGinley, K. J.; Leyden, J. J.; Marples, R. R.; Kligman, A. M. (1975): Quantitative Microbiology Of The Scalp In Non-Dandruff, Dandruff, And Seborrheic Dermatitis. The Journal of investigative dermatology 64: 401-405.

Abb. 4) Mechanismen der Entstehung des seborrhoischen Ekzems auf der Grundlage einer *Pityrosporum ovale*-Besiedlung. Aus: Faergemann, J. (1994): Mikrobiologie und Klinik des seborrhoischen Ekzems. Aktuelle Dermatologie 20: 403-405

Abb. 5) Das seborrhoische Ekzem ist – wie hier dargestellt – oft im Stirnbereich, um die Augenbrauen und entlang des Nasolabialbereiches lokalisiert. Aus: Nolting, S.; Ulbricht, H.: Das seborrhoische Ekzem. (2000) Wirtschaftsmagazin für den Hautarzt 1/2000 S. 22-23

Abb. 6) Bei zurückweichendem Haaransatz ist das seborrhoische Ekzem besonders gut zu erkennen. Aus: Nolting, S.; Ulbricht, H.: Das seborrhoische Ekzem. (2000) Wirtschaftsmagazin für den Hautarzt 1/2000 S. 22-23

Abb. 7) Seborrhoisches Ekzem im Haaransatzbereich. Aus: Nolting, S.; Ulbricht, H.: Das seborrhoische Ekzem. (2000) Wirtschaftsmagazin für den Hautarzt 1/2000 S. 22-23

Abb. 8) Auch im Nackenbereich kann das seborrhoische Ekzem lokalisiert sein. Aus: Nolting, S.; Ulbricht, H.: Das seborrhoische Ekzem. (2000) Wirtschaftsmagazin für den Hautarzt 1/2000 S. 22-23

Abb. 9) *Eczema seborrhoicum papulatum* der Schweißrinne des Rückens. (Aus der Sammlung G. P. Unna.) Aus: Winkler, F.; Unna, P. G.: Das seborrhoische Ekzem. (1927) in Jadassohn Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten Springer Berlin, Band 6, 446-518

Abb. 10) Stärker entzündlich ausgeprägte Form der seborrhoischen Dermatitis im Brustbereich. Aus: Nolting, S. (1988): Die seborrhoische Dermatitis, ein oft unterschätztes dermatologisches Krankheitsbild (1998) Sonderdruck aus: Hautnah Dermatologie-allgemein 6/1998; S. 1-4

Abb. 11) Vier Monate altes Zwillingspärchen mit phänotypisch identischer seborrhoischer Dermatitis. Aus: Schulz, H. (2000): Ekzeme und Dermatitis – Tipps zur Differentialdiagnose. Hautnah Dermatologie (5. 2000): 228-232

Abb. 12) *Pityrosporum ovale* in healthy children, quantitative cultures. Number of colonies/ contact plate. Aus: Bergbrant, I.-M.; Broberg, A. (1994): *Pityrosporum ovale* culture from the forehead of healthy children. Acta Dermatovenereologica (Stockholm) 74: 260-261

Abb. 13) Arbeitshypothese zur Entstehung der Dermatitis seborrhoidea infantum. Aus: Seebacher, C. (1981): Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoidea infantum. Mykosen 24, Heft 4: 209-215

Abb. 14) Relative Häufigkeit des SE bei HIV-Infizierten unterschiedlicher Krankheitsstadien im Münchener Krankengut (n=285) modifiziert nach Braun-Falco 1988. Aus: Korting, H. C. (1988): Seborrhoisches Ekzem bei HIV-Infektion. Aktuelle Dermatologie 14: 404-408

Abb. 15) Ketoconazole 2% shampoo versus 1% zinc pyrithion in severe dandruff
Aus: Janssen Dia-Serie, data from Kantor (1989)

Abb. 16) A randomised study with ketoconazole shampoo 2% or Selsun® (selenium sulfide 2.5% in the treatment of SD, data from Tanew, A. 1987. Clinical Research Report R41 400/161 Janssen Pharmaceutica. (1987); Aus: Janssen Ketoconazole in seborrhoic dermatitis and dandruff. ADIS Press (1989), Janssen Dia-Serie.

Abb. 17) Ketoconazole 2% shampoo versus betamethasone dipropionate 0.05% lotion in scalp SD Aus: Janssen Dia-Serie, data from: Ortonne, J.-P.; Lacour, J.-P.; Vitetta, A.; Le Fichoux, Y. (1992): Comparative Study of Ketoconazole 2% Foaming Gel and Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion in the Treatment of Seborrhoeic Dermatitis in Adults. *Dermatology* 184: 275-280

Abb. 18) Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Clinical Research Report R 41 400/139*, Janssen Pharmaceutica, data from Guin, J. D. (1985)

Abb. 19) The Response of scalp SD to oral ketoconazole. Aus: Jansen-Diaserie, data from: Carr, M. M.; Pryce, D. M.; Ive, F. A. (1987): Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 116(2): 213-6

Abb. 20) The response of scalp SD to oral ketoconazole. Aus: Janssen Dia-Serie, data from: Shuster, S (1984): The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *British Journal of Dermatology* 111: 235-242

Abb. 21) Ketoconazole 2% shampoo in scalp SD. Schuppung (open study in 1213 patients). Aus: Jansen Dia Serie, data from Nolting, S. (1990): Seborrhoisches Ekzem . Therapie heute. Multizentrische Studie mit Ketoconazol an 1342 Patienten in 269 Praxen. *TW Dermatologie* 20 (2): 97-100

Abb. 22) Ketoconazole 2% shampoo in scalp SD. Juckreiz (open study in 1213 patients). Aus: Jansen Dia Serie, data from Nolting, S. (1990): Seborrhoisches Ekzem . Therapie heute. Multizentrische Studie mit Ketoconazol an 1342 Patienten in 269 Praxen. *TW Dermatologie* 20 (2): 97-100

Abb. 23) Ketoconazole 2% shampoo in scalp SD. Rötung (open study in 1213 patients). Aus: Jansen Dia Serie, data from Nolting, S. (1990): Seborrhoisches Ekzem . Therapie heute. Multizentrische Studie mit Ketoconazol an 1342 Patienten in 269 Praxen. *TW Dermatologie* 20 (2): 97-100

Abb. 24) Ketoconazole shampoo 2% in scalp SD, ease of administration, cosmetic appeal, tolerance (open study on 1213 patients). Aus: Jansen Dia Serie, data from Nolting, S. (1990): Seborrhoisches Ekzem . Therapie heute. Multizentrische Studie mit Ketoconazol an 1342 Patienten in 269 Praxen. *TW Dermatologie* 20 (2): 97-100

Abb. 25) Stoffwechselweg der Ergosterolbiosynthese und Angriffsorte der Inhibition durch Allylamine und Imidazole Aus: Elewski, B. E. (1993): Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 28, No 5, Part 1: 28-34

Abb. 26) Die Bedeutung der Squalen-Akkumulation und Ergosterol-Defizienz in der fungiziden und fungistatischen Wirkung von Terbinafin. Aus: Elewski, B. E. (1993): Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 28, No 5, Part 1: 28-34

Abb. 27) Entzündungshemmende Wirkung von Ciclopiroxolamin. Aus: Nolting, K. S.; Ulbricht, H. (1999): Ciclopiroxolamin. Standortbestimmung eines modernen Evergreens in der Antimykotika Therapie. Sonderdruck aus *ÄP Dermatologie* Heft 7-8: 1-4

7.3 Abkürzungsverzeichnis

CD	cluster of differentiation, Bezeichnung für Oberflächenmoleküle (Antigene) von Leukozyten, Thrombozyten und anderen Zellen z.B. CD4-Zellen = T-Helfer-Zellen, CD8-Zellen = T-Suppressor-Zellen
Con-A	Concanavalin A, pflanzliches Mitogen
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DSI	Dermatitis seborrhoides infantum
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen Klasse II
IIF	Indirekte Immunfluoreszenztechnik
I-CAM	Immunosystem - Cell Adhaesion Molekül
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
LILA	lipid like leukocyte activator
LTT	Lymphozytentransformationstest
MHC	Major Histokompatibility Complex
NK	Natürliche Killerzellen
PHA	Phytohämagglutinin, pflanzliches Mitogen
P.o.	Pityrosporum ovale/ orbiculare
Psc	Pityriasis simplex capillitii
PUVA	Photochemotherapie (mit einem Psoralen und mit UV-A-Licht)
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test, radioimmunologische Labormethode zum Nachweis spezifischer allergiegerichteter Antikörper
RIST	radioimmunosorbent test (RIA, Radioimmunoassay)
SD	seborrhoische Dermatitis
SE	seborrhoisches Ekzem
SER	Sebumexkretionsrate
Spp.	Spezies
SSE	seborrhoisches Säuglingsekzem
SUP	selektive Ultraviolett-Phototherapie
TNF α	Tumornekrosefaktor α

8.2 Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Siegfried Nolting für die Bereitstellung des Promotionsthemas. Ein spezieller Dank gilt Frau Crout von der Bibliothek der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten in Münster für ihre Hilfsbereitschaft bei Nachfragen zur Literatursuche und Philipp Hinck für seine fachmännischen Ratschläge zur Computerverarbeitung der Abbildungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, deren Vertrauen, Aufmunterung und Geduld mir sehr geholfen haben.

8.1 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Katrin Decker, geborene Koralewski
Wohnort: Ostpreußenstraße Nr. 1
60388 Frankfurt am Main
Geburtsdatum: 22. Dezember 1976
Geburtsort: Münster
Konfession: römisch-katholisch
Familienstand: verheiratet mit Franz Josef Decker, Arzt
Tochter Klara Decker, geboren am 23.02.2003
Eltern: Dr. med. Ferdinand Koralewski, Hautarzt
Ursula Koralewski, geb. Wagner, Lehrerin

Schulbildung
Ludgeri Grundschule, Lüdinghausen
Privates Gymnasium Canisianum, Lüdinghausen
Abitur Juni 1996, Latinum und Graecum
Auslandsaufenthalt während der Oberstufe:
Juli – Dezember 1993 Sligo Grammar School, Irland

Studium
Universitäts-Stipendium des „Georgia Rotary Student Program“
in den USA, vorklinisches Studium an der
Valdosta State University in Georgia,
August 1996- August 1997

Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster seit dem WS 1997

Physikum August 1999
1. Staatsexamen August 2000
2. Staatsexamen August 2002

Studienplatzwechsel zur Justus-Liebig-Universität Giessen
zum WS 2002/2003

Praktisches Jahr mit dem Wahlfach Anästhesiologie am
Hochtaunusklinikum Bad Homburg v. H.

3. Staatsexamen am 13. Mai 2004 in Bad Homburg