

Kutane Mosaik- Muster und molekulare Mechanismen

Rudolf Happle

Zusammenfassung

Unter einem Mosaik im biologischen Sinn versteht man einen Organismus, bestehend aus zwei oder mehr genetisch verschiedenen Zellpopulationen, die sich aus einer homogenen Zygote entwickelt haben. Aus der dermatologischen Mosaikforschung haben sich in den letzten Jahren neue Konzepte ergeben. So spiegeln alle Nävi Mosaikmuster wider. Es sind fünf verschiedene Mosaikmuster einschließlich des phylloiden Musters und eines eigenartigen Halbseiteneffekts beim CHILD-Syndrom bekannt. Bei autosomal dominanten Hautkrankheiten kann der segmentale Typ 1 von einer segmentalen Typ-2-Manifestation unterschieden werden. Das Konzept der Zwillingflecken (Didymosis) erklärt die Neigung zweier verschiedener Nävi, mitunter gemeinsam aufzutreten. Paradominante Mosaikphänotypen sind vererbbar, jedoch nicht nach Mendels Ge-

setzen; sie spiegeln einen frühembryonalen Allelverlust wider. Diese aus der klinischen Dermatologie heraus entwickelten Konzepte lassen sich auch auf andere medizinische Disziplinen übertragen und können dort neue Forschungsansätze bieten.

Schlüsselwörter: *epigenetische versus genomische Mosaik, Retrotransposonen, Verlust der Heterozygotie, Zwillingflecken, Paradominanz*

Summary

Cutaneous Mosaicism: Patterns and Molecular Mechanisms

In biology, a mosaic is defined as an organism composed of two or more genetically different populations of cells that originate from one genetically homogeneous zygote. During the past

years, research on cutaneous mosaicism has yielded new concepts such as the idea that all nevi reflect mosaicism. Five different patterns of mosaicism including the phylloid pattern and a peculiar lateralization effect as observed in CHILD syndrome have been delineated. In autosomal dominant skin disorders we can distinguish between a type 1 and a type 2 segmental manifestation. The concept of twin spotting (didymosis) may explain why two different nevi sometimes tend to occur together. Paradominant phenotypes are hereditary but nonmendelian traits. They reflect allelic loss occurring at an early developmental stage. Such concepts that have been derived from clinical dermatology may also be applied to other medical fields and generate new approaches of research.

Key words: *epigenetic versus genomic mosaicism, retrotransposons, loss of heterozygosity, twin spotting, paradominance*

Der Begriff Mosaik bezeichnet in der Biologie einen Organismus bestehend aus genetisch verschiedenen Zellen, die aus einer homogenen Zygote hervorgegangen sind. Wenn hingegen zwei Zygoten zu einem einzigen Organismus verschmelzen, entsteht nicht ein Mosaik, sondern eine Schimäre. An der Haut lassen sich verschiedene Mosaikzustände besonders leicht erkennen und erforschen. Hieraus sind in den letzten Jahren einige neue Konzepte entwickelt worden, die über das Gebiet der Dermatologie hinausreichen und interessante Forschungsansätze für andere medizinische Disziplinen bieten.

Für das Konzept der kutanen Mosaik beim Menschen, postuliert in den 60er- und 70er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts, gab es anfänglich keinen Nachweis auf zellulärer Ebene. In den 80er-Jahren sind zunächst einige Pigmentmosaik zytogenetisch aufgeklärt worden, und heute gilt das Konzept der verschiedenen Mosaikmuster in der menschlichen Haut als bewiesen (6).



Definition des Begriffs Nävus

Für den Begriff Nävus, dessen Definition im vergangenen Jahrhundert noch nebulös und uneinheitlich war, gibt es heute klar umrissene Kriterien: Nävi sind sichtbare, umschriebene, langfri-

stig bestehende Veränderungen der Haut oder der benachbarten Schleimhäute. Diese Veränderungen spiegeln ein Mosaik wider. Mit Ausnahme der melanozytären Nävi besteht kein proliferatives Wachstum. Niemals zeigen Nävi ein malignes Wachstum.

Natürlich können Nävi maligne entarten, aber die hieraus entstehenden Tumoren sind keine Nävi mehr. Ausgehend von dieser Definition stellen alle Nävi Mosaik dar. Dieses Konzept wurde im Jahr 1995 entwickelt und konnte durch zahlreiche molekulare Befunde untermauert werden (6).

Unterschiedliche Mosaikmuster

An der menschlichen Haut lässt sich eine beachtliche Vielfalt unterschiedlicher Mosaikmuster beobachten (*Abbildung 1*) (6).

Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Happle), Klinikum der Philipps-Universität, Marburg

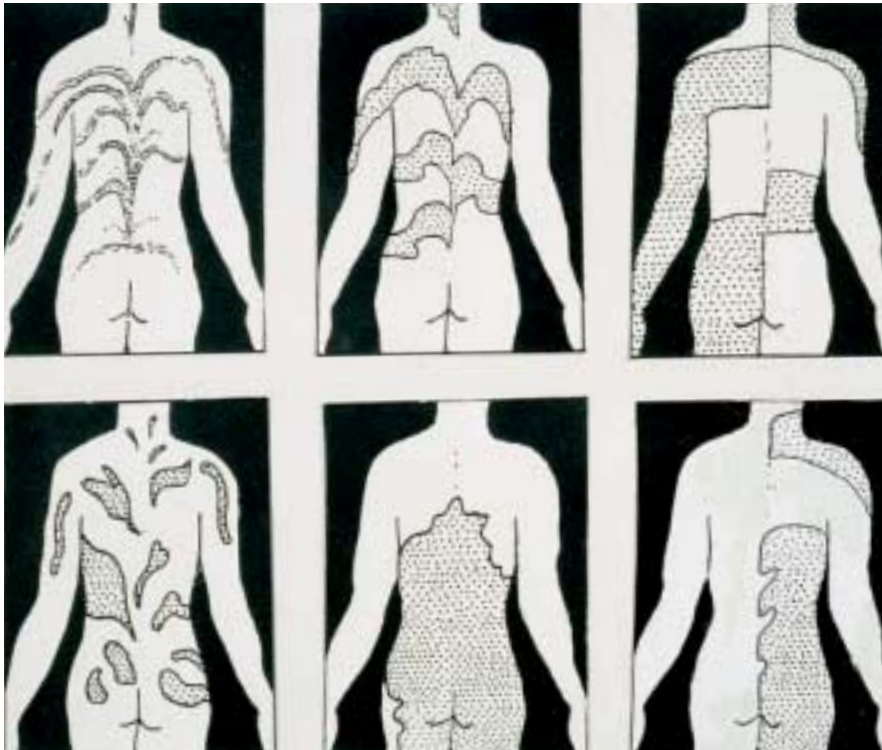


Abbildung 1: Kutane Mosaikmuster. Von links nach rechts: Typ 1a: Blaschko-Linien in schmalen Bändern; Typ 1b: Blaschko-Linien in breiten Bändern; Typ 2: Schachbrettmuster; Typ 3: phylloides Muster; Typ 4: fleckförmiges Muster ohne Mittellinienbegrenzung; Typ 5: Lateralisierungsmuster

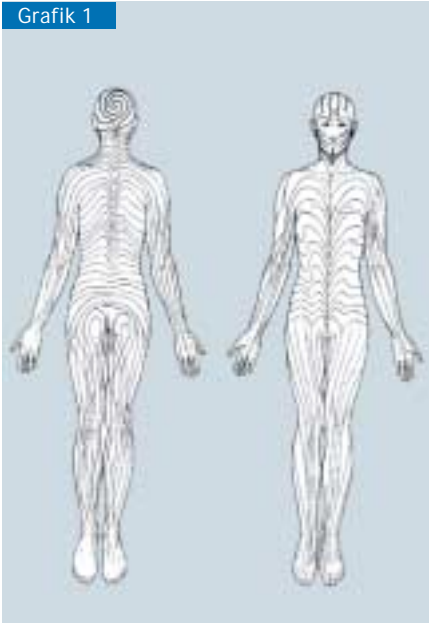
Am häufigsten tritt das Muster der Blaschko-Linien auf (*Grafik 1*) (2). Obwohl Alfred Blaschko schon im Jahr 1901 erkannt hat, dass dieses Liniensystem nichts mit den Zonen der radikulären Innervation zu tun hat, denken auch heute noch viele Ärzte beim Anblick streifenförmiger Nävi an den Verlauf der Nerven, welche die Haut versorgen. In diesen Fällen wird dann irrtümlicherweise von epidermalen Nävi in zosteriformer Ausbreitung gesprochen, obwohl solche Nävi gar nicht existieren. Im Gegensatz zu den Dermatogrenzen weisen die Blaschko-Linien folgende Besonderheiten auf: Sie steigen am Rücken zunächst steil an und fallen dann springbrunnenartig wieder ab (*Grafik 2*).

An den Flanken und am Bauch beschreiben sie eine S-Figur. Gelegentlich bilden sie auch Wirbel am Rumpf oder an den Oberschenkeln. Genodermatosen, die den Blaschko-Linien folgen, sind unter anderem Incontinentia pigmenti, Hypomelanositis Ito und verschiedene epidermale Nävi (*Abbildung 2*).

In ungewöhnlich breiten Pigmentbändern manifestiert sich das System der Blaschko-Linien beim McCune-Albright-Syndrom, das mit endokrinen Fehlsteuerungen und einer fibrösen Knochendysplasie in Mosaikverteilung einhergeht (2).

Der Typ 2 ist das Schachbrettmuster, das man beim Becker-Nävus und beim Naevus spilus beobachtet. Der Typ 3 wird insbesondere bei der phylloiden Hypomelanosie, einem neuen ätiologisch definierten neurokutanen Syndrom diagnostiziert (4). Das phylloide Muster spiegelt hier eine Mosaiktrisomie 13 wider. Der Typ 4 beschreibt große Flecken ohne Mittellinientrennung, wie sie für die kongenitale melanozytäre Riesennävi typisch sind.

Ein fünfter Typ ist jenes eigenartige Lateralisierungsmuster, das sich im CHILD-Syndrom (CHILD; „congenital hemidysplasia with ichthysiform nevus and limb defects“) manifestiert (*Abbildung 3*) (6). Wahrscheinlich wird es gelingen, in Zukunft noch weitere Mosaikmuster abgrenzen zu können.



Erklärung der Blaschko-Linien: Entlang dem Neuralrohr ordnen sich Vorläuferzellen an, die zum Teil eine postzygotische Mutation aufweisen; deren transversales Auswachsen interferiert mit dem Längenwachstum und der zunehmenden Beugung des Embryos, und hieraus resultiert am Rücken ein Springbrunnenmuster.

Epigenetische versus genomische Mosaik

Bei kutanen Mosaiken lassen sich zwei große Kategorien unterscheiden. Bei den epigenetischen Mosaiken verfügen alle Zellen des Organismus über dasselbe Genom, aber durch den Einfluss von Steuerungsgenen entstehen funktionell verschiedene Zellklone. Diese funktionellen Mosaiken sind erblich. Im Gegensatz hierzu sind genomische Mosaiken, bei denen zwei oder mehr Zellpopulationen des Organismus über unterschiedliche Genome verfügen, im Allgemeinen nicht erblich. Von dieser Regel gibt es jedoch Ausnahmen in Form der paradominanten Merkmale.

Epigenetische Mosaik und Retrotransposonen

Es wird angenommen, dass alle epigenetischen Mosaiken durch die Aktivität von Retrotransposonen verursacht werden (6, 10). Retrotransposonen (transposable Elemente) sind retrovirale Partikel, die in großer Zahl im Genom von

Pflanzen und Tieren vorhanden sind. Sie können die Aktivität benachbarter Gene durch Demethylierung oder Methylierung entweder aktivieren oder abschalten. Mitunter können Retrotransposonen aus der DNA ausgelöst und an einem anderen Integrationsort wieder eingefügt werden („springende Gene“). Bei verschiedenen Hunderrassen bewirkt eine Mutation, die unter der Kontrolle eines Retrotransposons steht, ein gestromtes Fellmuster, welches den menschlichen Blaschko-Linien entspricht (Abbildung 4) (7). Ähnliche Fellmuster entstehen auch bei Mäusen, bei denen das Agouti-Gen unter der Kontrolle eines transposablen Elementes steht (10). Beim Menschen ist ein Zusammenhang zwischen kutanen Mosaikmustern und der Aktivität von Retrotransposonen bisher lediglich für X-chromosomale Phänotypen als sicher anzunehmen, für einige autosomale Mosaik jedoch ebenfalls wahrscheinlich.



Abbildung 2: Systematisierter Epidermalnävus, in dem sich die Blaschko-Linien manifestieren.



Abbildung 3: Beim CHILD-Syndrom, dem ein X-chromosomaler Defekt im Cholesterinstoffwechsel zugrunde liegt, manifestiert sich das epigenetische Mosaik in einem eigenartigen Halbseitenmuster.

Epigenetische X-chromosomale Mosaik

Die X-Inaktivierung, die bei Frauen ein funktionelles Mosaik bewirkt, wird gesteuert durch LINE-1-Retrotransposonen („long interspersed nuclear elements“), die auf dem X-Chromosom im Bereich des X-Inaktivierungszentrums (XIC) in hoher Anzahl konzentriert sind (1).

Dieses spezielle epigenetische Mosaik trägt wesentlich dazu bei, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine um 6 bis 7 Jahre höhere Lebenserwartung haben. Der früher gerne angeschuldigte Berufsstress spielt für das frühere Ableben der Männer keine Rolle. Vielmehr können Frauen elastischer auf Umweltbelastun-

gen reagieren, da sie wegen der X-Inaktivierung grundsätzlich über zwei funktionell verschiedene Zellpopulationen verfügen.

Es gibt X-chromosomale männlich letale Phänotypen, die nahezu ausschließlich bei weiblichen Individuen beobachtet werden, da männliche Embryonen, die nur über ein X-Chromosom verfügen, in utero absterben (2). Weibliche Individuen überleben, weil sie über den Lyon-Effekt der X-Inaktivierung ein funktionelles Mosaik aufbauen können. Beispiele für solche epigenetischen Mosaik, die sich zumeist im Muster der Blaschko-Linien manifestieren, sind Incontinentia pigmenti, X-chromosomal dominante Chondrodysplasia punctata (Conradi-Hünemann-Happle-Syndrom) und fokale dermale Hypoplasie (6).

Phänotypen, denen eine X-chromosomale nichtletale Mutation zugrunde liegt, treten in diffuser und voller Ausprägung nur bei Männern auf, wohingegen Überträgerinnen ein kutanes Mosaik aufweisen, überwiegend in Form der Blaschko-Linien, beispielsweise bei der anhidrotischen Ektodermaldysplasie Typ Christ-Siemens-Touraine oder bei der X-chromosomalen Dyskeratosis congenita

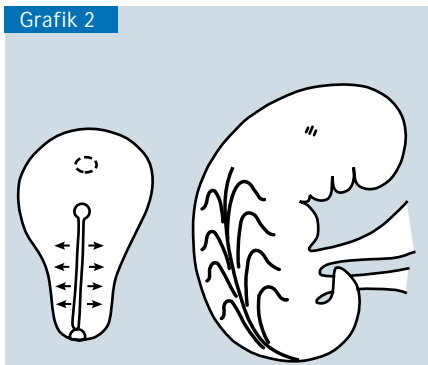
(6). Bei der X-chromosomalen Hypertrichose zeigen Überträgerinnen eine verstärkte Behaarung in schachbrettartiger Verteilung (2).

Epigenetische autosomale Mosaik

Die Annahme, dass autosomale Mosaik nicht erblich sind, ist widerlegt: Bei Mäusen, Hunden und anderen Säugetieren konnten hereditäre autosomale epigenetische Mosaik nachgewiesen werden (10). Da auch im menschlichen Genom sehr viele Retrotransposonen vorhanden sind – man schätzt ihren Anteil auf 42 Prozent des Genoms, wobei allerdings der Großteil inaktiv bleibt – wird angenommen, dass auch menschliche autosomale Mosaik durch die Aktivität von Retrotransposonen verursacht und damit vererbt werden können. Auf diese Weise ließe sich erklären, warum autosomale Mosaikzustände mitunter bei mehreren Familienmitgliedern auftreten, wie man es beispielsweise bei streifenförmigen Pigmentstörungen oder beim inflammatorischen lineären verrukösen Epidermalnävus beobachtet hat (7).

Für die klinische Medizin wird die Erforschung der Retrotransposonen

Grafik 2



Die Blaschko-Linien haben nichts mit der Metamerie des Nervensystems zu tun.



Abbildung 4: Blaschko-Linien bei einem Boxer: Das gestromte Fell spiegelt die Aktivität eines Retrotransposons wider; ähnliche Pigmentmuster findet man mitunter familiär gehäuft auch beim Menschen (Foto: Dr. M. Bitar, Mendoza, Argentinien; aus Happle R: Dohi memorial lecture: New aspects of cutaneous mosaicism. J Dermatol 2002; 29: 681–692, mit freundlicher Genehmigung Japanese Dermatological Association, Tokio, Japan)

zunehmend praktische Bedeutung erlangen, denn solche epigenetischen Mosaik manifestieren sich mit hoher Wahrscheinlichkeit sehr oft auch in einer erblichen Krebsdisposition, die aber nicht nach den Mendelschen Gesetzen übertragen wird.

Genomische Mosaik

Im Gegensatz zu den epigenetischen Mosaiken werden genomische Mosaik überwiegend in sporadischer Form angetroffen. Wichtige Ausnahmen von dieser Regel sind jedoch die paradominanten Merkmale sowie die segmentale Typ-2-Manifestation bei autosomal dominanten Hautkrankheiten (3).

Genomisches Mosaik autosomaler Letalmutationen

Es gibt autosomale Mutationen, die als Letalfaktoren wirken, sodass die betroffenen Embryonen in utero absterben. Solche Mutationen können nur im

Mosaikverband zusammen mit einer gesunden Zellpopulation überleben, weshalb diese Phänotypen im Allgemeinen nur sporadisch auftreten, beispielsweise als Proteus-Syndrom, McCune-Albright-Syndrom und phylloide Hypomelanose (3, 4).

Genomisches Mosaik autosomaler nichtletaler Mutationen

Autosomal dominant vererbte Hautkrankheiten können sich in einer Mosaikverteilung manifestieren. Hierbei werden zwei Kategorien unterschieden (Abbildung 5) (5).

Der segmentale Typ-1-Befall bei autosomal dominanten Dermatosen entsteht aus einer frühen postzygotischen Mutation, die in einem ursprünglich gesunden Embryo aufgetreten ist. Eine solche Mosaikmanifestation ist bei Neurofibromatose 1, epidermolytischer Hyperkeratose Brocq, tuberöser Sklerose, Morbus Darier und Pachyonychia congenita bereits auf molekularer Ebene bestätigt worden (6). Es wäre verfehlt, in diesen Fällen von einer somatischen Mutation zu sprechen, denn die zugrunde liegende postzygotische Mutation kann auch die Gonaden betreffen, sodass für die Nachkommen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten desselben Phänotyps in diffuser Form besteht.

Der segmentale Typ-2-Befall entsteht, wenn in einem heterozygoten Embryo das entsprechende Wildtypallel in einer Körperzelle verlorengelht, beispielsweise durch postzygotische Rekombination (3, 5). In dem betroffenen Segment zeigt sich die Genodermatose in einer besonders starken Ausprä-

gung, die sich dem diffus verteilten, gewöhnlichen Phänotyp überlagert. Das Konzept der segmentalen Typ-2-Manifestation, das zunächst für 15 verschiedene Genodermatosen aufgrund klinischer Evidenz postuliert wurde, konnte im Jahr 2004 auf molekularer Ebene bewiesen werden, und zwar beim Morbus Hailey-Hailey (9).

Da die Neigung zu somatischen Rekombinationen im menschlichen Genom keineswegs gleichmäßig verteilt ist, lässt sich mit einiger Plausibilität erklären, warum der segmentale Typ-2-Befall bei einigen Genodermatosen ganz besonders häufig beobachtet wird, wie bei der kutanen Leiomyomatose, bei der Glomangiomatose und bei der disseminierten superfiziellen aktinischen Porokeratose (5). Für die Praxis lässt sich folgende Regel aufstellen: Wenn bei einem Patienten mit multiplen Leiomyomen der durch Druck oder Kälte ausgelöste Schmerz bis ins Unerträgliche gesteigert ist, sodass beispielsweise Gabapentin oder Nifedipin eingesetzt werden müssen, handelt es sich meist um einen segmentalen Typ-2-Befall. Für die hereditären Glomangiome gilt Ähnliches. Unter den verschiedenen Formen der Porokeratose sollte der lineären Porokeratose in der Praxis besonderes Augenmerk gewidmet werden, da sich ausgehend von dieser Dermatose auffallend häufig Stachelzellkarzinome entwickeln (3). Der pränatale Verlust der Heterozygotie, welcher der lineären Porokeratose zumeist zugrunde liegt, stellt sozusagen einen ersten Schritt in Richtung Karzinogenese dar.



Abbildung 5: Zwei unterschiedliche segmentale Manifestationstypen bei autosomal dominanten Hautkrankheiten. Von links nach rechts: normaler Phänotyp; diffuse heterozygote Manifestation; segmentaler Typ-1-Befall, Heterozygotie widerspiegelnd; segmentaler Typ-2-Befall, Verlust der Heterozygotie widerspiegelnd.

Didymosis

Das Wort Didymosis bedeutet Zwillingflecken (griechisch didymos, Zwilling). Zwillingflecken lassen sich als das gepaarte Auftreten mutierter Areale definieren, die sich genetisch voneinander sowie auch von dem umgebenden Gewebe unterscheiden (Abbildung 6) (6). Wenn ein Embryo heterozygot für zwei verschiedene rezessive Gene ist, die sich auf einem homologen Chromosomenpaar gegenüberliegen, dann kann durch somatische Rekombination ein Austausch von Allelen in der Weise erfolgen, dass die beiden Tochterzellen jeweils für eine der beiden Mutationen homozygot werden. Dies sind die Stammzellen einer Didymosis. Bei Pflanzen (Abbildung 6 a) und Tieren ist das Konzept der allelischen und nichtallelischen Didymosen seit langem bekannt und auf zellulärer Ebene bewiesen (3); beim Menschen steht dieser Nachweis noch aus.

Bei allelischen Zwillingflecken liegen sich die beiden Mutationen am selben Genlocus gegenüber. Mögliche Beispiele sind vaskuläre Zwillingflecken (Abbildung 6 b), Cutis tricolor (gepaarte hyperpigmentierte und depigmentierte Flecken auf einem normal pigmentierten Hintergrund), Zusammentreffen hyper- und hypoplastischer Anomalien beim Proteus-Syndrom sowie gepaarte Segmente ausgeprägt befallener und normaler Haut beim Morbus Darier (3, 6).

Mögliche Beispiele für nichtallelische Didymosen sind die Phacomatosis pigmentovascularis (ausgedehnter Pigmentnävus gepaart mit einem teleangiektatischen Nävus) und die Phacomatosis pigmentokeratolica (Naevus spilus gepaart mit Naevus sebaceus) (3).

Paradominante Vererbung autosomaler Mosaik

Unter den Mosaikphänotypen, die durch Letalmutationen verursacht werden und deshalb überwiegend sporadisch auftreten, gibt es auch solche, die ausnahmsweise familiär gehäuft vorkommen, beispielsweise Naevus sebaceus oder Naevus flammei einschließlich Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom (6). Als Erklärung ist das Konzept der Paradominanz postuliert worden (3). Heterozygo-



Abbildung 6: Didymosis (Zwillingflecken) in unmittelbarer Nachbarschaft a) bei einem Apfel (aus Happle R: Mosaicism in human skin: Understanding the mechanisms. Arch Dermatol 1993; 129: 1460–1470, mit freundlicher Genehmigung American Medical Association, Chicago, Illinois, USA) und b) bei einem Patienten mit Naevus teleangiectaticus und Naevus anaemicus (Beobachtung: Dr. Helena de las Heras, Madrid).

te Genträger sind phänotypisch gesund, weshalb die Mutation über viele Generationen unbemerkt weitervererbt werden kann. Nur dann, wenn in einem frühen Stadium der Embryogenese in einer Körperzelle ein Verlust der Heterozygotie auftritt, manifestiert sich das Merkmal als Mosaik.

Rückmutationsmosaik

Bei einer Patientin mit einer autosomal rezessiven Form der Epidermolysis bullosa fanden Jonkman et al. (8) mehrere fleckförmige Areale gesunder Haut. Die molekulare Analyse ergab, dass in diesen Arealen eines der beiden defekten Allele in den Keratinozyten rückmutiert war, sodass sie geringe Mengen des normalen Typ-XVII-Kollagens produzierten. Dieses Phänomen stellt sozusagen eine Art natürlicher Gentherapie dar. Wahrscheinlich gibt es solche rückmutierten Areale auch bei anderen auto-

somal rezessiven Genodermatosen, beispielweise beim Xeroderma pigmentosum, die bisher aber unbeachtet geblieben sind.

Erworbene Mosaikdermatosen

Bei manchen erworbenen, gewöhnlich diffus verteilten Hautkrankheiten, die nicht nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden, kann es vorkommen, dass sie im Laufe des Lebens plötzlich entlang den Blaschko-Linien auftreten. Offenbar ist während der Embryogenese ein mutierter Zellklon ausgewachsen, der einen Locus minoris resistentiae darstellt. Ein solches Phänomen lässt sich bei Patienten mit Psoriasis, atopischem Ekzem, Lichen planus oder Graft-versus-Host-Reaktion beobachten (3).

Ausblick

Die vielfältigen Konzepte des kutanen Mosaizismus sind zu einem Zeitpunkt entwickelt worden, als hierfür noch keine Evidenz auf Einzellebene beigebracht werden konnte. Inzwischen hat die molekulare Forschung jedoch Beweise für diese hypothetischen Ansätze geliefert. Einige dieser Konzepte werden sicherlich auch für andere medizinische Disziplinen bedeutsam werden. So lässt sich die Poland-Anomalie (unilaterale Hypoplasie des Musculus pectoralis major und ipsilaterale Symbrachydaktylie) vielleicht als paradominantes Merkmal erklären, da die Krankheit paradoxerweise mitunter familiär gehäuft vorkommt. Das Konzept der segmentalen Typ-2-Manifestation könnte eine Erklärung dafür bieten, warum die Melorheostose, eine nicht erbliche, segmental auftretende Knochenkrankheit, mitunter zusammen mit Osteopoikilosis auftritt. Hier wird eine eher harmlose, diffus verteilte autosomal dominante Knochenkrankheit durch einen schwerwiegenden Befall in Mosaikverteilung überlagert. Auch in der Oph-

thalmologie, Neurologie oder Pädiatrie treten häufig Mosaikzustände auf, woraus sich neue Ansätze zur klinischen und molekulargenetischen Forschung ergeben könnten. In dieser Weise kann die Dermatologie innovative Beiträge zum Mosaik der gesamten Medizin liefern.

Darüber hinaus sei daran erinnert, dass sich jeder maligne Tumor als ein Mosaik interpretieren lässt. In jenen kutanen Mosaikmustern, die durch einen frühembryonalen Verlust der Heterozygotie oder durch den epigenetischen Einfluss von Retrotransposonen bedingt sind, manifestieren sich – mit dem bloßen Auge erkennbar – genetische Mechanismen, die auch für das Krebsproblem weitreichende Bedeutung haben.

Manuskript eingereicht: 16. 1. 2004, revidierte Fassung angenommen: 4. 3. 2004

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1886–1891 [Heft 26]

Literatur

1. Bailey JA, Carrel L, Chakravarti A, Eichler EE: Molecular evidence for a relationship between LINE-1 elements and X chromosome inactivation: The Lyon repeat hypothesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 6634–6639.
2. Happle R: Mosaicism in human skin: Understanding the mechanisms. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1460–1470.
3. Happle R: Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 143–161.
4. Happle R: Phylloid hypomelanosis is closely related to mosaic trisomy 13. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 511–512.
5. Happle R: Segmentale Typ-2-Manifestation autosomal dominanter Hautkrankheiten: Entwicklung eines neuen formalgenetischen Konzeptes. *Hautarzt* 2001; 52: 283–287.
6. Happle R: Dohi memorial lecture: New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol* 2002; 29: 681–692.
7. Happle R: Transposable elements and the lines of Blaschko: A new perspective. *Dermatology* 2002; 204: 4–7.
8. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R et al.: Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell* 1997; 88: 543–551.
9. Poblete Gutiérrez P, Wiederholt T, König A et al.: Type 2 segmental Hailey-Hailey disease originating from loss of heterozygosity: Molecular confirmation of a novel clinicogenetic concept. *Arch Dermatol Res* 2004; 295: 327.
10. Rakyán VK, Blewitt ME, Druker R, Preis JI, Whitelaw E: Metastable epialleles in mammals. *Trends Genet* 2002; 18: 348–351.

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. Rudolf Happle
Universitäts-Hautklinik Marburg
Deutschhausstraße 9
35033 Marburg
E-Mail: happle@med.uni-marburg.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)
AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Magische Medizin Waffensalbe

Zitat: „Was ist doch Aberglaubisches in der Waffen-Salbe? Etwan weil sie von Hirn-Schalen-Moß / (Usnea;) Blut / Mumie / und Menschen-Fett gemacht ist? gebraucht sich doch ein Arzt dieser Dinge ohn Vorwurf; und mag sie ein Apotheker überdies ohne Scheu verkaufen. Kommt etwa die Art gebrauchen dir neu für ... und soll deswegen die Würckung vom Satan herrühren? [...] Nemlich den Nechsten in seinem grossen Schmerzen / ohne Wehetun / Gefahr / und Unkosten zu heylen. Sollte dieses etwas Teuflisches seyn? So sind ferner auch die Mittel selbst lauter natürliche Dinge [...]. Es kann dieses magnetische Mittel auch sonst auf keine Weise verdächtig gemacht werden: Denn es kommen keine seltzame Gebräuche darzu; es werden keine Worte / keine Characteren oder Siegel darbey erfordert; man mischt keine Ceremonien oder eitele Beobachtungen mit hinein. [...] Ja was noch mehr ist / es wird nicht einmal eine Einbildung / ein Vertrauen oder Glauben dabey erfordert.“

Johann Baptist van Helmont (1621). In: Christian Knorr von Rosenroth: *Aufgang der Artzney-Kunst*. Sulzbach, 1683; S. 1013 (Übertragung von J. B. van Helmonts Werken ins Deutsche). – van Helmont (1579–1644), der bedeutendste Paracelsist des 17. Jahrhunderts, verfasste 1621 eine Schrift über die magnetische Heilwirkung der Waffensalbe, was ihm einen Inquisitionsprozess eintrug. Er wies die Behauptung des Jesuiten Roberti zurück, dass die Wirkung der Waffensalbe auf teuflischem (dämonischem) Einfluss beruhe und bezeichnete sie statt dessen als ein „magnetisches Heilmittel“ (remedium magneticum). Die Waffensalbe (nach unterschiedlicher Rezeptur) war in der frühen Neuzeit höchst populär.

**Psychiatrie
Religiöser Sektentwahn**

Zitat: „Vor dem verhängnisvollen Augenblick zogen die Opfer Totengewänder an. [...] Unter dem Eindruck von tiefer Trauer, beständigem Gebet und gegenseitigem Abschiednehmen und bei der ausserordentlichen Hast, mit der sich die Dinge in jener Nacht

abspielten, waren jene, die sich zum „Vergraben“ entschlossen hatten, durch die obwaltenden Verhältnisse jeder Möglichkeit beraubt, auch nur einen Augenblick lang zu sich zu kommen und sich das schreckliche Los, das sie schon in der nächsten Stunde treffen sollte, zu vergegenwärtigen. [...] Beim Kerzenschein sassen die Lebendigbegrabenen da und starben wohl noch ehe das letzte Licht verlosch, denn als die Gruft im April eröffnet wurde, fand man tiefe Brandspuren auf dem Tische [...].“

1890er-Jahre: Schilderung einer „sektiererischen Selbstvernichtung“ auf einem Bauernhof bei Tiraspol (Moldawien). 25 Sektierer ließen sich lebendig begraben, um dem angeblich bevorstehenden Weltuntergang zuvorzukommen. In: Wladimir von Bechtew: *Die Bedeutung der Suggestion im sozialen Leben*. Wiesbaden: 1905; S. 51.

**Infektionskrankheiten
Kindbettfieber**

Zitat: „Die Quelle des zersetzten Stoffes, welcher das Kindbettfieber hervorbringt, ist die Leiche; in und außerhalb der Gebärhäuser werden Sektionen gemacht von Ärzten, welche sich mit der Geburtshilfe beschäftigen. Die Quelle des zersetzten Stoffes, welcher das Kindbettfieber hervorbringt, sind Kranke, deren Krankheiten einen zersetzten Stoff erzeugen; in und außerhalb der Gebärhäuser werden Kranke, welche einen zersetzten Stoff erzeugen, von Ärzten behandelt, welche sich mit Geburtshilfe beschäftigen. [...] Der Träger des zersetzten Stoffes [...] ist in und außerhalb des Gebärhäuses der untersuchende Finger, die operierende Hand.“

Ignaz Philipp Semmelweis: *Ätiologie, Begriff und Prophylaxis des Kindbettfiebers* (1861). In: *Klassiker der Medizin*; Bd. 18. Leipzig, 1912, S. 127 f. – Der ungarische Arzt Semmelweis (1818–1865) führte 1847 in einer Abteilung für Geburtshilfe am Wiener Allgemeinen Krankenhaus die Händedesinfektion als hygienische Maßnahme gegen das Kindbettfieber ein und antizipierte damit in vorbakteriologischer Zeit die Antisepsis und Asepsis.