

Histopathologische Untersuchung von diaskopisch
nicht-blanchierenden erythematösen Dermatosen
von Hunden

von Stephanie Forbes

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Histopathologische Untersuchung von diaskopisch
nicht-blanchierenden erythematösen Dermatosen
von Hunden

von Stephanie Forbes (geb. Winter)

aus Rotthalmünster

München 2023

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

Angefertigt in: *Tierdermatologie Dr. Wildermuth, Wiesbaden*

Mentor: *Brett E. Wildermuth*

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Tag der Promotion: 22. Juli 2023

Für meine Eltern,
meinen Bruder
und meinen Ehemann

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Pathophysiologie von Hautrötungen (Erythemen).....	3
1.1.	Hyperämie	3
1.1.1.	Hyperämie durch Entzündung.....	4
1.1.1.1.	Allergische Reaktion	6
1.1.1.2.	Autoimmunreaktion	8
1.1.1.3.	Infektion	9
1.1.2.	Erythem durch Temperaturveränderungen.....	11
1.1.2.1.	Physiologische Anpassungen an Temperaturveränderungen.....	11
1.1.2.2.	Verbrennung.....	12
1.1.2.3.	Erfrierung	13
1.2.	Hämorrhagie.....	14
1.2.1.	Hämorrhagie durch Vaskulitis	15
1.2.2.	Hämorrhagie durch Blutgerinnungsstörung	16
1.2.2.1.	Thrombozytopenie	17
1.2.2.2.	Thrombozytopathie	18
1.2.2.3.	Defekte der Gerinnungsfaktoren	18
2.	Diagnostische Aufarbeitung von Erythemen.....	19
2.1.	Anamnese	19
2.2.	Allgemeine Untersuchung.....	20
2.3.	Dermatologische Untersuchung	20
2.4.	Diaskopie.....	21
2.5.	Biopsie.....	22
3.	Krankheiten mit negativer Diaskopie	24
3.1.	Kutane Vaskulitis	24
3.2.	Urtikaria und mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis.....	27
3.3.	Canine eosinophile Dermatitis (Wells-like Syndrom)	28
3.4.	Kutanes epitheliotropes Lymphom	30
3.5.	Erythema multiforme	33
3.6.	Kutanes steriles Granulom-Pyogranulom Syndrom.....	36
3.7.	Canine sterile neutrophile Dermatose	38

3.8.	Kutane adverse Medikamentenreaktion	42
III.	MATERIAL UND METHODEN	45
1.	Auswahl der Studienfälle.....	45
1.1.	Einschlusskriterien der Hunde und Aufarbeitung	45
1.2.	Ausschlusskriterien der Hunde und Aufarbeitung	45
2.	Untersuchungsmaterial.....	45
3.	Auswertung.....	46
IV.	ERGEBNISSE	49
1.	Auswertung klinischer Daten.....	49
1.1.	Studienpatienten	49
1.2.	Klinische Läsionen	49
1.3.	Prämedikation.....	51
2.	Histopathologische Ergebnisse.....	52
2.1.	Gefäßveränderungen	52
2.2.	Dermatitis	57
2.3.	Sonstige Veränderungen	58
V.	DISKUSSION	59
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	65
VII.	SUMMARY.....	66
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	67
IX.	ANHANG	89
X.	DANKSAGUNG	92

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APCs	Antigen-präsentierende Zellen	MF	Mycosis fungoides
bzw.	beziehungsweise	mind.	mindestens
CAD	Canine atopische Dermatitis	NSAIDs	nicht-steroidale Antiphlogistika
CADR	Cutaneous adverse drug reaction = Kutane adverse Medikamentenreaktion	PAF	Plättchenaktivierender Faktor
CETL	Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma = Kutanes epitheliotropes T-Zell Lymphom	PGD2	Prostaglandin D2
d.h.	das heißt	PR	Pagetoid reticulosis
DD	Differentialdiagnosen	%	Prozent
Dm	Durchmesser	SGPS	Steriles Granulom-Pyogranulom Syndrom
DSH	Deutscher Schäferhund	SJS	Steven-Johnson Syndrom
ECLE	Exfoliativer kutaner Lupus erythematoses	SS	Sézary Syndrom
ECVD	European College of Veterinary Dermatology	TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
EM	Erythema multiforme	Th-Zellen	T-Helferzellen
EM major	Erythema multiforme major	TNF α	Tumornekrosefaktor α
EM minor	Erythema multiforme minor	v.a.	vor allem
et al.	et alii	V.a.	Verdacht auf
etc.	ecetera	z.B.	zum Beispiel
ggf.	gegebenenfalls	z.T.	zum Teil
HPF	high-power-field		
IgE	Immunglobulin E		
IgG	Immunglobulin G		
IgM	Immunglobulin M		
IL-4	Interleukin-4		
IL-5	Interleukin-5		
IL-6	Interleukin-6		
IL-8	Interleukin-8		
IL-13	Interleukin-13		

I. EINLEITUNG

In der Humanmedizin ist die Diaskopie eine seit Langem anerkannte hilfreiche Methode zur Untersuchung von erythematösen Hautveränderungen (EAGLSTEIN und PARISER, 1978). Hierfür wird ein Objektträger aus Glas oder ein farbloser, transparenter Spatel aus Plastik auf die Haut gepresst, wodurch das Blut in diesem Bereich aus den Kapillaren gedrängt wird (COX und COULSON, 2010). Ist eine Dilatation der Kapillaren die Ursache eines Erythems („klassisches“ Erythem), verblasst die Hautrötung während der Durchführung der Untersuchung und die Haut nimmt ihre Ursprungsfarbe an und blanchiert (EAGLSTEIN und PARISER, 1978; CHUH et al., 2005). Bleibt die Hautrötung bestehen, das heißt (d.h.) die Haut blanchiert nicht, wird dies auf das Vorliegen von extravasierten Erythrozyten, sprich eine Blutung (Hämorrhagie) zurückgeführt (EAGLSTEIN und PARISER, 1978; CHUH et al., 2005).

Auch in der Tiermedizin ist die Diaskopie Bestandteil der dermatologischen Untersuchung und wird nach demselben Prinzip, wie in der Humanmedizin, durchgeführt. Je nach Ergebnis tritt unter Diaskopie ein Blanchieren der erythematösen Läsionen ein, dies wird im Verlauf dieser Arbeit als positive Diaskopie ausgelegt, oder das Erythem bleibt bestehen. Letzteres wird weiterhin als negative Diaskopie beschrieben (MILLER et al., 2012; HNILICA und PATTERSON, 2016). Wie in der Humanmedizin besteht auch in der Tiermedizin im Falle eines negativen Diaskopieergebnisses der Verdacht einer Vaskulopathie, sowie Hämorrhagie. Dies kann auf Krankheiten hinweisen, bei denen eine Hautbiopsie zur Diagnosestellung erforderlich ist.

In der Literatur werden bisher nur eine Handvoll an Krankheiten beschrieben, die ein negatives Diaskopieergebnis aufweisen. BERGER (2019) listet, in einem kürzlich veröffentlichten Artikel, verschiedene Differentialdiagnosen für Patienten auf, die bei einem klinischen Erscheinungsbild mit erythematösen, nicht-blanchierenden Läsionen in Betracht gezogen werden sollten. Diese beinhalten kutane Vaskulitis, das kutane epitheliotrope T-Zell Lymphom, Erythema multiforme und die kutane adverse Medikamentenreaktion. Einzelne Fallberichte und Fallserien berichten von weiteren Dermatosen des Hundes mit negativem Diaskopiebefund. Zu diesen Hautkrankheiten zählen ebenfalls die kutane

Vaskulitis (NICHOLS et al., 2001), sowie die mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis (DECLERCQ, 2015), die canine eosinophile Dermatitis (Wells-like Syndrom) (HOLM et al., 1999; GIANNOULOPOULOS et al., 2017), das kutane sterile Granulom-Pyogranulom Syndrom (SANTORO et al., 2008a) und die canine sterile neutrophile Dermatose (Sweet's-like Syndrom) (SCHOELLHORN et al., 2012). Trotz der klinischen Beschreibung von nicht-blanchierendem Erythem in jedem dieser Artikel, wird auf das Vorhandensein von extravasierten Erythrozyten in der histopathologischen Untersuchung ausschließlich durch drei Autoren hingewiesen: NICHOLS et al. (2001), DECLERCQ (2015), SCHOELLHORN et al. (2012).

In dieser Arbeit wird zunächst auf die Entstehung von erythematösen Hautveränderungen, deren diagnostische Aufarbeitung und deren zugrunde liegenden Krankheiten eingegangen. Im Weiteren wird eine Studie thematisiert, welche die Hypothese aufstellt, dass bei allen Patienten mit erythematösen Hautveränderungen und einem negativen Diaskopiebefund, mikroskopisch eine Blutung ebenfalls vorhanden sein würde. Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, die Präsenz von extravasierten Erythrozyten, sowie von vaskulären Veränderungen bei caninen nicht-blanchierenden, erythematösen Dermatosen histopathologisch zu untersuchen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Pathophysiologie von Hautrötungen (Erythemen)

Rötungen der Haut (Erytheme) können verschiedene Ursachen zu Grunde liegen. In den meisten Fällen entstehen Erytheme entweder durch Dilatation der oberflächlichen Kapillaren (Hyperämie) oder durch eine Einblutung in die Haut (Hämorrhagie) (MILLER et al., 2012; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Hämorrhagien werden je nach Größe eingeteilt in Petechien (1-2mm), Purpura (<1cm) und Ekchymosen (>1cm) (COX und COULSON, 2010; MILLER et al., 2012).

Aus pathologischer Sicht beschreibt ein Erythem zunächst ausschließlich die Präsenz von Erythrozyten oder Hämoglobin in der Haut (STEINHOFF et al., 2010). Eingeteilt wird das Erythem durch seine jeweilige pathologische Ursache. Es wird unterschieden zwischen einer Hyperämie, die örtlich begrenzt als Folge von gestauten, dilatierten Kapillaren oder arterieller Druckerhöhung auftritt (STEINHOFF et al., 2010; BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020; ZACHARY und MCGAVIN, 2021) und einer Blutung, welche den Austritt von Erythrozyten aus den Blutgefäßen in das umliegende Gewebe beschreibt. Der Hyperämie liegen als Ursache unterschiedliche Noxen zu Grunde, wie z.B. Entzündungsreaktionen, Infektionen oder mechanische Reize (MEURER und WOLF, 2007; BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). In den folgenden Kapiteln wird auf die Auslöser von Hyperämie als auch Hämorrhagie, sowie auf deren zugrunde liegenden Pathomechanismen näher eingegangen. Häufig treten beide Ereignisse (Hyperämie und Hämorrhagie) im Verlauf eines und desselben komplexen Reaktionsmusters auf. Die Zuordnung von Noxen erfolgt hier in Bezug auf deren in der Literatur beschriebenen „klassischen“ Auswirkung.

1.1. Hyperämie

Hyperämie wird in eine aktive und eine passive Form unterteilt (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020).

Die aktive Hyperämie beschreibt eine gesteigerte Durchblutung der Kapillaren und postkapillaren Venolen durch Dilatation von Arteriolen unter gleichzeitig normaler oder verminderter Durchströmungsgeschwindigkeit (MEURER und WOLF, 2007;

ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Dies führt zu einer lokalen Erhöhung des arteriellen Blutvolumens im Gewebe (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). Damit dient die aktive Hyperämie unter anderem der schnellen Versorgung der Haut mit Nährstoffen und Entzündungszellen, sowie dem schnellen Abtransport von Stoffwechselabbauprodukten und Schadstoffen (MEURER und WOLF, 2007). Gewebe mit erhöhter funktioneller Beanspruchung können dadurch besser unterstützt und Funktionen aufrechterhalten werden. Vergleichbar ist dies mit einer Verdauungshyperämie des Gastrointestinaltraktes oder einer vermehrten Muskeldurchblutung bei körperlicher Anstrengung (MEURER und WOLF, 2007; BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Bei einer Hyperämie kommt es darüber hinaus zur Wärmeableitung über Haut und Schleimhaut (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Im Falle von pathologischen Prozessen verbessert die aktive Hyperämie als lokaler Anpassungsmechanismus die Fähigkeit des Körpers auf Schädigungen zu reagieren. So unterstützt sie bei einer Infektion die akute Entzündungsreaktion durch eine Erhöhung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr, und begünstigt die Einwanderung von Immunzellen (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). Jedoch bleiben, anders als bei einer Blutung, Blutzellen weitestgehend in den Gefäßen (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). Das klinische Erscheinungsbild ist hierbei durch eine Rötung (Erythem), Wärme und einer eventuellen Schwellung gekennzeichnet (MEURER und WOLF, 2007).

Im Gegensatz zur aktiven Hyperämie tritt die passive Hyperämie aufgrund eines gestörten Abflusses und somit einer passiven Anschoppung von venösem Blut in den Gefäßen auf. Es kommt zu einer Stauung (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Diese entsteht beispielsweise bei einer zentralen Herzinsuffizienz oder einer lokalen Stenose von Venen, z.B. durch Thromben, Kompressionen oder Strangulationen (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). Stauungshyperämien zeigen klinisch eine blaurote Verfärbung der Haut oder Schleimhaut (Zyanose) (ZACHARY und MCGAVIN, 2021).

1.1.1. Hyperämie durch Entzündung

Eine akute Entzündungsreaktion ist klassisch gekennzeichnet durch fünf Leitsymptome: Erythem, Wärme, Schwellung, Schmerz und Funktionsstörung (MEURER und WOLF, 2007). Sie wird ausgelöst durch eine Vielzahl endogener und exogener Reize, die eine Schädigung von vaskularisiertem Gewebe zur Folge

haben (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Das Ausmaß der Entzündung hängt zum einen von der Intensität und Dauer des Reizes ab, zum anderen bestimmt die Reaktionslage des betroffenen Patienten, d.h. Alter, Kondition und Immunstatus, den Verlauf eines entzündlichen Prozesses. Weiterhin wird durch das Reaktionsgeschehen selbst eine Gewebsschädigung hervorgerufen (MEURER und WOLF, 2007).

In der Haut betrifft der Entzündungsprozess zunächst die Dermis, wird als Dermatitis bezeichnet und beginnt mit der Alterationsphase (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Hierbei kommt es durch den Einfluss eines Reizes zu einer vorübergehenden Vasokonstriktion der Arteriolen. Gleichzeitig werden chemische Mediatoren (wie z.B. Adrenalin) freigesetzt und neurologische Stimuli generiert (MEURER und WOLF, 2007). Durch die Ausschüttung der Entzündungsmediatoren Stickstoffmonoxid, Prostaglandin D2 (PGD2) und Leukotrien B4 tritt im Anschluss eine Vasodilatation der Arteriolen und postkapillaren Venolen ein, wodurch es zur aktiven Hyperämie (wie oben beschrieben) mit Strombeschleunigung kommt (MEURER und WOLF, 2007; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Anschließend wird der Blutfluss in den oberflächlichen Kapillaren aufgrund von Permeabilitätsveränderungen, die durch chemische Mediatoren hervorgerufen werden, verlangsamt. Dies kann bis zur Stase des Blutflusses führen, wodurch eine Endothelschädigung mit Emigration von Leukozyten in die Dermis begünstigt wird. Das Zusammenspiel der Endothelschädigung, sowie die zusätzliche Schädigung durch Leukozyten selbst und die Wirkung der Entzündungsmediatoren, verursachen den vermehrten Austritt von Flüssigkeit. Es bildet sich ein Ödem und eine damit einhergehende Hämokonzentration in den Kapillaren (MEURER und WOLF, 2007). Der verminderte Blutfluss resultiert aufgrund der zunehmenden Viskosität des Plasmas als Folge des Flüssigkeitsaustritts aus den Kapillaren in den Extrazellularraum. Mikroskopisch sind in den Kapillaren dann häufig Erythrozyten vorzufinden (MEURER und WOLF, 2007; ZACHARY und MCGAVIN, 2021).

Reize, die für Entzündungsreaktionen verantwortlich sein können, sind entweder endogenen oder exogenen Ursprungs. Endogene Reize betreffen vor allem (v.a.) Überempfindlichkeits- oder Autoimmunreaktionen. Exogene Reize stellen z.B. Viren, Bakterien, Parasiten, Fremdkörper, mechanisch-traumatische Reize oder thermische Reize dar (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020;

ZACHARY und MCGAVIN, 2021).

1.1.1.1. Allergische Reaktion

Eine allergische Reaktion wird ausgelöst durch eine Überempfindlichkeitsreaktion auf ein oder mehrere spezifische Allergene. Dabei handelt es sich entweder um Umweltallergene, Futtermittelkomponenten, Insektenstiche oder medizinische Substanzen (TIZARD, 2016; ABBAS et al., 2021). Diese Überempfindlichkeitsreaktionen wurden erstmalig durch GELL und COOMBS (1968) in vier Reaktionstypen (Typ I-IV, Tabelle 1) unterteilt.

Hypersensitivitäts-Typen		Reaktant	Effekt
Typ I	Soforttyp	Immunglobulin E (IgE), T-Helferzellen (Th-Zellen)	Aktivierung von Mastzellen, Eosinophilen und ihren Mediatoren
Typ II	Zytotoxischer Typ	Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin M (IgM)	Opsonierung und Förderung der Phagozytose, Komplementsystem-Aktivierung
Typ III	Immunkomplex-Typ	IgG, IgM, extrazelluläre Antigene	Ablagerung von Antikörper-Antigen-Komplexen an der Gefäßwand und im Gewebe, Komplementsystem-Aktivierung
Typ IV	Verzögerter Typ	1. CD4+ T-Zellen	1. Zytokin-medierte Entzündungsreaktion, Aktivierung von Makrophagen
		2. CD8+ zytotoxische T Lymphozyten	2. Einleitung des Zelltodes von markierten Zellen, Zytokin-medierte Entzündungsreaktion

Tabelle 1: Einteilung Hypersensitivitätsreaktionen (ABBAS et al., 2021).

In Bezug auf ein allergisches Geschehen spielen v.a. die IgE-Antikörper-Reaktion (Typ I), die Antigen-induzierte T-Zellen Aktivierung (Typ IV), sowie die dadurch bedingte Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten eine Rolle (TIZARD, 2016; ABBAS et al., 2021).

Der Pathomechanismus der caninen atopischen Dermatitis (CAD), als Paradebeispiel für eine allergische Krankheit, ist sehr komplex und noch nicht vollständig untersucht und verstanden (SARIDOMICHELAKIS und OLIVRY, 2016). Aktuell wird vermutet, dass epidermale Defekte den Kontakt von Umweltallergenen mit dendritischen Zellen (Langerhans Zellen) ermöglichen (OLIVRY et al., 2010; MILLER et al., 2012). Dies führt zu einer vermehrten Einwanderung von T- und B-Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten, sowie zur Freisetzung von Interleukinen (IL-4, IL-5, IL-13 und IL-6) (GREWE et al., 1995; THEPEN et al., 1996; MARSELLA et al., 2006; ABBAS et al., 2021). Zusätzlich stimulieren T-Zellen die Immunglobulin-Produktion der B-Lymphozyten, sowie deren Klassenwechsel von IgG auf IgE, durch die Freisetzung von IL-4 und IL-13 (HILL und OLIVRY, 2001; MILLER et al., 2012). Die antigenspezifischen IgE-Antikörper wiederum binden an high-affinity-Fc-Rezeptoren auf Mastzellen. Sofern ein Allergen gebunden wird und zwei solche Antikörper vernetzt, kommt es durch Mastzelldegranulation zur Typ I Reaktion (HILL und OLIVRY, 2001). Diese setzt unter anderem Histamin, PGD₂, den Plättchenaktivierenden Faktor (PAF), Tumornekrosefaktor α (TNF α) und ebenfalls wie die T-Lymphozyten IL-4, IL-5, IL-6 und IL-13 frei. Bei Histamin handelt es sich um ein vasoaktives Amin, welches die vaskuläre Permeabilität erhöht und zur Relaxation der glatten Muskulatur in den Gefäßen führt. Dadurch wirkt es vasodilatatorisch, ebenso wie PGD₂ und PAF. Es entsteht eine lokale Hyperämie (MILLER et al., 2012; ABBAS et al., 2021). Bei der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV Reaktion) emigrieren dendritische Antigen-präsentierende Zellen (APCs) zu CD4⁺ T-Helferzellen, die nach Aktivierung Zytokine ausschütten. Dies führt zu einer Entzündungsreaktion und Aktivierung weiterer Immunzellen. Dabei handelt es sich um eine Antikörper-unabhängige Immunantwort, die spätestens 24 bis 48 Stunden nach Antigen-Kontakt eintritt (MILLER et al., 2012; ABBAS et al., 2021). Klinisch äußert sich dies in der Bildung eines Erythems, Schwellung und Juckreiz (TIZARD, 2016; ABBAS et al., 2021).

In der Literatur wird das Erythem als häufigste klinische Primärläsion der atopischen Dermatitis benannt (GRIFFIN und DEBOER, 2001; FAVROT, 2015). Hierbei äußert sich das Erythem v.a. in primären erythematösen Maculae und Plaques (ROCKEY und SCHWARTZMAN, 1967; CRIEP, 1968), sowie erythematösen Papeln (CHAMBERLAIN, 1974; MILLER et al., 2012).

1.1.1.2. Autoimmunreaktion

In gesunden Organismen besteht eine Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen. Entwickeln T- oder B-Lymphozyten dennoch eine Fehlfunktion und reagieren auf körpereigene Antigene werden sie zum Schutz des Körpers eliminiert oder inaktiviert (ABBAS et al., 2021). Bei einer Autoimmunkrankheit geht diese Toleranz verloren und es entsteht eine Imbalance zwischen der Aktivierung von Lymphozyten und Kontrollmechanismen. Diese Imbalance wird unter anderem ausgelöst durch eine defekte Apoptose der Lymphozyten oder durch die Expression zusätzlicher Rezeptoren in der Entwicklungsphase von B-Zellen. Weiterhin besteht bei einigen Krankheiten ein Defekt der regulatorischen T-Lymphozyten oder die Funktion von inhibitorischen Rezeptoren ist gehemmt (TIZARD, 2016). Ein weiterer Mechanismus besteht in der Aktivierung von APCs, welche zu einer übermäßigen Aktivierung von T-Zellen führt. Zusätzlich wird durch fehlfunktionierende Th-Zellen die Produktion von Autoantikörpern angeregt (ABBAS et al., 2021). Bei einer Autoimmunkrankheit richten sich aktivierte T-Zellen und Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen. Bei einer sekundär immunmedierten Krankheit werden diese Reaktionen durch eine Infektion (bakteriell oder viral) oder medikamenteninduziert ausgelöst, wobei das Antigen dem Körper fremd ist und dies ebenfalls zur Bildung von Antikörpern führt (MILLER et al., 2012). Beide Krankheitstypen beruhen unter anderem auf einer genetischen Prädisposition (TIZARD, 2016; ABBAS et al., 2021).

Das pathologische Reaktionsmuster der Autoimmunkrankheiten basiert ebenfalls, wie die allergische Reaktion, auf den vier Reaktionstypen nach GELL und COOMBS (1968). Bei der Autoimmunreaktion spielen v.a. die Überempfindlichkeitsreaktion des Typ II/III und Typ IV eine Rolle. Erstere führen zur Aktivierung des Komplementsystems und der Rekrutierung von Entzündungszellen durch stationäre oder ungebundene IgG- beziehungsweise (bzw.) IgM-Antikörper (Typ II Reaktion) oder durch die Bildung von im Blut zirkulierenden Immunkomplexen (Autoantigene-Antikörper-Komplexe, Typ III Reaktion) (ABBAS et al., 2021; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Bei der Typ IV Reaktion tritt der Gewebeschaden, wie bereits beschrieben, T-Lymphozytenmediert ein. Sowohl durch die T-Zellen, als auch durch die Aktivierung des Komplementsystems entsteht eine Entzündungsreaktion, sowie eine weitere Aktivierung von Leukozyten (ABBAS et al., 2021). Je nach Art der autoimmunen

Krankheit kann es im Anschluss auch zur Extravasation von Erythrozyten kommen (NICHOLS et al., 2001; GROSS et al., 2008). Dies wird in einem der folgenden Kapitel weiter behandelt.

1.1.1.3. Infektion

Infektiöse Auslöser von Erythemen sind primär Bakterien und Mykosen (ABBAS et al., 2021). Durch Kontakt mit Mikroben werden verschiedene Immunantworten ausgelöst. Eine Infektion mit *Staphylokokken* beim Hund beispielsweise führt zu einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I, III und IV (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Dabei kommt es bei den grampositiven Bakterien zu alternativer Aktivierung des Komplementsystems (Bestandteil des angeborenen Immunsystems), ausgelöst durch eine Reaktion mit dem Hauptbestandteil der Bakterienwand (Peptidoglykan) (ABBAS et al., 2021). Gleichzeitig kommt es zur Opsonierung und Makrophagen werden aktiviert. Aktivierte Makrophagen und dendritische Zellen schütten Zytokine aus, die zur Emigration von Leukozyten führen. Diese phagozytieren zusammen mit den Makrophagen die eingedrungenen Pathogene. Es entsteht eine Entzündungsreaktion (TIZARD, 2016; ABBAS et al., 2021). Vasoaktive Mediatoren wie PAF werden freigesetzt, wodurch es gleichzeitig zur Vasodilatation kommt (TIZARD, 2016). Neben der Aktivierung des Komplementsystems werden im Rahmen der humoralen Immunantwort IgG-, IgM- und IgA-Antikörper gebildet. Diese binden an Antigene der Bakterienzellwand, sezernierte Toxine oder zell-assoziierte Toxine und führen zur Neutralisation, Opsonierung und Phagozytose. Zusätzlich wird das Komplementsystem hier auf dem klassischen Weg aktiviert (Typ III Reaktion). Eine Typ IV Reaktion wird ausgelöst durch die Bakterien-induzierte Aktivierung von T-17-Helferzellen. Diese rekrutieren neutrophile Granulozyten und Monozyten, wodurch ebenfalls eine lokale Entzündungsreaktion ausgelöst wird (ABBAS et al., 2021).

Es besteht die Vermutung, dass darüber hinaus eine Überempfindlichkeitsreaktion auf *Staphylokokken* im Sinne einer allergischen Reaktion (Typ I Reaktion) möglich ist (DEBOER und MARSELLA, 2001). Gestützt wird diese These durch Studien in der Human- und Tiermedizin, die gezeigt haben, dass bei Hunden und Menschen mit rezidivierenden *Staphylokokken*infektionen (Pyodermien, Hyper-IgE-Syndrom) deutlich erhöhte Anti-*Staphylokokken*-IgE Titer nachgewiesen werden können (MATTER et al., 1986; MORALES et al., 1994).

In Bezug auf Pyodermien des Hundes stellt *Staphylokokkus pseudintermedius* die am häufigsten nachgewiesenen Staphylokokken Spezies dar. Bisher ist jedoch nur wenig über seine Pathogenese bei Hautinfektionen bekannt. Das Bakterium produziert verschiedene Enzyme wie Koagulase, Proteasen, Thermonucleasen und Toxine, wie das exfoliative Toxin und Enterotoxine (FITZGERALD, 2009; TIZARD, 2016). Ersteres scheint bei Injektion des Toxins in canine Haut klinische Symptome einer Pyodermie hervorrufen zu können (Erythem, Exfoliationen und Krusten) (TERAUCHI et al., 2003).

Ein weiterer infektiöser Auslöser von erythematösen Hautveränderungen sind Mykosen. Hierbei nehmen beim Hund *Malassezien spp.* (v.a. *Malassezia pachydermatis*) einen wichtigen Platz ein. Sie zählen zur normalen Hautflora eines gesunden Hundes, können jedoch ebenfalls eine Entzündungsreaktion auslösen oder verschlimmern (BOND et al., 2020). Mittlerweile konnte nachgewiesen werden, dass Malassezien eine Immunantwort der Haut hervorrufen (GRICE und DAWSON, 2017). Diese ähnelt sehr wahrscheinlich der Immunantwort von Bakterien und löst somit eine Reaktion vom Typ III und Typ IV aus (GLATZ et al., 2015). Zusätzlich weisen Studien daraufhin hin, dass durch Malassezien eine Typ I Reaktion auftreten kann (MORRIS et al., 1998; MORRIS und DEBOER, 2003; GLATZ et al., 2015). Dabei scheinen Malassezien-Antigene in die Epidermis einzudringen und von Langerhans Zellen und Keratinozyten erkannt zu werden, wodurch es zur Aktivierung von T-Lymphozyten und Ausschüttung von Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF α) kommt (GRICE und DAWSON, 2017; SPARBER und LEIBUNDGUT-LANDMANN, 2017). Die Rolle von IgG- und IgE-Antikörpern in der Pathogenese der Malasseziendermatitis ist bisher unklar, jedoch konnte ein signifikant höherer IgG- und IgE-Serumtiter bei Hunden mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu gesunden Hunden oder nicht-atopischen Hunden mit Malassezien-Überwucherung bestätigt werden (NUTTALL und HALLIWELL, 2001). Im Gegensatz dazu zeigten Hunde mit rezidivierender Malassezien-Otitis ähnliche allergenspezifische IgE Konzentrationen wie Hunde mit physiologischen Gehörgängen (LAYNE und DEBOER, 2016). Es wird daher vermutet, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber *Malassezia spp.* bei einem Teil der atopischen Hunde zum Allergiegesehen beiträgt und in Hinblick auf die klinische Relevanz (rezidivierende Malasseziendermatitis und Otitis) im therapeutischen Allergiemanagement mit berücksichtigt werden sollte (NUTTALL und

HALLIWELL, 2001; LAYNE und DEBOER, 2016).

1.1.2. Erythem durch Temperaturveränderungen

Die uns umgebende Außentemperatur unterliegt ständigen Schwankungen. Je nach Region herrschen sogar Extremtemperaturen. Säugetiere haben sich an die verschiedensten Klimazonen angepasst, wobei die Thermoregulation ausschlaggebend ist für den Erhalt der Körperfunktionen (TERRIEN et al., 2011). Das Aufrechterhalten der Kerntemperatur eines Organismus bei veränderter Außentemperatur wird als Homeothermie bezeichnet (CROMPTON et al., 1978). Hierbei spielt unter anderem die Regulation der inneren Körpertemperatur durch die Blutzirkulation eine Rolle (KELLOGG JR, 2006). Temperaturveränderungen werden ausgeglichen und verhindern Gewebeschäden. Ist dies nicht mehr möglich entstehen Verbrennungen (VAUGHN und BECKEL, 2012) oder Erfrierungen (KENNEDY et al., 2010).

1.1.2.1. Physiologische Anpassungen an Temperaturveränderungen

Die Haut reagiert je nach Temperaturveränderung bei vermehrter Wärmezufuhr mit Vasodilatation oder auf Kälteeinwirkung mit Vasokonstriktion (KELLOGG JR, 2006; TERRIEN et al., 2011). Beim Menschen werden die kutanen Arteriolen und Venolen in behaarten Hautarealen wie Gliedmaßen, Kopf und Rumpf von noradrenergen vasokonstriktorisches und cholinergen aktiven vasodilatatorischen Nerven des Sympathikus innerviert, welche die thermoregulatorischen Reflexe steuern (ROWELL, 1977; JOHNSON und PROPPE, 2011). Unbehaarte Hautanteile wie Handflächen, Fußsohlen und Lippen sind ausschließlich durch noradrenerge sympathische Vasokonstriktoren innerviert (ROWELL, 1977; JOHNSON und PROPPE, 2011). Beim Hund wird die Thermoregulation ausgelöst durch Erregung von Thermorezeptoren (cold units, warm units) (MILLER et al., 2012). Die hitzebedingte Vasodilatation tritt dabei durch Herabsetzen des vasokonstriktorisches Potentials ein und wird als passive Vasodilatation bezeichnet (BECK und BRODY, 1961). Es besteht jedoch die Vermutung einer zusätzlichen Beteiligung von vasodilatatorischen Nervenfasern, ähnlich denen des Menschen (SCHÖNUNG et al., 1972; THOMSON und PLESCHKA, 1980).

Unter Temperaturabfall werden Kälterezeptoren (cold units) aktiviert und die Vasokonstriktion getriggert, um Wärme besser im Körper halten zu können (KENNEDY et al., 2010). Damit es jedoch nicht zur Nekrose der Haut kommt,

treten wiederholt Phasen der Vasodilatation, durch Öffnen von arteriovenösen Anastomosen, auf (MERYMAN, 1957). Generell scheint der Hund Temperatenausgleiche bei vermehrter Kälte allerdings primär durch Zittern und bei Hitze durch Hecheln auszugleichen. Die Haut spielt hierbei insgesamt eine eher untergeordnete Rolle (MILLER et al., 2012).

1.1.2.2. Verbrennung

Verbrennungen der Haut werden durch Chemikalien (BILBREY et al., 1989) (KAWALILAK et al., 2017), elektrischen Strom (COYNE et al., 1993), UV- und Mikrowellen-Strahlung (REEDY und CLUBB JR, 1991) oder am häufigsten durch Hitze (SWAIM et al., 1989; GROSS et al., 2008) ausgelöst. Im Kleintierbereich sind die häufigsten Verbrennungen bedingt durch Kontakt mit der Hitze eines Feuers, kochenden Flüssigkeiten, elektrischen Föhnen, heißem Metall (z.B. durch einen Grill oder Ofen), Wärmflaschen (DUNLOP et al., 1989; SWAIM et al., 1989) und falsch angewendeten Elektrokautern (COYNE et al., 1993).

Sie werden je nach Tiefe der Verbrennung und betroffener Fläche pro gesamte Körperoberfläche eingeteilt in: oberflächliche Verbrennungen (superficial burns), oberflächliche Verbrennungen mit Tiefenbeteiligung (superficial partial-thickness burns), tiefe Verbrennungen mit Tiefenbeteiligung (deep partial-thickness burns) und Verbrennungen mit vollständiger Beteiligung aller Gewebeschichten (full-thickness und subdermal burns) (JOHNSON und RICHARD, 2003; BISHOP, 2004; DESANTI, 2005; PAVLETIC und TROUT, 2006). Oberflächliche Verbrennungen betreffen ausschließlich die Epidermis. Durch die Irritation des Gefäßplexus der Dermis entstehen Erytheme (O'SULLIVAN et al., 2019) und gegebenenfalls (ggf.) Ödeme. Die Läsionen heilen in circa drei bis fünf Tagen, ohne Narbengewebe zu hinterlassen, ab (PAVLETIC und TROUT, 2006). Bei der nächsttieferen Form der Verbrennung (oberflächlich mit Tiefenbeteiligung) ist sowohl die Epidermis als auch die superfizielle Schicht der Dermis betroffen. Ein Erythem entsteht hierbei durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren mit gleichzeitiger Bildung von Vesikeln und einem dermalen Ödem. Tiefe Verbrennungen mit Tiefenbeteiligung betreffen die Epidermis und gesamte Dermis. Hier treten rötlich bis wachsweiße Verfärbungen auf (O'SULLIVAN et al., 2019). Die tiefste Verbrennung (Beteiligung aller Gewebeschichten) durchdringt Epidermis, Dermis und subkutanen Gewebe. Sie schädigt Muskeln, Knochen und interstitielles Gewebe, dass der Noxe ausgesetzt ist und kann bis hin zur Sepsis

führen (JOHNSON und RICHARD, 2003). In diesem Stadium zeigt sich histopathologisch eine neutrophile Pannikulitis, Vaskulitis, sowie Thrombosen (GROSS et al., 2008).

Weiterhin wird jede Verbrennungswunde in drei Zonen unterteilt (BISHOP, 2004; KECK et al., 2009). Die *Zone der Koagulation* beschreibt die Kontaktstelle des thermischen Reizes und zeigt den größten Gewebeschaden (BISHOP, 2004). In der *Zone der Stase* tritt Vasokonstriktion und eine damit verbundene Ischämie und verminderte Perfusion auf (KECK et al., 2009). Diese Zone ist reversibel, kann jedoch auch in die Zone der Koagulation übergehen (BISHOP, 2004). Die dritte Zone wird als *Zone der Hyperämie* beschrieben und zeigt den geringsten Gewebeschaden. Hierbei wird eine Hyperämie ausgelöst durch entzündungsbedingte Vasodilatation (BISHOP, 2004; KECK et al., 2009).

Eine besondere Form der Verbrennung stellt die *chronische Hitzeinduzierte Dermatitis* (chronic moderate heat dermatitis/chronic radiant heat dermatitis) dar, in der Humanmedizin bezeichnet als Erythema ab igne (MILLER et al., 2012). Diese wird ausgelöst durch repetitiven und anhaltenden Kontakt zu einer radiären oder direkten Wärmequelle. Bei Tieren betrifft dies v.a. Öfen, Wärmelampen, Radianten, Wärmematten und elektronische Geräte, die Hitze erzeugen (DECLERCQ und VANSTAPEL, 1998; WALDER und HARGIS, 2002). In einem in der Literatur beschriebenen Fall eines Hundes mit dieser Krankheit wurde die Symptomatik mit einer durch Sonneneinstrahlung aufgeheizten Straße assoziiert (WALDER und HARGIS, 2002). Klinisch resultieren hieraus Alopezie, schuppige Haut, Erythem und Hyperpigmentierung (WALDER und HARGIS, 2002). Der Ursprung oder die Ursache des Erythems ist bisher nicht beschrieben.

1.1.2.3. Erfrierung

Eine Erfrierung beschreibt einen durch Kälte ausgelösten Gewebeschaden (KENNEDY et al., 2010). Bei gesunden Tieren sind kältebedingte Läsionen eher selten, können jedoch bei kranken oder bei aus warmen in kalte Klimazonen verbrachten Tieren in einzelnen Fällen auftreten (MILLER et al., 2012). Besteht bereits eine Vaskulopathie oder Kryoglobulinämie reichen gering erniedrigte Außentemperaturen aus um pathologische Veränderungen hervorzurufen (NAGATA et al., 1998). Bei diesen handelt es sich um die Bildung von Mikrothromben und das Auftreten von Vaskulitis (GROSS et al., 2008). Klinisch

präsentieren sich die Läsionen durch Erythem, Zyanose, Purpura bis hin zu nekrotischen Ulzerationen (VITHAYASAI et al., 1989; GROSS et al., 2008). Weiterhin kann sich auch im Prozess der Wiedererwärmung, durch akute Hyperämie mit Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit, ein mildes Erythem und Ödem in den betroffenen Bereichen bilden (SUMNER et al., 1970; BOURNE et al., 1986; MILLER et al., 2012).

1.2. Hämorrhagie

Eine Einblutung in die Haut tritt ein, wenn ein oder mehrere, die Durchblutung aufrechterhaltende bzw. blutstillende Mechanismen in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Dazu zählen Endothel, Blutgefäße, Thrombozyten und die Gerinnungsfaktoren (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Unterschieden werden zwei Arten von Blutung: Größere Blutungen werden als *Rhexisblutungen* bezeichnet und entstehen durch Traumata (Schnitt-/Stichverletzungen, ecetera (etc.)), Entzündungsreaktionen oder invasive Neoplasien. Hierbei kommt es zur Kontinuitätstrennung von Gefäßen. Dies betrifft Kapillargefäße, häufig aber auch kleinere Arterien und Venen (JORES, 1926). Kleinere Blutungen, auch *Diapedeseblutungen* genannt, sind deutlich häufiger als Rhexisblutungen und beschreiben den Austritt von Erythrozyten aus Blutgefäßen, welcher durch Endothelschäden (Vaskulopathien) ermöglicht wird (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Eine vollständige Zusammenhangstrennung der Gefäße liegt hier jedoch nicht vor. Ausgelöst wird eine Diapedeseblutung durch Endotoxämien, endotheliale Virusinfektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ III oder chemische Noxen (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020).

Besteht eine systemische Blutungsneigung wird dieses Phänomen als *hämorrhagische Diathese* bezeichnet und eine klinische Manifestation erfolgt durch petechiale Blutungen. Ursächlich hierfür sind Blutgerinnungsstörungen mit Hypokoagulabilität oder generalisierten Vaskulopathien (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). Zu diesen zählen die primären Koagulopathien (Thrombozytopenie und Thrombozytopathie), sowie die sekundären Koagulopathien (angeborene oder erworbene Defekte der Gerinnungsfaktoren) (HOLTERMANN et al., 2011; BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020).

Eine Thrombozytopenie (verminderte Thrombozytenanzahl) entsteht hierbei als

Folge einer verminderten Bildung, einem vermehrten Abbau oder Verlust von Thrombozyten (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Krankheiten, die eine Thrombozytopathie (gestörte Thrombozytenfunktion) verursachen, sind unter anderem die Glanzmann-Thrombasthenie, das Chediak-Higashi-Syndrom und die erworbene Gerinnungshemmung durch nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) (CHEDIAK, 1952; DODDS, 1967; HALMAY et al., 2008). Angeborene Defekte der Gerinnungsfaktoren, wie die Von-Willebrand-Krankheit sind beim Tier eher selten, in einzelnen Rassen allerdings häufiger. Erworbene sekundäre Koagulopathien können z.B. ausgelöst werden durch Leberkrankheiten oder Intoxikationen mit Rodentiziden (MURPHY, 2002; MISCHKE, 2022).

Bilden sich Einblutungen aufgrund einer erhöhten Blutungsneigung werden diese unterteilt in Petechien (1-2mm Durchmesser (Dm)), Purpura (<1cm Dm) und Ekchymosen (>1cm Dm). Dabei handelt es sich jeweils um einen kleinen flächigen Austritt von Erythrozyten in das umliegende Gewebe. Sugillationen hingegen beschreiben Einblutungen größerer, flächenhaft zusammenhängender Gewebeareale (JORES, 1926; COX und COULSON, 2010; MILLER et al., 2012). Bildet eine Blutung einen künstlichen Gewebehohlraum, wird dies als Hämatom bezeichnet (JORES, 1926).

1.2.1. Hämorrhagie durch Vaskulitis

Vaskulitis ist ein häufig auftretendes Reaktionsmuster bei Gefäßkrankheiten (Vaskulopathien) und beschreibt eine Entzündung der Gefäßwand, sowie den dadurch entstehenden Endothelschaden (CUCHACOVICH, 2002; MILLER et al., 2012). Die initiale pathologische Reaktion auf Zellebene ist noch nicht vollständig bekannt, ein Zusammenhang besteht jedoch unter anderem mit Infektionen (ALTON et al., 2004; BREITSCHWERDT et al., 2004), Insektenbissen (ELSTON et al., 2000), Allergien (NICHOLS et al., 2001), Neoplasien und Reaktionen auf Medikamente oder Impfstoffe (WILCOCK und YAGER, 1986; NOLI et al., 1995; NICHOLS et al., 2001). Sind all diese Auslöser ausgeschlossen, wird von idiopathischer Vaskulitis gesprochen (NICHOLS et al., 2001; INNERÅ, 2013). Immunologische Prozesse scheinen hauptsächlich an der Pathogenese beteiligt zu sein (CUCHACOVICH, 2002). Dabei wird v.a. eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III ausgelöst. In frühen Stadien der kutanen Vaskulitis kann zusätzlich eine IgE-medierte Typ I Reaktion auftreten (GROSS et al., 2008). Allerdings scheint die Sofortreaktion hierbei doch eher eine untergeordnete Rolle zu spielen

(BLOOM, 2010). Bei der Typ III Reaktion kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Werden viele der Immunkomplexe gebildet, lagern sich diese v.a. in Kapillaren und kleinen Gefäßen ab (Arthus Reaktion) und binden über Fc-Rezeptoren an Mastzellen und Leukozyten (NICHOLS et al., 2001). Dadurch kommt es zur Aktivierung der Entzündungszellen und Ausschüttung von Zytokinen und vasoaktiven Mediatoren. Diese wiederum fördern die Ablagerung weiterer Immunkomplexe durch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität und einen gesteigerten Blutfluss. Es resultiert eine Komplement- und Fc-Rezeptor-getriggerte Entzündungsreaktion, sowie Gefäß- und Gewebeschaden (ABBAS et al., 2021), wodurch es zur Extravasation von Erythrozyten und Ödembildung kommt (GROSS et al., 2008).

Verschiedene Studien führen zu der Annahme, dass weitere Mechanismen eine Vaskulitis begünstigen können. Dies betrifft das vermehrte Auftreten von Turbulenzen der Blutzirkulation (ENERSON et al., 2006), Veränderung der Gefäßpermeabilität (SUNDERKÖTTER et al., 2001), die Aktivierung von Immunrezeptoren auf venösen Endothelzellen, Defekte in der Immunkomplex-Beseitigung und ggf. auch durch die Bildung von Autoantikörpern (KANG et al., 2019).

In Folge von Gewebeschäden und Hypoxie beeinflussen Endothelzellen das Entzündungsgeschehen durch die Ausschüttung von Zytokinen und proinflammatorischen Mediatoren wie Stickstoffmonoxid, reaktive Sauerstoffverbindungen, Proteasen und Adhäsionsmoleküle. Weiterhin tragen sie zur Emigration von Entzündungszellen in das umliegende Gewebe bei (KRISHNASWAMY et al., 1999).

Neben der immunmedierten Vaskulitis können Vaskulitiden auch durch Verbrennungen (siehe Kapitel 1.1.2.2. Verbrennung) oder Traumata ausgelöst werden (ORDEIX et al., 2001; GROSS et al., 2008). Klinische und histopathologische Merkmale der Vaskulitis werden im Kapitel 3.2. näher beschrieben.

1.2.2. Hämorrhagie durch Blutgerinnungsstörung

Die Blutgerinnung (Hämostase) ist ein physiologischer Mechanismus, um einer Blutung entgegenzuwirken, indem Gefäßschäden durch Thromben abgedichtet werden. Somit wird ein anhaltender Blutverlust verhindert. In einem gesunden

Organismus besteht ein Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Prozessen. Ist diese Balance gestört, spricht man von einer Koagulopathie (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020). Diese wird aufgeteilt in Hypokoagulabilität und Hyperkoagulabilität. Die Thrombozytopenie und Thrombozytopathie (primäre Koagulopathien), sowie Defekte der Gerinnungsfaktoren (sekundäre Koagulopathien) führen hierbei zu einer verminderten Gerinnungsfähigkeit, wodurch es zur Einblutung unter anderem in die Haut kommen kann (HOLTERMANN et al., 2011).

Im Gegensatz dazu tritt eine verstärkte Blutgerinnung v.a. bei Neoplasien und durch Endotoxine oder Erreger-induzierte Endothelschäden auf (BAUMGÄRTNER und GRUBER, 2020).

1.2.2.1. Thrombozytopenie

Die Thrombozytopenie ist die häufigste Form der primären Koagulopathien und beschreibt eine Abnahme der Thrombozytenzahl im Blutkreislauf. Dies wird ausgelöst durch eine verminderte Bildung, einen erhöhten Abbau, Verlust oder einen erhöhten Bedarf an Thrombozyten (ZACHARY und MCGAVIN, 2021) und kann zur spontanen Blutung führen. Im Falle der Schädigung von Megakaryozyten (Vorläuferzellen der Thrombozyten) beispielsweise durch Strahlungseinwirkung, Östrogentoxizität, Medikamenteneinwirkung, viralen (z.B. Parvovirose) oder anderen Krankheiten wird die Bildung von Thrombozyten reduziert (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Ursächlich für eine Zerstörung der Blutplättchen sind immunmedierte Prozesse, primär oder sekundär, durch Medikamente oder Septikämien ausgelöst (HOLTERMANN et al., 2011). Bei der immunmedierten Thrombozytopenie kommt es zur Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ II. Dabei wird durch Bindung von IgG-Antikörpern an Membranbestandteilen von Thrombozyten Apoptose eingeleitet (PEDERSEN, 1999; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Am häufigsten ist dieser Prozess idiopathisch. Jedoch können auch Medikamente (z.B. Sulfonamide, Penicillin G), vorausgegangene Infektionen (z.B. Hepatitis, respiratorische Entzündungen), Stress oder systemische Immunkrankheiten (z.B. systemischer Lupus erythematoses) an der Pathogenese beteiligt sein (JACKSON und KRUTH, 1985).

Mit eine der häufigsten Ursachen des Auftretens einer Thrombozytopenie ist die disseminierte intravasale Koagulation. Hierbei werden Thrombozyten durch die

Bildung multipler Mikrothromben und paradoxen Blutungen vermehrt verbraucht. Dieser Prozess wird durch v.a. Sepsis-induzierte Endothelschäden, Thrombozytenaktivierung, häufig in Zusammenhang mit viralen Infektionen oder ebenfalls durch Sepsis, oder durch Freisetzung von präkoagulatorischen Gewebeproteinen in Gang gesetzt (HOLTERMANN et al., 2011). Letzteres geschieht ausschließlich sekundär (z.B. zu Neoplasien, immunmediierter Anämie, Pankreatitis, Parasitose) (WIINBERG et al., 2008).

Die klinischen Ausprägungen einer Thrombozytopenie treten als Petechien, Ekchymosen, Epistaxis und Hämaturie in Erscheinung.

1.2.2.2. Thrombozytopathie

Besteht eine Gerinnungsstörung mit einer physiologischen Anzahl, aber einer gestörten Thrombozytenfunktion, spricht man von einer Thrombozytopathie oder auch Thrombasthenie (HOLTERMANN et al., 2011). Hierbei sind die Thrombozyten nicht fähig, die Gerinnung durch die physiologische Adhäsion im Bereich von Endothelschäden einzuleiten. Dieser Fehlmechanismus kann entweder angeboren oder erworben sein. Angeborene Thrombozytopathien sind beim Tier eher selten, beispielsweise die Glanzmann-Thrombasthenie (DODDS, 1967) oder das Chediak-Higashi-Syndrom (CHEDIAK, 1952). Gerinnungshemmung durch NSAIDs zählt zu den erworbenen Thrombozytopathien (HALMAY et al., 2008). Spontane Einblutungen in die Haut treten hierbei seltener auf. Häufiger kommt es zu einer verlängerten Blutungszeit nach Traumata (HOLTERMANN et al., 2011).

1.2.2.3. Defekte der Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren spielen neben den Thrombozyten ebenfalls eine wichtige Rolle in der Gerinnungskaskade. Sie sind unter anderem an der Bildung des primären Thrombus beteiligt und stabilisieren den sekundären Blutpfropf (HOLTERMANN et al., 2011). Defekte der Gerinnungsfaktoren können somit ebenfalls eine Gerinnungsstörung (sekundäre Koagulopathie) verursachen. Diese kann ausgelöst werden durch angeborene Krankheiten wie beispielsweise der Von-Willebrand-Krankheit. Hierbei wird die Adhäsion von Thrombozyten an die Gefäßwand und somit die primäre Thrombenbildung verhindert, durch eine verminderte Konzentration oder gestörte Funktion des von-Willebrand-Faktors (THOMAS, 1996). Dadurch kommt es klinisch vermehrt zu Blutungsepisoden nach chirurgischen Eingriffen oder Traumata (THOMAS, 1996). Generell sind

angeborene Defekte der Gerinnungsfaktoren beim Tier jedoch eher selten (ZACHARY und MCGAVIN, 2021).

Ein Großteil der Gerinnungsfaktoren (v.a. die Faktoren II, V, VII, IX, X, XI und XIII) wird in der Leber synthetisiert (MISCHKE, 2022). Krankheiten der Leber wie Hepatitis, portosystemischer Shunt, Leberzirrhose etc. können sich somit negativ auf die Hämostase auswirken und eine Gerinnungsstörung verursachen (PRINS et al., 2010). Klinisch äußert sich dies durch Petechien auf der Haut und Schleimhaut, Auftreten von Meläna oder Hämatemesis, sowie digitalen Blutungen (WIGTON et al., 1976). Zu den erworbenen Defekten der Gerinnungsfaktoren zählt die Intoxikation mit antikoagulatorischen Rodentiziden (wie beispielsweise Warfarin). Diese stören den Stoffwechsel von Vitamin K, welches zur Aktivierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X benötigt wird (MURPHY, 2002). Die daraus resultierenden Symptome sind zunächst unspezifisch (Somnolenz, Anorexie, Polyurie, Polydipsie, etc.), können im Verlauf jedoch auch zu Meläna, Petechien und Ekchymosen der Haut und Schleimhaut, Hyphäma und akuten Blutungen führen (KOHN et al., 2003; VALCHEV et al., 2008).

2. Diagnostische Aufarbeitung von Erythemen

Hautkrankheiten beim Tier können durch ein weites Spektrum an zugrunde liegenden Ursachen ausgelöst werden. Da die Haut allerdings nur ein eingeschränktes Reaktionspotential besitzt, zeigen viele der Krankheiten ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild (MILLER et al., 2012). Umso wichtiger ist es, mittels ausführlicher Anamnese und gründlicher allgemeiner und dermatologischer Untersuchung wertvolle Informationen zu sammeln, um eine Priorisierung für weitere diagnosesichernde Untersuchungen zu ermöglichen (MUELLER, 2003). Im Fall der Evaluierung von Erythemen ist hierbei zum einen die Diaskopie (MILLER et al., 2012; HNILICA und PATTERSON, 2016) und zum anderen die Entnahme von Hautbiopsien zur histopathologischen Untersuchung ein hilfreiches diagnostisches Mittel (MILLER et al., 2012).

2.1. Anamnese

Um möglichst viele wertvolle Informationen vor Beginn der Untersuchung zu erhalten, ist eine ausführliche Anamneseerhebung essenziell. Hierfür kann ein dermatologischer Fragebogen, der vom Besitzer vor dem Termin ausgefüllt wird, hilfreich sein. Dadurch erhält der Tierarzt mit vermindertem Zeitaufwand wichtige

Informationen zu der Vorgeschichte des Patienten und ermöglicht es dem Besitzer, sich ohne Zeitdruck Gedanken über die bestehenden Probleme des Tieres zu machen (MUELLER, 2003). Wichtige Angaben sind Rasse, Alter und Geschlecht, die Fellfarbe und die medizinische Vorgeschichte. Ein Ansprechen der Krankheit auf bestimmte Medikamente kann ebenfalls Hinweise liefern. Beispielsweise muss je nach Vorgeschichte und klinischem Erscheinungsbild ggf. eine medikamenteninduzierte Reaktion in Betracht gezogen werden, wobei die medikamentöse Historie des Patienten hierbei entscheidend ist (MILLER et al., 2012). Der Besitzer sollte den Beginn und Verlauf der bestehenden Krankheiten, sowie das Auftreten, die Lokalisation und die Art der Symptome beschreiben.

Ziel ist es, mit den Informationen der Anamnese bereits einen detaillierten Überblick über das Problem des Patienten zu erhalten und eine erste Differentialdiagnosenliste erstellen zu können, die eine zielgerichtete Aufarbeitung der Ursache ermöglicht (MILLER et al., 2012).

2.2. Allgemeine Untersuchung

Bei jedem dermatologischen Patienten sollte eine allgemeine Untersuchung erfolgen (MILLER et al., 2012). Hierzu zählt die Kontrolle der Schleimhäute, Herz- und Lungenauskultation, Palpation der Lymphknoten, sowie Palpation des Abdomens und Kontrolle der rektalen Temperatur. Bei Auffälligkeiten sollten weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden, z.B. eine rektale Untersuchung (BAUMGARTNER, 2014).

2.3. Dermatologische Untersuchung

Nach der allgemeinen folgt die dermatologische Untersuchung. Hierbei wird die gesamte Haut von Nahem betrachtet und palpirt (SCOTT, 1981; LLOYD, 1985). Die Qualität des Fells wird beurteilt und die Distribution von Läsionen festgehalten. Diese können in Primär- und Sekundärläsionen unterschieden werden (MUELLER, 2003; MILLER et al., 2012). Bei Primärläsionen, auch initiale Effloreszenzen genannt, handelt es sich um spontane klinische Ausprägungen, die bedingt durch eine Krankheit entstehen. Dies sind klinisch v.a. Maculae und Patches (Farbveränderungen), Papeln, Pusteln, Vesikel und Knoten (MUELLER, 2003; MILLER et al., 2012). Maculae beschreiben hierbei Farbveränderungen der Haut von unter einem Zentimeter und Patches über einem Zentimeter und werden je nach pathologischer Ursache differenziert in Erythem, Petechie (1-2mm), Purpura

(<1cm), Ekchymose (>1cm) oder Pigmentveränderung (COX und COULSON, 2010; MILLER et al., 2012). Erstere beschreiben ein Erythem bedingt durch Dilatation oberflächlicher Kapillaren (Hyperämie) oder Einblutungen in die Haut (Petechie, Purpura, Ekchymose) (MILLER et al., 2012; ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Die zugrundeliegende Pathogenese dieser Läsionen wurde bereits ausführlich in Kapitel 1 beschrieben. Sekundäre Läsionen entwickeln sich aus bestehenden Primärläsionen und sind die Folge von Selbsttraumatisierung durch den Patienten oder Umwelteinflüssen (Trauma, Medikation) (MUELLER, 2003; MILLER et al., 2012). Klinisch präsentieren sie sich z.B. als Alopezie, epidermale Schuppenkranz, Erosion, Ulzeration oder Lichenifikation (MUELLER, 2003; MILLER et al., 2012). Beide Kategorien von Läsionen liefern Informationen über die zugrundeliegenden Pathomechanismen und helfen dem Kliniker Differentialdiagnosen abzuwägen (MUELLER, 2003).

2.4. Diaskopie

In der Humanmedizin wird die Diaskopie seit Langem als Untersuchungsmethode und Hilfsmittel zur Beurteilung von Erythemen eingesetzt (EAGLSTEIN und PARISER, 1978). Hierfür wird ein Objektträger aus Glas oder ein farbloser, transparenter Spatel aus Plastik mit moderatem Druck auf die Haut gepresst, wodurch das Blut in diesem Bereich aus den Kapillaren verdrängt wird (COX und COULSON, 2010). Bei durch Dilatation der Kapillaren bedingtem Erythem verblasst die Hautrötung während der Diaskopie und die Haut blanchiert (EAGLSTEIN und PARISER, 1978; CHUH et al., 2005). Verbleibt die Rötung, d.h. sie blanchiert nicht, wird sie auf extravasale Erythrozyten, sprich eine kutane Einblutung zurückgeführt (EAGLSTEIN und PARISER, 1978; CHUH et al., 2005). Die Beurteilung kann durch das bloße Auge oder durch ein Dermatoskop erfolgen (CHUH et al., 2005). Neben der Untersuchung von Erythemen ist die Untersuchungsmethode in der Humanmedizin unentbehrlich für die Diagnosestellung verschiedener Krankheiten, wie Naevus anaemicus, granulomatöse „apple jelly“ Knoten des Lupus vulgaris, Sarkoidose oder Granuloma anulare (EAGLSTEIN und PARISER, 1978; CHUH et al., 2005).

In der Tiermedizin wird die Diaskopie nach demselben Prinzip, wie in der Humanmedizin, durchgeführt. Je nach Ursache blanchiert die erythematöse Haut unter Diaskopie, dies wird in dieser Arbeit als positive Diaskopie ausgelegt (Abbildung 1, a), oder das Erythem bleibt bestehen. Letzteres wird im weiteren

Verlauf als negative Diaskopie beschrieben (Abbildung 1, b) (MILLER et al., 2012; HNILICA und PATTERSON, 2016). Bei negativem Befund wird, wie in der Humanmedizin, eine Einblutung in die Haut und bei positivem Ergebnis eine vermehrte Anschoppung von Erythrozyten in oberflächlichen Gefäßen vermutet (MILLER et al., 2012; HNILICA und PATTERSON, 2016).

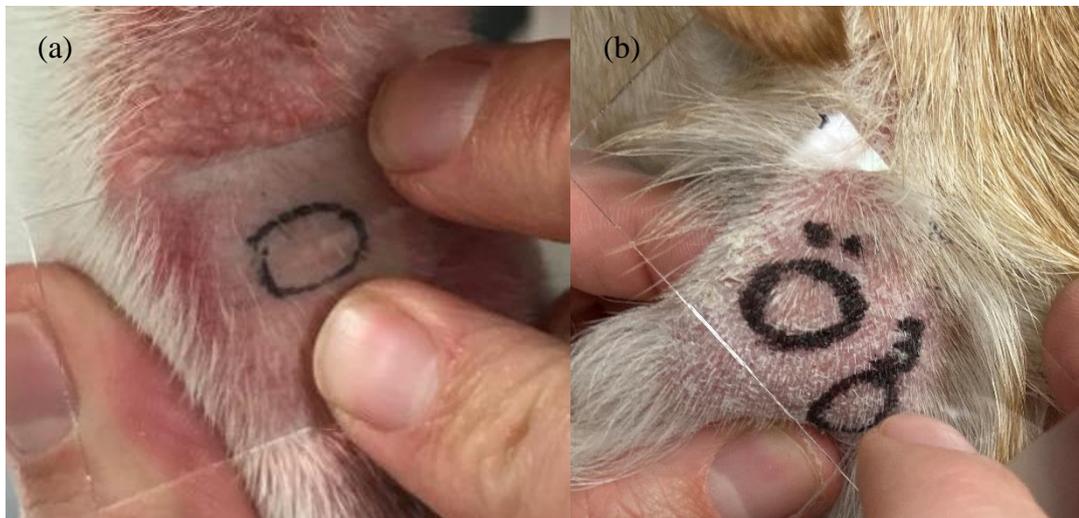


Abbildung 1: (a) Positive Diaskopie: erythematöse Haut blanchiert unter dem Druck des Objektträgers. (b) Negative Diaskopie: die Haut bleibt gerötet und reagiert nicht auf den Druck des Objektträgers.

2.5. Biopsie

Die Entnahme von Hautbiopsien zur dermatologischen Aufarbeitung von Hautkrankheiten ist seit Jahren eine routinemäßige Maßnahme in der Tiermedizin (YAGER und WILCOCK, 1988). Damit die hiermit einhergehende histopathologische Untersuchung bestmöglich zur Diagnosestellung beiträgt, müssen die Lokalisation der Hautbiopsie sowie deren Zeitpunkt optimal gewählt werden. Regeln, wann eine Biopsie durchgeführt werden sollte, gibt es nicht. In der Literatur finden sich jedoch Empfehlungen wann die Entnahme von Hautbiopsien sinnvoll erscheint (MILLER et al., 2012). Gewebeproben sollten entnommen werden bei offensichtlich neoplastischen oder bei Hinweisen auf neoplastische Veränderungen, sowie persistierenden Ulzerationen oder vaskulären Dermatitiden. Gleiches gilt bei Grundkrankheiten, die über die histopathologische Untersuchung der Haut am effizientesten nachgewiesen werden können, z.B. Sebadenitis, Zink-responsive Dermatoze, Dermatomyositis (MILLER et al., 2012). Gleiches wird empfohlen bei therapieresistenten oder für den erfahrenen Dermatologen ungewöhnlich erscheinenden Dermatosen (NEUBER, 2017). Kommen als

Therapieoptionen ausschließlich teure, mit starken Nebenwirkungen verbundene oder sehr zeitaufwändige Maßnahmen in Frage, sollte eine exakte histopathologische Diagnose zu Beginn der Behandlung vorliegen (MILLER et al., 2012). Je nach Fall kann es hilfreich sein, nicht zu lange mit einer Biopsieentnahme zu warten. Eine Fehlinterpretation durch chronische Veränderungen, systemische oder lokale Medikamente, sowie eine Überlagerung durch sekundäre Infektionen lässt sich dadurch vermeiden (YAGER und WILCOCK, 1988). Weiterhin können im Anschluss schneller eine spezifische Therapie ausgewählt, zusätzliches Leiden dem Patienten erspart und ggf. Gesamtkosten für den Besitzer reduziert werden (MILLER et al., 2012).

Wichtig ist weiterhin eine repräsentative Probennahme. Gewählt werden sollten Hautbereiche, von denen die größte diagnostische Aussagekraft zu erwarten ist. Dazu gehören Primärläsionen wie intakte Pusteln oder Vesikel, Ränder von Läsionen (Übergang Läsion zu intakter Haut) oder tiefe Gewebeproben bei tiefe reichenden Läsionen (YAGER und WILCOCK, 1988; NEUBER, 2017). Je nach Verdachtsdiagnose sollte zusätzlich die Pathogenese und die daraus resultierenden Hautveränderungen für die Probennahme berücksichtigt werden. Um das aussagestärkste Ergebnis einer histopathologischen Untersuchung zu erhalten, wird die Entnahme von mindestens (mind.) drei bis fünf Gewebeproben empfohlen (LINDER, 2001; MILLER et al., 2012).

Die Entnahme von Hautbiopsien erfolgt entweder unter Lokalanästhesie, Sedation oder Vollnarkose. Für eine lokale Betäubung der Haut eignet sich 1-2%iges Lidocain oder eine Kombination aus Lidocain und 8,4%igem Natrium-Bicarbonat (10 Teile Lidocain auf 1 Teil Natrium-Bicarbonat). Letzteres führt zur Reduktion der Schmerzhaftigkeit bei Applikation (MCKAY et al., 1987; PASCUET et al., 2009). Alternativ kann eine Sedation beispielsweise mit Medetomidin oder Butorphanol durchgeführt werden. Bei Hautbiopsien im Nasenspiegel- oder im Kopfbereich sollte eine Vollnarkose in Erwägung gezogen werden (NEUBER, 2017). Die Probenentnahme erfolgt in dem meisten Fällen mind. mit einer 6mm Stanze, wenn möglich mit einer 8mm Stanze. Kleinere Stanzbiopsien (4mm) sollten ausschließlich zur Biopsieentnahme im Gesicht oder an den Pfoten verwendet werden (MUELLER, 2003; NEUBER, 2017). Nach Entnahme werden die Gewebeproben in 10%igem neutralem phosphat-gepuffertem Formalin (10 Teile Formalin auf 1 Teil Gewebe) fixiert (MUELLER, 2003; MILLER et al., 2012) und

an das histopathologische Labor gesendet, zusammen mit einer ausführlichen Beschreibung der Historie und Klinik des Patienten (YAGER und WILCOCK, 1988; NEUBER, 2017).

3. Krankheiten mit negativer Diaskopie

Diaskopie wird in der Literatur der Tiermedizin bisher eher selten erwähnt. Es existieren jedoch einzelne Fallberichte, Fallserien und ein Übersichtsartikel über verschiedene Krankheiten, bei denen im Zuge der dermatologischen Untersuchung eine Diaskopie mit negativem Ergebnis durchgeführt wurde. Bei den beschriebenen Krankheiten handelt es sich um die kutane Vaskulitis (NICHOLS et al., 2001; BERGER, 2019) und die mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis (DECLERCQ, 2015), die canine eosinophile Dermatitis (Wells-like Syndrom) (HOLM et al., 1999; GIANNOULOPOULOS et al., 2017), das epitheliotrope kutane Lymphom (BERGER, 2019), Erythema multiforme (BERGER, 2019), sowie das kutane sterile Granulom-Pyogranulom Syndrom (SANTORO et al., 2008a), die canine sterile neutrophile Dermatose (Sweet's-like Syndrom) (SCHOELLHORN et al., 2012) und die kutane adverse Medikamentenreaktion (BERGER, 2019).

Auf diese Krankheiten wird im Folgenden näher eingegangen mit Fokus auf die klinischen Merkmale und histopathologischen Veränderungen.

3.1. Kutane Vaskulitis

Die Bezeichnung „kutane Vaskulitis“ beschreibt eine Krankheitsform, bei der es zur Entzündungsreaktion in der Gefäßwand kommt. Ausgelöst wird diese Reaktion nach bisherigem Wissenstand durch eine Immunantwort (Überempfindlichkeitsreaktion Typ III und Typ I), die zur Schädigung der Kapillaren in der Dermis bzw. Subkutis führt (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Weiterhin ist ein Zusammenhang mit bereits bestehenden Krankheiten wie Futtermittel-induzierter atopischer Dermatitis, Insektenstichreaktionen, Neoplasien oder Autoimmunkrankheiten wie beispielsweise Lupus erythematodes möglich (ELSTON et al., 2000; NICHOLS et al., 2001; GROSS et al., 2008). Auch virale oder bakterielle Infektionen, sowie Leishmaniose können eine Vaskulopathie auslösen (PUMAROLA et al., 1991; ALTON et al., 2004; BREITSCHWERDT et al., 2004). Gleiches gilt für diverse Medikamente und Impfstoffe (WILCOCK und YAGER, 1986; NOLI et al., 1995; OCHOA et al., 2006). In den häufigsten Fällen kutaner Vaskulitis ist die Ursache jedoch idiopathisch (NICHOLS et al., 2001). Die

weitere Pathogenese wurde bereits in einem vorherigen Kapitel (Kapitel 1.2.1.) näher beschrieben.

Klinische Merkmale

Bei Hunden und Katzen betrifft eine Vaskulitis häufig ausschließlich die Haut (kutane Vaskulitis). Andere Organe können jedoch in einzelnen Fällen ebenfalls mitbetroffen sein (viszerale Vaskulitis) (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Rassen wie der Parson und Jack Russell Terrier, Scottish Terrier, Deutscher Schäferhund, Windhund, Dackel und Rottweiler scheinen genetisch bedingt häufiger betroffen zu sein. Gleichzeitig weisen Pudel, Silky Terrier, Yorkshire Terrier, Pekinesen, Malteser und Bichon Frisés ein erhöhtes Risiko für eine Vakzine-induzierte Vaskulitis auf (PEDERSEN und SCOTT, 1991; PARKER und FOSTER, 1996; MILLER et al., 2012). Eine weitere Rasseprädisposition besteht für den Shar-Pei, der zur Entwicklung der akuten febrilen neutrophilen Vaskulitis neigt (MALIK et al., 2002).

Klinisch äußert sich das Krankheitsbild der kutanen Vaskulitis durch Schwellung, Erythem, Purpura, erythematöse Plaques, kraterförmige Ulzerationen oder Nekrosen (GROSS et al., 2008). Diese Läsionen finden sich häufig an den distalen Extremitäten und den weniger gut durchbluteten Hautarealen: Ohrmuschelspitzen, Druckpunkte wie Ellenbogen, Schwanzspitze, Krallen und Ballen (MILLER et al., 2012). Weiterhin zählen das Planum nasale, die Lefzen und die orale Schleimhaut zu den klinisch relevanten Hautregionen (GROSS et al., 2008). Sind Erythem und Purpura präsent, blanchieren die Läsionen nicht unter Diaskopie (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Eine durch die Vaskulitis bedingte Empfindlichkeit für Traumata und Kälte kann das Krankheitsbild verschlimmern (MILLER et al., 2012). Ist die Haut bereits nekrotisch sind die Läsionen oft vermehrt schmerzhaft, ansonsten ist die Schmerzhaftigkeit variabel. Systemische Krankheitsanzeichen äußern sich in Fieber, Unwohlsein und Anorexie (PUMAROLA et al., 1991; PARKER und FOSTER, 1996). In diesen Fällen sollte eine viszerale Beteiligung unbedingt ausgeschlossen werden (GROSS et al., 2008).

Histopathologie

Histopathologisch werden verschiedene Formen der Vaskulitis unterschieden (YAGER und WILCOCK, 1994). Wird das Zellbild geprägt durch leukozytäre

Infiltrate, spricht man von der *Neutrophilen immunologischen Vaskulitis* (*Leukozytoklastische Vaskulitis*). Hierbei sind kleine Gefäße der Dermis oder der oberflächlichen Subkutis involviert. Eine Ausnahme stellen Shar-Peis und an Leishmaniose erkrankte Hunde dar, bei denen sehr ausgeprägte tiefe Läsionen und die Beteiligung größerer Gefäße charakteristisch sind (PUMAROLA et al., 1991; MALIK et al., 2002). Epidermale Läsionen wie Krusten und Ulzerationen entstehen sekundär durch hypoxische Schäden des unterversorgten Gewebes. Um die postkapillären Venolen sammeln sich neutrophile Granulozyten und Leukozytoklasie kann beobachtet werden (NICHOLS et al., 2001; GROSS et al., 2008). Dabei handelt es sich um fragmentartige neutrophile Ablagerungen („nukleärer Staub“), welche die Gefäße umgeben (GROSS et al., 2008). Neutrophile Granulozyten breiten sich z.T. bis in die Dermis aus. Die Entzündungsreaktion und Hypoxie führt zur Nekrose der betroffenen Gefäße (fibrinoide Degeneration) mit intravaskulärer Ansammlung von Fibrin und Entstehung von Thromben. Die Gefäßendothelzellen schwellen an, Erythrozyten gelangen in das Interstitium (Mikroblutungen) und Fibrineinlagerungen sind häufig präsent. Neben den neutrophilen Granulozyten besteht häufig eine perivaskuläre Dermatitis aus Eosinophilen, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen, welche die neutrophilen Infiltrate teils sogar überlagert. (GROSS et al., 2008).

Eine weitere Form der Vaskulitis beschreibt die *zellarme Vaskulitis* und zeichnet sich durch ihr, im Gegensatz zu der neutrophilen immunologischen Vaskulitis, zellarmes histopathologisches Bild aus. Durch die bereits beschriebenen Auslöser kommt es zur Ischämie und somit zum Verlust von Epithelzellen, Mumifikation oder zum milden hyalinen muralen Umbau kleiner Gefäße (PARKER und FOSTER, 1996; GROSS et al., 2008). Eine aktive Inflammation der Gefäßwand mit Leukozytoklasie kann in einigen Fällen beobachtet werden. Fibrinoide Degeneration tritt nur selten auf und größere Gefäße sind in der Regel nicht beteiligt. Perivaskulär können einzelne Lymphozyten zu finden sein, Hinweise auf eine primäre lymphozytäre Entzündung liegen bei der zellarmen Vaskulitis jedoch nicht vor (GROSS et al., 2008). Finden sich weitere histopathologische ischämische Veränderungen wie hell gefärbtes, muzinöses Kollagen und abgegrenzte Atrophie der Haarfollikeln (sogenannte „fading follicles“), handelt es sich um Manifestationen dieser Vaskulitis-Form (YAGER und WILCOCK, 1994; GROSS et al., 2008).

3.2. Urtikaria und mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis

Als Urtikaria wird die spontane, teils erythematöse Quaddelbildung beschrieben, welche ein positives Diaskopieergebnis aufweist und innerhalb von 24 Stunden in Spontanremission geht (MILLER et al., 2012). Es handelt sich um eine Histamin-induzierte Vasodilatation und Erhöhung der Permeabilität von Gefäßen, die zum Austritt von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum führt (Bildung eines Ödems) (GROSS et al., 2008; HILL, 2013). Zu den Auslösern zählen hauptsächlich allergische Reaktionen und Insektenstiche. Jedoch besteht die Vermutung, dass auch eine Medikamentenreaktion Urtikaria auslösen kann (HILL, 2013). Eine besondere Form stellt die *mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis* dar. Der Begriff stammt aus der Humanmedizin und steht für eine chronische Ausprägung von Urtikaria in Kombination mit gleichzeitig bestehender kutaner Vaskulitis (DAVIS und BREWER, 2004; PUHL et al., 2021). Die diagnostischen Kriterien setzen sich aus der Klinik und den histopathologischen Veränderungen zusammen (PUHL et al., 2021). In der Tiermedizin beschreiben NICHOLS et al. (2001) und DECLERCQ (2015) das Auftreten von mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis beim Hund mit negativem Diaskopiebefund.

Klinische Merkmale

Urtikaria präsentieren sich als multiple Quaddeln, teils erythematös, die in kurzhaarigen Rassen oftmals zunächst als aufgestellte Haarschäfte wahrgenommen werden. Konfluieren die Läsionen entstehen serpentinartige bis bogenförmige Reaktionsmuster. Erythematöse Maculae und Plaques, sowie das Auftreten von Angioödem (Schwellung des Gesichts und Nackens) zählen zu weiteren Urtikaria-assoziierten Symptomen. Pruritus kann, aber muss nicht vorhanden sein. Läsionen und Symptome treten in der Regel akut, sowie rezidivierend auf und gehen innerhalb von 24 Stunden in Spontanremission (MILLER et al., 2012). Nach einem neuen Scoring System aus der Humanmedizin unterscheidet sich mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis von Urtikaria in der Dauer der Krankheit (> 6 Wochen) mit länger bestehenden Läsionen, gefolgt von fortdauernder Purpura und Hyperpigmentation, dem schlechteren Ansprechen auf die symptomatische Therapie und dem teilweisen Auftreten von systemischen Symptomen (PUHL et al., 2021). In den publizierten Fällen von mit Quaddelsucht assoziierter Vaskulitis aus der Tiermedizin bestanden Quaddeln für mehrerer Tage bis hin zu einer Woche

mit anschließend verbleibender Ekchymose (NICHOLS et al., 2001; DECLERCQ, 2015). Ein weiterer Hund wies zeitgleich systemische Symptome (Anorexie, Fieber, Dehydratation und Lethargie), sowie generalisiert erhöhte Leberwerte auf (NICHOLS et al., 2001).

Histopathologie

Zu den klassischen histopathologischen Veränderungen von Urtikaria zählt zum einen ein moderates bis hochgradiges Ödem, präsent in der superfiziellen bis mittigen Dermis und zum anderen die Anschoppung von Erythrozyten mit gleichzeitiger Dilatation der Blutgefäße. Inflammatorische Infiltrate sind eher selten, können aber v.a. bei chronischen Fällen, perivaskulär bis interstitiell gemischtzellig mild vorhanden sein (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Gleichzeitig kann ggf. eine Margination von Neutrophilen und/oder Eosinophilen innerhalb der Gefäße beobachtet werden (GROSS et al., 2008). Liegt eine mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis vor, bestehen zusätzlich Gefäßveränderungen wie Schwellung der Endothelzellen, murale neutrophile Inflammation, Leukozytoklasie und weitere Merkmale der leukozytoklastischen Vaskulitis. Weiterhin führt eine Extravasation von Erythrozyten zu perivaskulären Einblutungen (NICHOLS et al., 2001; GROSS et al., 2008; DECLERCQ, 2015).

3.3. Canine eosinophile Dermatitis (Wells-like Syndrom)

(Synonyme: Eosinophile Dermatitis mit Ödem, Eosinophile Zellulitis, Wells-like Syndrom)

Der Begriff Eosinophile Zellulitis (Wells Syndrom) bezeichnet in der Humanmedizin eine Hautkrankheit, die dem histopathologischen Bild der caninen eosinophilen Dermatitis gleicht (WELLS und SMITH, 1979; MILLER et al., 2012). Beim Tier wird deshalb auch vom „Wells-like Syndrom“ gesprochen (MAULDIN, 2019). In beiden medizinischen Bereichen wird diese Form der eosinophilen Dermatitis mit verschiedenen allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert (HOLM et al., 1999; KANG et al., 2019). Wissenschaftliche Erkenntnisse bekräftigen diese These. Beim Hund tritt das Krankheitsbild in einigen beschriebenen Fällen vermehrt im Spätsommer bzw. Herbst und Frühjahr auf, was hinweisend auf einen saisonalen Auslöser wie Ektoparasiten oder Umweltallergene sein könnte (HOLM et al., 1999). Bei einem weiteren erkrankten Hund wurde das

Wells-like Syndrom durch die Gabe von Diethylcarbamazine hervorgerufen (VITALE et al., 1994) und in Bezug auf eine Fallserie wird bei diesen Tieren ein starker Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen vermutet. Siebzehn von 29 Tieren zeigten Erbrechen und/oder Durchfall vor Beginn der Hautläsionen und fünf Hunde zeitgleich. Alle Hunde in dieser Studie waren bereits medikamentös vorbehandelt, v.a. bezüglich der gastrointestinalen Symptome, weshalb die Beteiligung einer Medikamentenreaktion ebenfalls im Raum steht (MAULDIN et al., 2006).

Klinische Merkmale

In bisherigen Studien handelt es sich bei circa 29% der betroffenen Patienten um Labrador Retriever (HOLM et al., 1999; MAULDIN et al., 2006). In einem weiteren Fall war der erkrankte Hund ein Retriever-Mischling (VITALE et al., 1994).

Betroffene Tiere zeigen akute erythematöse Maculae, die sich zu bogenförmigen und serpentinartigen Plaques oder Rädern ausweiteten. Betroffen sind hierbei das ventrale Abdomen, die Ohrmuscheln, der Thorax und das Gesicht (VITALE et al., 1994; HOLM et al., 1999). In einigen Fällen besteht moderater Juckreiz, sowie eine deutliche Schmerzhaftigkeit (HOLM et al., 1999; MAULDIN et al., 2006). Ödembildung lokal im Gesichtsbereich oder generalisiert kann ebenfalls beobachtet werden. Zusätzlich kommt es häufig zur Lymphadenopathie. Beim Menschen zählt eine periphere Eosinophilie zu den klassischen Laborveränderungen (WELLS und SMITH, 1979; FISHER et al., 1985), welche beim Hund bisher nicht bestätigt werden konnte (HOLM et al., 1999; MAULDIN et al., 2006). Eine Ausnahme hierbei beschreibt VITALE et al. (1994) in einem Fallbericht, in dem bei dem betroffenen Patienten sowohl eine Eosinophilie wie auch eine Basophilie in der Blutuntersuchung nachgewiesen werden konnte.

In einer weiteren Studie zeigt eine Mehrzahl der Hunde (22 von 29 Tieren) mit Wells-like Syndrom gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Durchfall bis hin zur Hämatemesis und Hämatochezie (MAULDIN et al., 2006).

Histopathologie

Milde bis moderate Akanthose, variable Spongiose und Ulzerationen prägen das histopathologische Bild der Epidermis bei der caninen eosinophilen Dermatitis. In der Dermis besteht eine moderate bis schwere, superfizielle bis tiefe eosinophile perivaskuläre bis diffuse Entzündung (GROSS et al., 2008). Weitere Zellen wie Neutrophile, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen können vereinzelt präsent sein (GROSS et al., 2008; GIANNOULOPOULOS et al., 2017). Das Vorhandensein perivaskulärer Mastzellen ist ebenfalls möglich (HOLM et al., 1999). Weiterhin kann ein Ödem variabel vorhanden sein, Muzin-Einlagerungen können vorliegen. Eosinophile bilden durch Degranulation charakteristische „Flame figures“ um kollagene Fasern (MAULDIN et al., 2006; GROSS et al., 2008). Diese müssen allerdings nicht in jedem Fall präsent sein (HOLM et al., 1999). Intramurale Eosinophile in Gefäßwänden sind ebenfalls häufig zu sehen, z.T. in Kombination mit Fibrin-Thromben (VITALE et al., 1994). Eine primäre Vaskulitis wird hierbei jedoch nicht vermutet (VITALE et al., 1994; GROSS et al., 2008). Mikroblutungen in das umliegende Gewebe können allerdings vorliegen (GROSS et al., 2008).

3.4. Kutanes epitheliotropes Lymphom

(Synonyme: epitheliotropes T-Zell Lymphom, Mycosis fungoides)

Bei dem kutanen epitheliotropen T- Zell Lymphom (CETL) handelt es sich um eine seltene maligne Krankheit der Haut bei Hund und Katze (MOORE et al., 1994; BHANG et al., 2006). Die Ursache für das Entstehen des neoplastischen Geschehens ist bisher nicht geklärt, jedoch wurden wiederholt Fälle von chronischer Dermatitis beim Hund vor dem Auftreten von CETL beschrieben (BEALE und BOLON, 1993; BHANG et al., 2006). Weiterhin haben Hunde mit CAD ein bis zu 12 mal höheres Risiko an CETL zu erkranken (SANTORO et al., 2007). Charakteristisch für CETL ist die Infiltration von CD3+ und CD4/CD8+ T-Lymphozyten mit spezifischem Tropismus für die Epidermis, periadnexale Strukturen und orale Schleimhaut (MOORE et al., 1994; FONTAINE et al., 2009; MOORE et al., 2009; MILLER et al., 2012). In der Humanmedizin werden insgesamt drei verschiedene Formen beschrieben: „klassischer“ Mycosis fungoides (MF), pagetoide Retikulose (PR) und das Sézary Syndrom (SS) (LEVER und ELDER, 2022).

Zusätzlich muss das CETL vom nicht-epitheliotropen kutanen Lymphom abgegrenzt werden, welches sich durch ein multizentrisches Verhalten und eher selten mit kutaner Ausprägung auszeichnet (MILLER et al., 2012).

Klinische Merkmale

Der „klassische“ MF ist die häufigste Form des CETL. Betroffen sind v.a. Hunde und Katzen durchschnittlich im Alter von neun bis zwölf Jahren ohne Geschlechtsprädisposition (FONTAINE et al., 2010). Eine Rasseprädisposition für den Cocker Spaniel und Boxer wird vermutet (BEALE und BOLON, 1993; MOORE et al., 1994; DAY, 1995). Eine Studie von CHAN et al. (2018) zeigt Hinweise auf eine mögliche weitere Rasseprädisposition beim Golden Retriever.

Die Symptome des CETL sind vielfältig und ähneln je nach klinischer Ausprägung diversen anderen Krankheiten wie beispielsweise einem allergischen Geschehen, Fuchsräude oder Immunkrankheiten (MILLER et al., 2012). Klassisch ist das generalisierte Auftreten von exfoliativer Erythroderma mit vermehrter Schuppenbildung, Erythem und variablem Juckreiz (ca. 40% der Patienten). Daraus entwickeln sich im weiteren Verlauf multiple Plaques und Knoten, bis hin zu Ulzerationen und Krusten. Sind letztere Sekundärläsionen präsent, befindet sich die Krankheit im Endstadium. Zu den weiteren klinischen Ausprägungen zählt die mukokutane Form mit Alopezie, Depigmentierung und Erosion im Bereich der Lefzen, Augenlider und perinasal, sowie die orale Form, bei welcher Gingiva, Zunge und Gaumen mit beteiligt sind. All die eben beschriebenen Läsionen treten entweder separat oder häufiger in gemischter Form auf (FONTAINE et al., 2009; FONTAINE et al., 2010).

Bei PR, in der Humanmedizin auch „Woringer-Kolopp-Krankheit“ (lokalisierte Form) oder „Ketrion-Goodman-Krankheit“ (generalisierte Form) genannt, zeigt sich exfoliative Erythrodermie mit vermehrter Schuppenbildung, Alopezie, Erosionen oder Ulzerationen, jedoch ohne Bildung von Knoten, v.a. an mukokutanen Übergängen und Ballen (LEVER und ELDER, 2022). Eine Unterscheidung zwischen PR und MF erfolgt jedoch ausschließlich histologisch.

Das SS beschreibt die disseminierte Form des CETL und äußert sich zusätzlich in einer Lymphadenopathie und der Präsenz von neoplastischen Lymphozyten (Sézary Zellen oder Lutzner Zellen) im peripheren Blutkreislauf (leukämische

Form) (FOSTER et al., 1997; RISBON et al., 2006; FONTAINE et al., 2009).

Histopathologie

Das wichtigste histopathologische Kriterium jeder Form des CETL betrifft den Tropismus der neoplastischen Zellen gegenüber der Epidermis, Schleimhaut und Adnexen (Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen) (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Das Verteilungsmuster der Lymphozyten in den betroffenen Bereichen ist entweder diffus oder beschreibt Aggregate, auch „Pautrier’s Mikroaggregate“ oder „Mikroabszesse“ genannt (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). In den unteren Schichten der Epidermis finden sich vermehrt diffuse Lymphozyten-Infiltrate. Neben der Epidermis konzentriert sich die lymphozytäre Verteilung hauptsächlich auf die Haarfollikel und adnexen Drüsen. Eine Beteiligung der Schweißdrüsen ist in diesem Fall hoch diagnostisch für ein CETL, da bei anderen Krankheiten dort eher selten Entzündungsinfiltrate nachgewiesen werden können (GROSS et al., 2008).

Zusätzlich kann die Epidermis ein akantholytisches Erscheinungsbild aufweisen mit milder bis moderater Hyperkeratose. Spongiose oder Muzinose des infiltrierten Follikel-Epithels ist abwesend oder geringgradig vorhanden. Je nach klinischen Läsionen sind Ulzerationen oder Exsudation mit gemischt-inflammatorischen Entzündungszellen präsent (GROSS et al., 2008).

Beim „klassischen“ MF ist neben der Epidermis und den Adnexen ebenfalls die Dermis betroffen und somit der dermal-epidermale Übergang aufgrund der Emigration von Lymphozyten nicht mehr klar erkenntlich. Sind klinisch Plaques vorhanden, reichen die Lymphozyten bis in die superfizielle Dermis; bei Knoten (Tumorstadium) finden sich Infiltrate bis in die tiefe Dermis bis Subkutis (GROSS et al., 2008). Haarfollikel sind bei dieser Form in der Regel vollständig oder im Bereich des Isthmus betroffen. Neben den charakteristischen neoplastischen Lymphozyten kann eine gering- bis hochgradige Apoptose der Keratinozyten vorliegen. Diese äußert sich in einzelnen geschrumpften, eosinophil gefärbten Keratinozyten bis zu konfluierender Nekrose und Ulzeration. In der Dermis finden sich teils zusätzlich Plasmazellen, Eosinophile und Neutrophile. Die neoplastischen Lymphozyten sind je nach Art der Läsion von unterschiedlicher Größe und Form. Bei flächigen Läsionen oder Plaques sind sie klein bis mittelgroß mit euchromen oder hyperchromen Nuklei. Im Tumorstadium weisen alle Zellen ein helles bis rosa

Zytoplasma und große, z.T. verformte Nuklei auf. Mitosen können sichtbar sein (GROSS et al., 2008).

Die Besonderheit des PR betrifft die Lokalisationen der lymphozytären Infiltrate. Diese beschränken sich ausschließlich auf die Epidermis und Adnexen, v.a. auf das Follikel­epithel und die Schweißdrüsen (MIELKE et al., 1989). Eine Ausnahme stellt die Ketrion-Godmann Form dar, bei der in der Dermis ebenfalls neoplastische Lymphozyten vorhanden sind (FONTAINE et al., 2009). Allerdings ist umstritten, ob es sich hierbei ggf. auch um eine Manifestation des MF handeln könnte (WILLEMZE et al., 1997). Apoptose kann wie bei klassischem MF in unterschiedlicher Ausprägung präsent sein. Die Lymphozyten treten als kleine oder große Zellen mit viel Zytoplasma in Erscheinung und ersetzen teils die Keratinozyten in einigen Hautarealen vollständig. Weitere Zellen wie reaktive Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Granulozyten können trotz fehlender neoplastischer Zellen in der superfiziellen Dermis vorhanden sein (GROSS et al., 2008).

Das SS ähnelt in Hinblick auf die Ausprägung von Läsionen und des histologischen Bildes sehr dem klassischen MF. Zusätzlich finden sich hier jedoch neben den neoplastischen Lymphozyten in der Haut, diese auch in den umliegenden Lymphknoten und im peripheren Blutkreislauf (THRALL et al., 1984; DEBOER et al., 1990; FOSTER et al., 1997). Circa 50% der Lymphozyten weisen hyperchrome, gefaltete und gefurchte Nuklei auf (FOSTER et al., 1997). Diese werden als Sézary Zellen oder Lutzner Zellen bezeichnet (GROSS et al., 2008; FONTAINE et al., 2009). Eine Verwechslung mit lymphozytärer Leukämie sollte vermieden werden (GROSS et al., 2008).

3.5. Erythema multiforme

Erythema multiforme (EM) ist eine seltene Hautkrankheit beschrieben bei Mensch, Hund, Katze, Pferd, Rind, Schwein und Frettchen, die auf einer akuten Entzündungsreaktion mit epidermaler Apoptose und lymphozytärer Satellitose beruht (GROSS et al., 2008; MAULDIN und PETERS-KENNEDY, 2016). Die Ätiologie gilt allgemein als multifaktoriell (GROSS et al., 2008). Auslöser beim Tier können Medikamente, bakterielle Infektionen, Parvovirose, Futter, Neoplasien oder möglicherweise auch das Herpesvirus sein (SCOTT und MILLER, 1999a; FAVROT et al., 2000; ITOH et al., 2006; TEPPER et al., 2011; DE LUCIA et al.,

2021). In anderen Fällen ist die Ursache idiopathisch (SCOTT und MILLER, 1999a). Die exakte Pathogenese ist bisher nicht bekannt, eine wirtsspezifische T-Zellen-medierte Überempfindlichkeitsreaktion gegen verschiedene Keratinozyten-assoziierte Antigene wird jedoch vermutet (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Lymphozyten binden an die veränderten Keratinozyten und leiten die Apoptose ein (AFFOLTER et al., 1998).

Bei sehr schwerwiegenden Formen des EM wurde bis vor Kurzem auch vom Steven-Johnson Syndrom (SJS) und der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) gesprochen (GROSS et al., 2008). Lange war nicht geklärt, ob es sich dabei tatsächlich um verschiedene Ausprägungen einer Krankheit oder um separate Dermatosen handelt. Heute werden EM und SJS/TEN vermehrt getrennt voneinander betrachtet (PAQUET und PIÉRARD, 2010; KANG et al., 2019).

Als eine weitere Form wird das hyperkeratotische EM beschrieben oder auch „old dog EM“ genannt (BANOVIC et al., 2018). Hierbei handelt es sich um eine seltene Ausprägung mit ähnlichen histopathologischen Veränderungen wie bei „klassischem“ EM, die Klinik weicht jedoch durch eine deutliche Hyperkeratose von den klassischen Läsionen ab (HIGH et al., 2020).

Klinische Merkmale

Je nach Schweregrad wird das EM eingeteilt in Erythema multiforme minor (EM minor) und Erythema multiforme major (EM major), wobei bei EM minor die Symptomatik milder und selbstlimitierend verläuft. In beiden Fällen treten in der Humanmedizin klassische „Target Lesions“ v.a. im Gesicht und an den Akren auf. EM major zeigt einen schweren Verlauf, in der Regel mit gleichzeitiger Schleimhautbeteiligung, sowie Dolenz und Fieber (KANG et al., 2019). Der Begriff „Target Lesion“ (Abbildung 2) beschreibt scharf abgrenzbare, runde Läsionen, < 3cm Dm, bestehend aus drei Zonen ähnlich einer Zielscheibe (zentrale Rötung, ein erhabener Ring aus hellem Erythem und ein weiterer vermehrt geröteter äußerer Ring) (HUGHEY, 2011). Sind nur zwei Ringe vorhanden werden diese als „atypische Target Lesion“ (Abbildung 2) bezeichnet (KANG et al., 2019). In der Tiermedizin weisen nur circa 38% der Patienten klassische „Target Lesions“ auf (MILLER et al., 2012). In den meisten Fällen äußert sich EM bei Hund und Katze durch eine akute symmetrische Symptomatik mit erythematösen Maculae, Papeln und Plaques mit einem kreisförmigen oder bogenförmigen Verteilungsmuster.

Diese entwickeln häufig eine zentrale Aufhellungszone, welche im weiteren Verlauf teils zyanotisch und krustig wird. Somit ähneln diese Läsionen eher den „atypischen Target Lesions“ (YAGER, 2014). Ebenfalls können Vesikel oder Bullae auftreten, die sich im Verlauf der Krankheit in Ulzerationen ausweiten, sowie Hyperkeratose und Krusten. Läsionen der Schleimhaut treten ebenfalls akut auf und liegen als Erythem, Vesikel, Bulla bis hin zur blutigen Ulzeration vor (MILLER et al., 2012). Die häufigsten betroffenen Lokalisationen beim Hund betreffen den Rumpf (v.a. Achseln, Leiste), sowie die Innenseite der Ohrmuscheln, Ballen, mukokutane Übergänge und in einzelnen Fällen auch die Maulhöhle (SCOTT und MILLER, 1999a; YAGER, 2014). Bei älteren Hunden („hyperkeratotischer EM“) scheint vermehrt das Gesicht und die Ohren betroffen zu sein (GROSS et al., 2008).

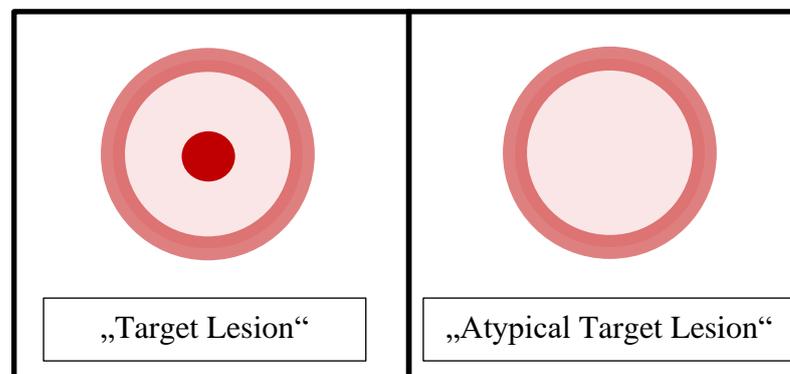


Abbildung 2: Schemata einer „Target Lesion“ und einer „atypischen Target Lesion“.

Histopathologie

Histologisch charakteristisch für EM ist die Apoptose von Keratinozyten. Dabei können die apoptotischen, eosinophil gefärbten Keratinozyten einzeln oder in Gruppen in allen Schichten der Epidermis präsent sein und werden von den Apoptose-auslösenden Lymphozyten umgeben. Dies wird auch als Satellitose bezeichnet und zählt ebenfalls zu den typischen pathologischen Veränderungen des EM (SCOTT und MILLER, 1999a; GROSS et al., 2008). Zusätzlich konnten in einigen Fällen Ansammlungen großer histiozytärer Rundzellen (Langerhans Zellen) nachgewiesen werden. Diese werden auch als „Pseudo-Pautrier Abszesse“ bezeichnet (CANDIAGO et al., 2000; BURKERT et al., 2002) und ähneln in ihrem histologischen Bild dem des CETL.

Weitere histopathologische Veränderungen wie eine neutrophile, eosinophile oder

plasmazytäre Infiltration, sowie exsudative Krusten in Zusammenhang mit Ulzerationen, Pusteln und Grenztonendermatitis können vorhanden sein (SCOTT und MILLER, 1999a; WOLDEMESKEL et al., 2011). Pigmentäre Inkontinenz und Vakuolisierung mit blasenartiger Apoptose der Basalmembran kann ebenfalls präsent sein (SCOTT und MILLER, 1999a; GROSS et al., 2008). Bilden die apoptotischen Zellen konfluierende Aggregate, ähneln die Läsionen der TEN (GROSS et al., 2008).

Je nach Progressivität des EM kommt es bei milder, persistierender Apoptose zur Hyperkeratose („hyperkeratotischer EM“) oder, wie oben beschrieben, aufgrund schwerer transepidermaler Apoptose zu Ulzerationen („klassischer EM“) (GROSS et al., 2008). Die Hyperkeratose kann hierbei orthokeratotisch oder parakeratotisch vorliegen, mit vermehrter Keratin-Ansammlung epidermal und in den superfiziellen Follikeln (GROSS et al., 2008).

Aufgrund der Grenztonendermatitis, Follikulitis und Apoptose kann es zur Atrophie der Haarfollikel kommen. Die perifollikuläre und follikuläre Entzündung besteht aus Lymphozyten, Neutrophilen und Makrophagen im Bereich des dermalen-epidermalen Übergangs und nimmt zuweilen ein granulomatöses Erscheinungsbild an (GROSS et al., 2008; WOLDEMESKEL et al., 2011). Weiterhin können Talgdrüsen degeneriert oder abwesend sein (GROSS et al., 2008).

In vielen Fällen besteht kein histopathologischer Unterschied zwischen getriggertem und idiopathischem EM (SCOTT und MILLER, 1999a).

3.6. Kutanes steriles Granulom-Pyogranulom Syndrom

(Synonym: sterile pyogranulomatöse Dermatitis und Pannikulitis)

Eine sterile noduläre oder Plaque-ähnliche granulomatöse bis pyogranulomatöse Dermatitis prägt das Erscheinungsbild des sterilen Granulom-Pyogranulom Syndroms (SGPS) (PANICH et al., 1991; HOUSTON et al., 1993). Die Dermatose tritt selten bei Hunden und sehr selten bei Katzen auf. Eine Ursache und die Pathogenese sind bis heute nicht bekannt. Es wird allerdings vermutet, dass die Krankheit durch eine immunmedierte Dysfunktion bzw. eine abnormale Reaktion auf bisher nicht identifizierte Stoffe oder Antigene dieser Stoffe ausgelöst wird (GROSS et al., 2008). Diese Theorie führt sehr wahrscheinlich zu einer histiozytären Immunantwort, woraus sich ein charakteristisches granulomatöses

histopathologisches Erscheinungsbild ergibt, ohne Beteiligung von Mikroben oder Fremdkörpern (GROSS et al., 2008; SANTORO et al., 2008b).

Für diese Annahme spricht, dass diagnostizierte Fälle auf Ciclosporin und systemische Glukokortikoide ansprechen (ROBSON und BURTON, 2003; SANTORO et al., 2008a). Eine weitere Studie weist auf einen möglichen Zusammenhang zwischen SGPS und Leishmaniose-positiven Hunden hin (CORNEGLIANI et al., 2005).

Die Sarkoidose, ein Beispiel für eine klassische „sterile“ granulomatöse Krankheit beim Menschen, wird häufig mit Mykobakterien assoziiert (LI et al., 1999). Beim Hund konnten die Bakterien allerdings bisher nicht in Zusammenhang mit SGPS gebracht werden (CORNEGLIANI et al., 2005).

Klinische Merkmale

Sterile pyogranulomatöse Dermatitis und Pannikulitis tritt bei Hunden unabhängig von Alter, Rasse und Geschlecht auf. Eine Rasseprädisposition wird jedoch für Collies, Weimaraner, Doggen, Boxer, Dobermänner und Golden Retriever vermutet (PANICH et al., 1991; MILLER et al., 2012). Weiterhin scheinen Dackel und Englische Bulldoggen ein erhöhtes Krankheitsrisiko aufzuweisen (GROSS et al., 2008).

Bei den Hautläsionen handelt es sich um multiple, feste, schmerzlose, dermale Papeln, Plaques oder Knoten (0,5cm bis 2cm) ohne Pruritus (MILLER et al., 2012). Die erhabenen Stellen können zu- und abnehmen oder von selbst in Remission gehen (GROSS et al., 2008). Sekundär bilden sich zirkuläre Krapfen-förmige Läsionen, die im Verlauf Alopezie, Ulzerationen oder Infektionen entwickeln. Häufig sind Kopf (v.a. die Schnauze, der Nasenrücken und der periokuläre Bereich), die Innenseiten der Ohrmuscheln und die Pfoten betroffen (MILLER et al., 2012). Läsionen können allerdings auch im Nacken, Rumpf oder an den Extremitäten sowie im Bereich des Präputiums auftreten (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). In einem Fall war die Zunge eines Hundes zusätzlich betroffen (DIAZ und GILBERT, 2007). Systemische Symptome bestehen in der Regel nicht (MILLER et al., 2012).

Histopathologie

Die Besonderheit des SGPS in der Histopathologie stellt die namensgebende entzündliche Reaktion dar, welche eine Entzündungsreaktion durch eine bakterielle, mykotische Infektion oder eine Fremdkörperreaktion imitiert (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). Die Epidermis erscheint normal bis moderat akantholytisch mit gelegentlich auftretenden Ulzerationen (GROSS et al., 2008). Die granulomatöse und pyogranulomatöse Entzündung mit eigenständigen oder konfluierenden Granulomen und/oder Pyogranulomen weitete sich von der Dermis bis in die Subkutis aus (SANTORO et al., 2008a). Im frühen Stadium finden sich die inflammatorischen Infiltrate v.a. perivaskulär oder entlang der Adnexen und präsentieren sich in einem periadnexalen, wurstförmigen bis nodulären Reaktionsmuster (GROSS et al., 2008). Im Zentrum eines Pyogranuloms befinden sich neutrophile Granulozyten mit umliegenden Makrophagen (SANTORO et al., 2008a). Granulome hingegen weisen nur wenige neutrophile Granulozyten auf und Makrophagen sind die dominanten inflammatorischen Zellen (GROSS et al., 2008). Beide Formen können von einer geringen Anzahl Lymphozyten und Plasmazellen umgeben sein (HOUSTON et al., 1993). Im Gegensatz zu nicht sterilen Granulomen oder Pyogranulomen finden sich bei steriler pyogranulomatöser Dermatitis und Pannikulitis keine Fremdkörper oder infektiösen Auslöser im Inneren der Entzündungsinfiltrate (YAGER und WILCOCK, 1994; GROSS et al., 2008).

3.7. Canine sterile neutrophile Dermatose

(Synonyme: febrile neutrophile Dermatose, Sweet's-like Syndrom)

Die humane febrile neutrophile Dermatose (Sweet's Syndrom) weist in ihrem klinischen und histopathologischen Erscheinungsbild deutliche Gemeinsamkeiten mit der caninen sterilen neutrophilen Dermatose auf und wird deshalb häufig in der Tiermedizin als Synonym verwendet, bzw. als Sweet's-like Syndrom bezeichnet (GROSS et al., 2008; MILLER et al., 2012). In der Humanmedizin werden primär vier Formen des Sweet's Syndroms beschrieben (COHEN, 2007; PHUA et al., 2009; KANG et al., 2019). Diese werden unterteilt in die klassische Form (1), die in Zusammenhang mit Krankheiten des oberen respiratorischen Atmungstrakts, Inflammatory Bowel Disease oder Schwangerschaft steht, aber auch idiopathisch sein kann. Die zweite Form (2) wird mit einem malignen neoplastischen Geschehen

assoziiert und die dritte Form (3) des Sweet's Syndroms tritt medikamenteninduziert auf (COHEN, 2007). Eine seltene vierte Form (4) wird mit Traumata assoziiert, beispielsweise chirurgische Eingriffe, Tierbisse oder Verbrennungen (PHUA et al., 2009; MILLER et al., 2012).

Aufgrund der geringen Anzahl publizierter Fälle in der Tiermedizin wird diese Einteilung bisher nicht explizit angewandt. Jedoch sind beim Hund einzelne Fallberichte bekannt, in denen eine Medikamentengabe (Carprofen) als Auslöser der sterilen neutrophilen Dermatose vermutet wurde (VITALE et al., 1999; MELLOR et al., 2005). Weiterhin tritt die Krankheit bei den meisten Tieren gemeinsam mit extrakutanen Manifestationen auf, wie immunmediierter Arthritis (OKADA et al., 2004; HAMMES et al., 2019) oder Pneumonie mit anschließendem Herzversagen (JOHNSON et al., 2009).

Die Pathogenese ist bisher nicht bekannt (KANG et al., 2019). Es wird jedoch eine Antigen-induzierte-T-Zell-medierte Immunreaktion bzw. eine untypische Überempfindlichkeitsreaktion vermutet. Der Ursprung der Antigen-Stimuli scheint in vorangegangenen Medikamentengaben, Infektionen der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts sowie paraneoplastischen Syndromen zu liegen (PHUA et al., 2009; TABANLIOĞLU et al., 2010; KANG et al., 2019). Eine weitere aber aktuell noch unbekannt Rolle in der Ausprägung von Hautläsionen könnten auch Endothelzellen spielen (TABANLIOĞLU et al., 2010).

In der Humanmedizin wurden Kriterien entwickelt, die eine Diagnosestellung der febrilen neutrophilen Dermatose vereinfachen sollen. Hierzu zählen die Haupt- und Nebenkriterien (Tabelle 2) wobei alle Haupt- und mind. zwei Nebenkriterien für die Sicherung der Diagnose erfüllt sein müssen (VON DEN DRIESCH, 1994; NOFAL et al., 2017). Diese diagnostische Hilfestellung wird ebenfalls in der Tiermedizin aufgegriffen (GAINS et al., 2010; HAMMES et al., 2019).

Hauptkriterien	Nebenkriterien
(1) Akutes Auftreten von schmerzhaften erythematösen Plaques oder Knoten	(1) Vorangegangene unspezifische respiratorische oder gastrointestinale Infektion, Impfung oder eine Assoziation mit einer: <ul style="list-style-type: none"> - entzündlichen Krankheit (chronische Autoimmunkrankheit, Infektion) - hämoproliferativen Krankheit oder einem malignen Tumor - Schwangerschaft
(2) Histopathologisch dominant neutrophile dermale Infiltrate ohne leukozytoklastische Vaskulitis	(2) Fieber (> 38°C)
	(3) Veränderte Laborwerte (mind. drei oder vier): <ul style="list-style-type: none"> - Erythrozytensedimentationsrate >20mm/h - Erhöhte Konzentration des C-reaktiven Proteins - Leukozytose >8000 Zellen/μl - Neutrophilie >70%
	(4) Exzellentes Ansprechen auf eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden und Kaliumiodid

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien zur Diagnose des Sweet's Syndroms VON DEN DRIESCH (1994).

Klinische Merkmale

Bisher wurde die sterile neutrophile Dermatose vereinzelt bei Hunden unterschiedlichen Alters und Geschlechts nachgewiesen (MILLER et al., 2012). Die klinischen Symptome äußern sich in einem abgegrenzten Erythem mit multiplen erythematösen Papeln und zirkulären oder irregulären Plaques (Hauptkriterium) v.a. an Thorax, Gliedmaßen, Abdomen, Gesicht und Nacken (VITALE et al., 1999; JOHNSON et al., 2009; HAMMES et al., 2019). Auch Lefzen, Nase, Ohrmuscheln und die Zwischenzehenbereiche können betroffen sein (OKADA et al., 2004; MELLOR et al., 2005; HAMMES et al., 2019). Auf den großflächigen Läsionen entstehen teils zusätzlich Pusteln (VITALE et al., 1999). Bei einem Patienten zeigte sich eine tief-lila bis schwärzliche Verfärbung der Haut zentral des bestehenden Erythems (SCHOELLHORN et al., 2012). In zwei weiteren Fällen traten zusammen mit den beschriebenen Hautläsionen gleichzeitig Ödeme

auf (OKADA et al., 2004; GAINS et al., 2010). Bei zwei Patienten waren Ulzerationen in der Maulhöhle, ein abdominales Erythem mit zentraler Schwarzfärbung der Haut und bei einem dritten Hund Farbveränderungen am gesamten Körper in Form von „Target lesions“ präsent (OKADA et al., 2004; MELLOR et al., 2005; SCHOELLHORN et al., 2012). Das Auftreten einer leichten Schmerzhaftigkeit ist ebenfalls beschrieben (SCHOELLHORN et al., 2012).

Bei allen in der Literatur festgehaltenen Patienten mit steriler neutrophiler Dermatose traten vor oder während dem Bestehen von kutanen Läsionen zusätzlich systemische Symptome auf. Die Ausnahme hierbei stellt ein Fallbericht von GAINS et al. (2010) dar, bei welchem ausschließlich kutane Symptome auftraten. Der Großteil der betroffenen Tiere zeigte Fieber, sowie Lymphadenomegalie (VITALE et al., 1999; JOHNSON et al., 2009; SCHOELLHORN et al., 2012). Weiterhin wurde wiederholt Polyarthritits, Lahmheit, Gastroenteritis und eine periphere Neutrophilie nachgewiesen (Nebenkriterien) (VITALE et al., 1999; COCHET-FAIVRE et al., 2012; SCHOELLHORN et al., 2012). Uveitis, Exophthalmus mit Retropulsion, Pneumonie, Karditis, Ösophagitis, Otitis externa sowie Hepatopathie und Nephropathie traten bei einzelnen Patienten auf (OKADA et al., 2004; MELLOR et al., 2005; JOHNSON et al., 2009; SHARPE et al., 2018; HAMMES et al., 2019).

Histopathologie

Histopathologisch besteht bei der sterilen neutrophilen Dermatitis eine milde Akanthose der Epidermis (GROSS et al., 2008). Wie in der Humanmedizin beschrieben, finden sich auch beim Hund gelegentlich kleine superfizielle Pusteln mit neutrophilen Infiltraten (COHEN und KURZROCK, 2003; JOHNSON et al., 2009). Ulzeration und Exsudation kann präsent sein (JOHNSON et al., 2009). Charakteristisch sind mittelgradig bis hochgradig neutrophile Infiltrate (Hauptkriterium) in der Dermis, zusammen mit einer variablen Anzahl an Eosinophilen (GROSS et al., 2008; JOHNSON et al., 2009; HAMMES et al., 2019). Das Verteilungsmuster wird als superfiziell bis tief, sowie perivaskulär bis diffus beschrieben, häufig mit erhöhter Konzentration entlang der Haarfollikel (GROSS et al., 2008; GAINS et al., 2010). Lymphozyten und Makrophagen können vorhanden sein und Ödem ist in der Regel deutlich sichtbar (HAMMES et al., 2019). In einigen Fällen besteht milde Leukozytoklasie („nukleärer Staub“,

beschrieben in Kapitel 3.1.) (SCHOELLHORN et al., 2012). Häufiger hingegen werden Mikroblutungen beobachtet (SCHOELLHORN et al., 2012; HAMMES et al., 2019). Weitere Auffälligkeiten betreffen die vaskuläre transmurale Migration von Neutrophilen, jedoch ohne vaskuläre Nekrose oder fibrinoide Thrombose (GROSS et al., 2008). Eine Schädigung der Gefäße tritt wenn dann sekundär ein, durch die von aktivierten Neutrophilen freigesetzten toxischen Metaboliten. Dies stimmt mit der Definition aus der Humanmedizin überein und wird dort als „Innocent bystander epiphenomenon“ bezeichnet (COHEN, 2002; MALONE et al., 2002). Weiterhin ist das gleichzeitige Vorliegen von interstitiellen neutrophilen Infiltraten in der Lunge bzw. Gelenken in Zusammenhang mit Alveolitis oder einer sterilen neutrophilen Arthritis und Synovitis möglich (GROSS et al., 2008). Im Fall JOHNSON et al. (2009) waren neutrophile Infiltrate sowohl in Herz, Lunge und Ösophagus, als auch in der Synovia des linken Tarsalgelenks nachweisbar.

3.8. Kutane adverse Medikamentenreaktion

(Synonyme: cutaneous drug eruption, drug eruption, Arzneimittelallergie, Dermatitis medicamentosa)

Die kutane adverse Medikamentenreaktion (cutaneous adverse drug reaction, CADR) beschreibt jeglichen unbeabsichtigten Effekt auf die Haut durch therapeutische medikamentöse Maßnahmen, Missbrauch von Medikamenten oder ungeplante Interaktionen zwischen pharmazeutischen Produkten (MOSBY, 2021). Es handelt sich hierbei nicht um eine eigenständige Krankheit, sondern beschreibt einen Überbegriff diverser immunvermittelter Reaktionen bzw. Krankheiten, welche durch Medikamente ausgelöst werden können. Die Bestätigung eines immunmedierten Ursprungs ist aufgrund der geringen Anzahl dokumentierter Fälle in der Tiermedizin nur schwierig nachzuweisen und die genaue Pathogenese deshalb bisher unbekannt (MILLER et al., 2012; KANG et al., 2019). In der Humanmedizin werden 25% der immunmedierten/allergischen Reaktionen auf adverse Medikamentenreaktionen zurückgeführt (JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS, 1999). Weiterhin spielen auch nicht-immunologische Mechanismen eine Rolle, bei denen es sich um vorhersehbare Nebenwirkungen, unbeabsichtigte Reaktionen durch Überdosierung, sowie unvorhersehbare Reaktionen handelt (RIEDL und CASILLAS, 2003). Es wird vermutet, dass eine CADR der Haut bei Hund und Katze eher selten vorkommt (1,6% bzw. 2%), medikamenteninduzierte gastrointestinale Symptome hingegen

häufiger auftreten (SCOTT und MILLER, 1999b; MILLER et al., 2012; BENSON et al., 2015). Generell besteht bei jedem Medikament das Potential, eine CADR auszulösen. Jedoch scheinen bestimmte Medikamente wie Sulfonamide, Penicilline, Cephalosporine, Levamisole und Diethylcarbamazine in topischer Anwendung am häufigsten Hautirritationen hervorzurufen (SCOTT und MILLER, 1999b).

Klinische Merkmale

Die Klinik der CADR ist sehr variabel und kann Symptome jeglicher Dermatose aufweisen und imitieren. Beim Hund sind die häufigsten Ausprägungen die Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Juckreiz mit selbstinduzierten Läsionen, makulo-papuläre Eruptionen, sowie das Auslösen von EM oder TEN (NOLI et al., 1995; SCOTT und MILLER, 1999b). Weitere hervorgerufene Läsionen ähneln der Flohspeichel-Allergie (OCHOA et al., 2006) oder stellen sich als Knoten (BERROCAL, 2004), Pusteln (steril oder Pemphigus foliaceus) (NOLI et al., 1995; HORVATH et al., 2007), Thrombosen (NUTTALL et al., 2005) oder Vaskulitis (NIZA et al., 2007) dar. In Fällen von caniner eosinophiler Dermatitis (Wells-like Syndrom) und caniner steriler neutrophiler Dermatose (Sweet's-like Syndrom) wird ebenfalls CADR als Auslöser vermutet (MELLOR et al., 2005; MAULDIN et al., 2006).

Bei der adversen Medikamentenreaktion sind keine Alters- oder Geschlechtsprädispositionen bekannt. Rasseprädispositionen hingegen bestehen für den Shetland Sheepdog, Dalmatiner, Yorkshire Terrier, Zwergpudel, Zwergschnauzer, Australian Shepherd, Old English Sheepdog, Scottish und Drahthaar Fox Terrier, sowie den Windhund (SCOTT und MILLER, 1999b). Weiterhin geht man davon aus, dass bestimmte Rassen für spezifische CADRs prädisponiert sind (MILLER et al., 2012). Klinische Symptome treten innerhalb von Tagen oder auch Jahren unter Medikamentengabe auf oder einige Tage nach Absetzen des Medikaments. Gleichzeitig ist es möglich, dass ein CADR-auslösendes Medikament über einen Zeitraum, ohne Auftreten von Nebenwirkungen, vorher bereits verabreicht wurde. Dies deutet darauf hin, dass je nach Reaktion eine Sensibilisierungsphase stattfindet (MILLER et al., 2012). In einigen Fällen verursacht ein Medikament nur einmalig eine CADR und verläuft bei erneuter Gabe asymptomatisch oder geht bereits unter Medikamentengabe in

Remission (SVENSSON et al., 2001; KANG et al., 2019).

Histopathologie

Histopathologisch ist eine Unterscheidung zwischen CADR und den zuvor beschriebenen Krankheiten, die durch eine CADR imitiert werden, nicht möglich. Aufgrund der mannigfaltigen Ausprägung klinischer Symptome und histopathologischer Erscheinungsbilder kommt CADR häufig differentialdiagnostisch in Betracht, weshalb eine ausführliche Dokumentation der Medikamentenhistorie durch den Tierarzt erfolgen sollte. Ein akutes Auftreten von neuen Symptomen kann beispielsweise hinweisend sein (MILLER et al., 2012). Als objektives Hilfsmittel zur Beurteilung, ob eine CADR vorliegen könnte, wurde in der Humanmedizin ein standardisiertes Bewertungssystem entwickelt („Naranjo Drug Reaction Probability“ (NARANJO et al., 1981)) und für die Anwendung beim Hund angepasst (HINN et al., 1998).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Auswahl der Studienfälle

Sechs tierärztliche Einrichtungen mit dermatologischer Spezialisierung in Deutschland, Kalifornien (USA), der Schweiz und Österreich wurden in die Studie mit einbezogen. Zur Auswahl der Studienfälle wurden die Datenbanken nach der Terminologie „Diaskopie“ durchsucht, sowie nach Krankheiten, die in der Literatur bereits mit negativer Diaskopie beschrieben wurden: kutane Vaskulitis, mit Quaddelsucht assoziierte Vaskulitis, Wells-like Syndrom, kutanes epitheliotropes Lymphom, Erythema multiforme, kutanes steriles Granulom-Pyogranulom Syndrom und Sweet's-like Syndrom. Die Tierpopulation wurde auf Hunde eingegrenzt.

1.1. Einschlusskriterien der Hunde und Aufarbeitung

Ausgewählt wurden Hunde, unabhängig von Rasse und Alter, die folgende Kriterien erfüllten:

- 1) Vorstellung in der dermatologischen Sprechstunde mit mittelgradigem bis hochgradigem Erythem und detaillierter Patientenakte.
- 2) Negativer Diaskopiebefund (nicht-blanchierend oder teils-blanchierend) im Bereich der erythematösen Läsionen.
- 3) Hautbiopsien wurden im Rahmen der Aufarbeitung entnommen und waren zur histopathologischen Re-Evaluation verfügbar.

1.2. Ausschlusskriterien der Hunde und Aufarbeitung

Patienten mit ausschließlich Ulzerationen, Erosionen oder anderen Hautdefekten wurden ausgeschlossen. Fälle mit negativer Diaskopie, bei denen allerdings keine Hautbiopsie durchgeführt wurde, wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

2. Untersuchungsmaterial

Für jeden in die Studie aufgenommenen Fall wurde ein klinisches Formular (Formblatt 1, siehe Anhang) durch den behandelnden Tierarzt ausgefüllt. Dieses beinhaltete das Signalement des Patienten, die Medikation zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme, die dermatologische Untersuchung, das Diaskopieergebnis, die

Biopsie-Entnahmestellen und die klinische und histopathologische Diagnose sowie den histopathologischen Bericht.

Um eine erneute histopathologische Evaluierung durchführen zu können, wurden in den histopathologischen Laboren, welche die jeweiligen Hautbiopsien archivierten, neue, ungefärbte histologische Schnitte erstellt. Diese hatten eine Schnittdicke von 2-2,5 Mikrometer und wurden auf unbeschichtete Objektträger (76 × 26mm) verbracht. Die neu angefertigten, nativen Schnitte wurden an die Tierdermatologie Dr. Wildermuth (Wiesbaden, Deutschland) gesandt und dort gesammelt. Anschließend wurden alle Proben im histopathologischen Labor GD Animal Health (Deventer, Niederlande, ISO zertifiziert; NEN-EN-ISO 9001:2015) weiterbearbeitet. Es erfolgten drei Färbungen: *Haematoxylin und Eosin* (H&E) (Mayer's Haematoxylin, Art. 4085.9002, Brand: Klinipath, Supplier: VWR International BV; Eosin-Y Solution (alcoholic), Art. 4082.9002, Brand: Klinipath, Supplier: VWR International BV), *Giemsa* (Giemsa's azur eosin methylene blue solution for microscopy, Ref. 1.09204.1000, Brand: Sigma-Aldrich (Merck); Supplier Boom) und eine *PTAH Färbung für Fibrin* (Ammoniumiron(III)-sulfate-dodecahydrate (Art. 1.03776, Brand: Merck), Mallory's phosphotungstic acid hematoxylin (Art. 640480, Brand: Klinipath, Supplier VWR International), Oxalic acid dihydrate (Art. 1.00495, Brand: Merck, Supplier VWR International BV)). In einem Fall wurde zusätzlich eine *PAS-Färbung* (Schiff's reagent (Art. 1090330500, supplier: VWR International BV), Mayer's Haematoxylin, (Art. 4085.9002, Brand: Klinipath, Supplier: VWR International BV), Periodic acid (Art. 20593.151, Supplier: VWR International BV)) zum Nachweis von Dermatophyten angefertigt.

3. Auswertung

Es erfolgte eine histopathologische Untersuchung der gefärbten Objektträger jedes Studienfalls durch einen Diplomate des European College of Veterinary Pathologists (NM) und einen Diplomate des European College of Veterinary Dermatology (ECVD) mit histopathologischer Expertise (SB), zusammen mit der Doktorandin (SF). Bei jedem Studienfall wurde die Lokalisation mit den größten histopathologischen Veränderungen mittels eines standardisierten Formulars (Formblatt 2, siehe Anhang) beurteilt. Dieses beinhaltete eine tabellarische Auflistung von Gefäßveränderungen, eine Beschreibung einer eventuell vorhandenen Dermatitis und einen Vermerk sonstiger histologischer

Veränderungen auf zellulärer Ebene. Die Beurteilung erfolgte über ein einheitliches numerisches Schema: keine (0), milde (1), moderate (2) und deutliche (3) Veränderungen.

Gefäßanomalien beinhalteten: Endothelschwellung, intramurales Ödem, fibrinoide Degeneration, Nekrose der Gefäßwand, Thrombus-Formation, Infiltration von Entzündungszellen in die Gefäßwand (neutrophil, eosinophil, lymphozytär, nicht identifizierbare Leukozyten) und Extravasation von Erythrozyten (in die Gefäßwand, dermal oder epidermal). Das Vorliegen einer leukozytoklastischen Vaskulitis wurde definiert durch Werte über Null in den Kategorien: Gefäßwandnekrose, fibrinoide Degeneration, Infiltration von Entzündungszellen in die Gefäßwand, inklusive nicht identifizierbarer Leukozyten in der Gefäßwand (Leukozytoklasie, „nukleärer Staub“, beschrieben in Kapitel 3.1.), extravasierte Erythrozyten und Schwellung der Endothelzellen. Thromben konnten in diesem Zusammenhang, mussten allerdings nicht, vorhanden sein (GROSS et al., 2008). Zur Bestätigung einer zellarmen Vaskulitis, auch ischämische Dermatopathie genannt, war der Nachweis von zellarmer Grenztondermatitis, sowie adnexale Atrophie notwendig.

Charakteristika einer Dermatitis wurden eingeteilt in Schweregrade: keine (0), geringgradige (1), mittelgradige (2), hochgradige (3) Entzündung; sowie Zelltyp und Lokalisation: epidermal, subepidermal, oberflächliche, mittige, tiefe Dermis und subkutan. Hierbei entsprach die oberflächliche Dermis dem Bereich zwischen dermalem und epidermalem Übergang, die mittige Dermis dem Isthmus-Bereich und die tiefe Dermis dem Bereich auf Höhe des Haarfollikelbulbus. Zusätzlich wurde die Verteilung der Entzündungszellen unterschieden in perivaskulär (I), interstitiell (II) oder dem gleichzeitigen Vorliegen beider Verteilungsmuster (III).

Im Falle *weiterer histologischer Veränderungen* wurden diese ebenfalls nach Schweregrad und Lokalisation mit der bereits beschriebenen Einteilung evaluiert. Zusätzlich wurde die Dicke der Dermis anhand der Anzahl von high-power-fields (HPF) gemessen, die benötigt wurden, um die Dermis vollständig einsehen zu können. Hierbei entsprachen 3 HPF einer breiten, 2 HPF einer moderat breiten und 1 HPF einer dünnen Dermis. Zu jedem Studienfall erfolgte der Vermerk der morphologischen und histopathologischen Diagnose.

Bei Unstimmigkeiten zwischen den Ergebnissen der Untersucher, wurden diese im

Rahmen eines Online-Meetings diskutiert. Da die Objektträger sehr sorgfältig durchsucht werden mussten, um alle erwähnten pathologischen Veränderungen zu identifizieren, wurden die Ergebnisse nach der Auswertung zusammengeführt und deskriptiv ausgewertet.

IV. ERGEBNISSE

1. Auswertung klinischer Daten

1.1. Studienpatienten

Zwanzig Fälle erfüllten die Einschlusskriterien und wurden zwischen den Jahren 2013 bis 2021 in den teilnehmenden tierärztlichen Überweisungseinrichtungen vorgestellt. Acht Fälle wurden über die Suche nach den oben genannten Dermatosen und 12 Fälle über die Suche nach der Terminologie „Diaskopie“ gefunden. Dreizehn Hunde waren reinrassig, bei sechs handelte es sich um Mischlingshunde. Zu den Rassen zählten Labrador Retriever (n=2), Jack Russel Terrier (n=2) und jeweils ein Repräsentant verschiedener Rassen (siehe Tabelle 7, Tabelle 8). Es handelte sich um acht männliche und 12 weibliche Tiere. Ihr Alter lag zwischen 1 und 12 Jahren (Durchschnittsalter: 6,6 Jahre).

1.2. Klinische Läsionen

Der Schweregrad und das Verteilungsmuster des Erythems unterschieden sich stark zwischen den einzelnen Fällen. Das Erythem war häufig nicht die einzige klinische Läsion. Fünf Hunde wiesen ein generalisiertes Erythem auf (Fall 6, 10, 11, 15, 20). Einzelne betroffene Regionen waren der Rücken (Fall 12, 18, 19), die Inguinalgegend (Fall 5 und 17) und die Gliedmaße (Fall 2 und 13). Drei Hunde zeigten Läsionen sowohl axillar als auch inguinal (Fall 1, 7, 9). Weitere häufige Lokalisationen stellten Thorax (Fall 3, 4, 14, 16) und Abdomen (Fall 3, 8, 14, 16) dar. Ein Hund wies zusätzlich Läsionen im Hüftbereich auf (Fall 4).

Neben dem Erythem waren die häufigsten klinischen Veränderungen Maculae, Papeln und Plaques. Alle Läsionen und ihr Verteilungsmuster sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Fall- Nummer	Generalisiert	Rücken	Thorax	Axillar	Inguinal	Abdomen	Hüften	Glied- maße	Weitere klinische Läsionen
1				x	x				Maculae, Plaques
2								x	Diffuses Erythem, Erosionen, Fisteln
3			x			x			Diffuses Erythem
4			x				x		Zirkuläre Läsionen mit zentral blasser Haut, Nekrose
5					x				Maculae, Quaddeln
6	x								Erythem, Ödem
7				x	x				Diffuses Erythem, Maculae
8						x		x	Maculae, Ödem
9				x	x				Maculae, Plaques
10	x								Diffuses Erythem, Krusten, Hypotrichose, Papeln, Plaques, Schuppen
11	x								Diffuses Erythem, Plaques, weiße Krusten und Schuppen
12		x							Diffuses Erythem, Krusten, Schuppen
13								x	Fistelgänge, Plaques
14			x						Knoten, Plaques
15	x								Lichenifizierte bis seborrhoische Läsionen, Maculae, Plaques
16									Maculae
17					x				Hyperpigmentation, Maculae
18		x							Diffuses Erythem, Alopezie, Keratinmanschetten
19		x							Alopezie, Krusten, Papeln, Plaques
20	x								Erythem, Ödem

Tabelle 3: Lokalisationen des Erythems (Spalte 2-9) und weitere klinische Läsionen der Studienfälle.

1.3. Prämedikation

Sechs Hunde erhielten keine Medikamente zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme (Fall 1, 3, 9, 14, 15, 18). Fall 10 wurde ausschließlich mit einem 2%igen Chlorhexidin und 2%igen Mikonazol Shampoo behandelt. Bei den 13 verbleibenden Hunden wurden systemische Medikamente, mit oder ohne zeitgleiche lokale Therapie, angewendet. Am häufigsten kamen Antibiotika zum Einsatz (9/13 Fälle), des Weiteren Glukokortikoide (6/13 Fälle), Oclacitinib (4/13), NSAIDs (4/13) und Antihistaminika (2/13). Ein Hund erhielt Pentoxifyllin (Fall 8) und ein weiterer Propentofyllin (Fall 6). Die einzelnen Medikamente für jeden Fall sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Fall-Nummer	Diagnose	Lokale Therapie	Systemische Therapie	Keine Medikation
1	Kutane Vaskulitis	-	-	Keine Medikation
2	Kutane Vaskulitis	Fucidincreme, Hydrogel	Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin, Carprofen	
3	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	-	-	Keine Medikation
4	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	Betaisodona, Ohrentropfen (Mikonazolnitrat, Polymycin-B-Sulfat, Prednisolonactat)	Amoxicillin, Cefalexin, Meloxicam	
5	Urtikaria mit Vaskulitis	-	Dexamethason, Antihistamin (unbekannter Art), Metamizol, Omeprazol, Acetylcystein	
6	Urtikaria	Lidocain	Dexamethason, Amoxicillin, Chlorphenamin	
7	Wells-like Syndrom mit Vaskulitis	-	Amoxicillin/Clavulansäure, Prednisolon	
8	Wells-like Syndrom	-	Metronidazol, Prednisolon, Lokivetmab, Pentoxifyllin	
9	Wells-like Syndrom	-	-	Keine Medikation
10	CETL	Chlorhexidin 2%, Mikonazol 2% Shampoo	-	
11	CETL	-	Oclacitinib	
12	SGPS	-	Oclacitinib	
13	DSH Pyodermie mit Vaskulitis	Chlorhexidin 2%, Mikonazol 2% Shampoo	Enrofloxacin, Oclacitinib	
14	MCT mit Vaskulitis	-	-	Keine Medikation
15	Hämangiosarkom	-	-	Keine Medikation

16	ECLE	-	Cefalexin, Methylprednisolon (vor vier Wochen)	
17	Sebadenitis	-	Cimicoxibe, Propentofyllin (seit drei Tagen)	
18	Sebadenitis mit Dermatophytose	-	-	Keine Medikation
19	Calcinosis cutis	-	Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin, Oclacitinib	
20	CAD mit V.a. Insektenstich- reaktion	-	Amoxicillin, Meloxicam, Metamizol	

Tabelle 4: Lokale und systemische Medikation der einzelnen Studienfälle.

2. Histopathologische Ergebnisse

Die endgültigen Diagnosen basierten auf der Auswertung der histopathologischen Untersuchung von NM, SB und SF, sowie den klinischen Veränderungen. Bei diesen Diagnosen handelte es sich um: canine eosinophile Dermatitis (Wells-like Syndrom) (n=3), kutane Vaskulitis (n=2), ischämische Dermatopathie (n=2), Urtikaria (n=2), CETL (n=2) und je ein Fall von SGPS, Pyodermie des Deutschen Schäferhundes (DSH), exfoliativem kutanen Lupus erythematodes (ECLE), multiplen Mastzelltumoren (MCT), Hämangiosarkom, Sebadenitis, Sebadenitis mit Dermatophytose, Calcinosis cutis und CAD mit Verdacht auf (V.a.) Insektenstichreaktion.

2.1. Gefäßveränderungen

Eine dermale und teils epidermale erythrozytäre Exozytose (Abbildung 3) war in allen bis auf drei Fällen nachzuweisen (Tabelle 5): Ausnahmen waren die Sebadenitis mit Dermatophytose (Fall 18), Calcinosis cutis (Fall 19) und CAD mit V.a. Insektenstichreaktion (Fall 20). Fall 20 wies jedoch eine geringgradige Anzahl von Erythrozyten in der Gefäßwand auf.

Fall- Nummer	Diagnose	Exozytose von Erythrozyten (epidermal)	Exozytose von Erythrozyten (dermal)	Exozytose von Erythrozyten (Gefäßwand)
1	Kutane Vaskulitis	x	✓	x
2	Kutane Vaskulitis	x	✓	x
3	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	x	✓	✓
4	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	x	✓	✓
5	Urtikaria mit Vaskulitis	x	✓	✓
6	Urtikaria	x	✓	✓
7	Wells-like Syndrom mit Vaskulitis	x	✓	✓
8	Wells-like Syndrom	x	✓	x
9	Wells-like Syndrom	x	✓	✓
10	CETL	x	✓	x
11	CETL	x	✓	x
12	SGPS	x	✓	✓
13	DSH-Pyodermie mit Vaskulitis	✓	✓	✓
14	MCT mit Vaskulitis	x	✓	✓
15	Hämangiosarkom	x	✓	x
16	ECLE	✓	✓	✓
17	Sebadenitis	✓	✓	✓
18	Sebadenitis mit Dermatophytose	x	x	x
19	Calcinosis cutis	x	x	x
20	CAD mit V.a. Insektenstichreaktion	x	x	✓

Tabelle 5: Erythrozytäre Exozytose (epidermal, dermal, Gefäßwand). ✓ kennzeichnet das Vorhandensein, x die Abwesenheit von extravasierten Erythrozyten.

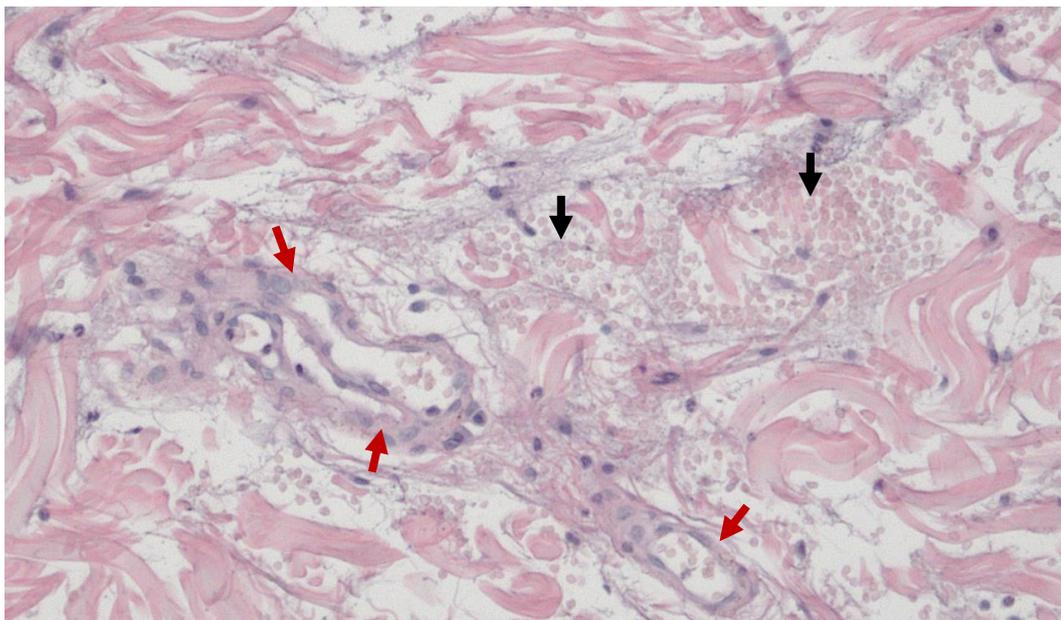


Abbildung 3: Freiliegende, extravasale Erythrozyten (schwarze Pfeile) in der Dermis neben degenerierten Blutgefäßen (rote Pfeile) (Fall 1).

Die vaskulären Veränderungen stellten sich wie folgt dar (Abbildung 4, Tabelle 6): 19/20 Fälle zeigten ein perivaskuläres Ödem und eine Endothelschwellung, 17/20 Fälle ein intramurales Ödem. Die Gefäßwände waren häufig von Entzündungszellen infiltriert (Abbildung 5): Neutrophile (15/20), Eosinophile (9/20) und Lymphozyten (2/20), sowie nicht identifizierbare Leukozyten (z. B. Leukozytoklasie) (13/20). In fünfzehn Fällen wurde eine fibrinoide Degeneration festgestellt und in sieben Fällen bestand eine Nekrose der Gefäßwand. Thromben, bestätigt durch die PTAH-Färbung, waren in acht Fällen vorhanden. Ebenfalls in acht bzw. sieben Fällen wurden ischämische Veränderungen festgestellt: adnexale Atrophie (8/20) und zellarmen Grenztondermatitis (7/20).

Sieben Fälle erfüllten alle Kriterien für leukozytoklastische Vaskulitis. Dazu zählten die Diagnosen kutane Vaskulitis (Fall 2), ischämische Dermatopathie (Fall 3 und 4), Urtikaria (Fall 5), Wells-like Syndrom (Fall 7), DSH-Pyodermie (Fall 13) und multiple MCT (Fall 14).

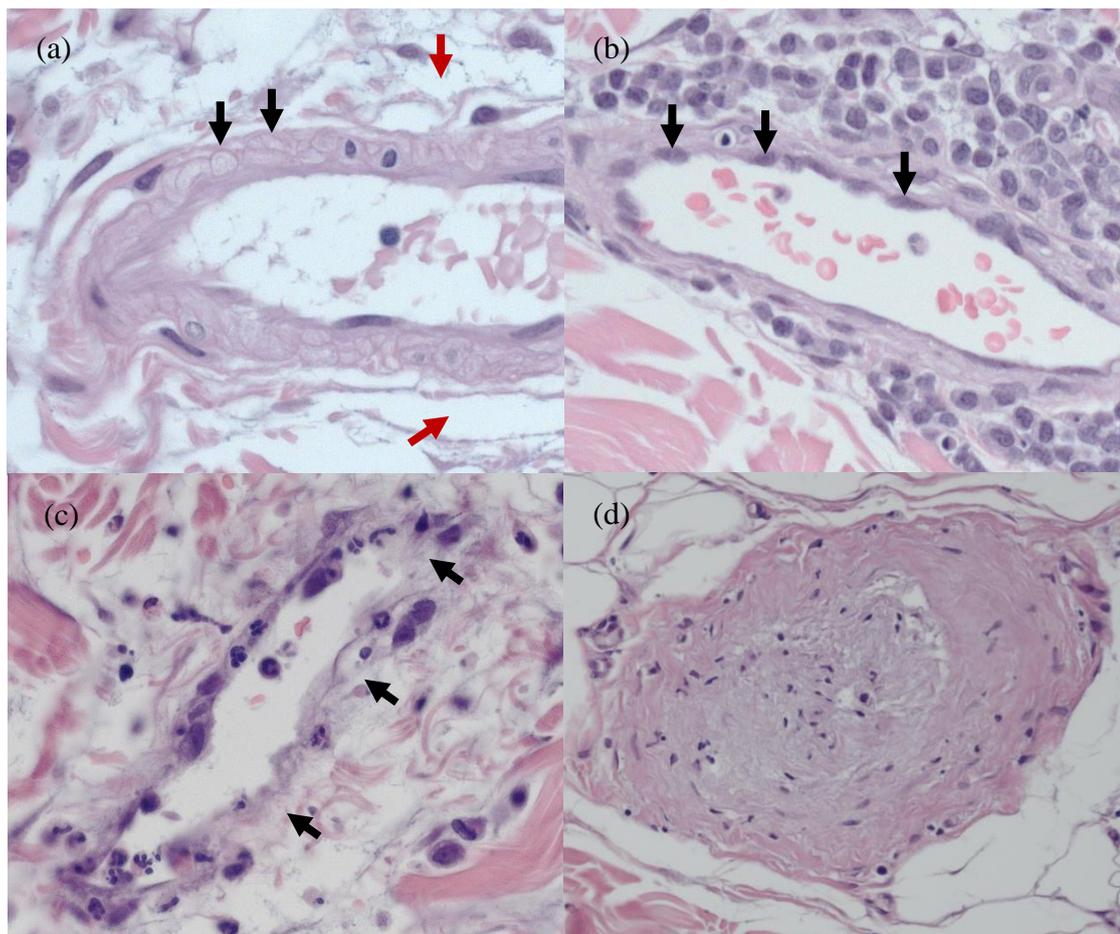


Abbildung 4: Vaskuläre Veränderungen: (a) intramurales Ödem (schwarze Pfeile) und perivaskuläres Ödem (rote Pfeile, Fall 3), (b) Endothelschwellung (schwarze Pfeile, Fall 11), (c) fibrinoide Degeneration der Gefäßwand (schwarze Pfeile, Fall 7), (d) Gefäßnekrose und Thrombus-Formation (Fall 17).

Fall- Nummer	Diagnose	Nekrose der Gefäß- wand	Fibrinoide Degen- eration der Gefäßwand	Infiltration von Neutrophilen in der Gefäßwand	Infiltration von Lymphozyten in der Gefäßwand	Infiltration von Eosinophilen in der Gefäßwand	Nicht- identifi- zierbare Leukozyten in der Gefäßwand	Intra- murales Ödem	Perivas- kuläres Ödem	Endothel- schwel- lung	Isch- ämische adnexale Atrophie	Thrombus- Formation	Zellarme Grenz- zonen- dermatitis
1	Kutane Vaskulitis	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	x	x	x
2	Kutane Vaskulitis	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓
4	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
5	Urtikaria mit Vaskulitis	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x
6	Urtikaria	x	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
7	Wells-like Syndrom mit Vaskulitis	✓	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x
8	Wells-like Syndrom	x	✓	x	x	✓	x	✓	✓	✓	x	x	x
9	Wells-like Syndrom	x	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	x
10	CETL	x	x	✓	x	x	x	✓	✓	✓	x	x	✓
11	CETL	x	x	x	x	x	x	✓	x	✓	✓	✓	✓
12	SGPS	x	✓	✓	x	x	x	✓	✓	✓	x	x	x

13	DSH-Pyodermie mit Vaskulitis	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓
14	MCT mit Vaskulitis	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
15	Hämangio-sarkom	x	x	x	x	x	x	x	✓	x	x	x	✓
16	ECLE	x	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	x	x	✓
17	Sebadenitis	x	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	x
18	Sebadenitis mit Dermato-phytose	x	✓	x	x	x	x	x	✓	✓	x	x	x
19	Calcinosis cutis	x	✓	x	x	x	✓	x	✓	✓	x	x	x
20	CAD mit V.a. Insektenstich-reaktion	x	x	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	x	x	x

Tabelle 6: Vaskuläre Veränderungen der einzelnen Studienfälle. ✓ kennzeichnet das Vorhandensein, x die Abwesenheit der histopathologischen Veränderung.

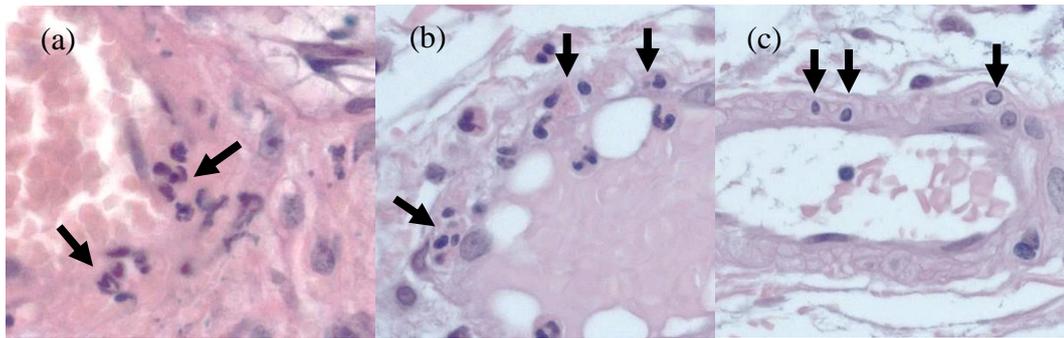


Abbildung 5: Infiltration von Entzündungszellen in die Gefäßwand (schwarze Pfeile): (a) Neutrophile Granulozyten (Fall 4), (b) Eosinophile Granulozyten (Fall 3), (c) Lymphozyten (Fall 3).

2.2. Dermatitis

Die Entzündung variierte deutlich zwischen den einzelnen Fällen. Einzig im Fall des Hämangiosarkoms gab es in keiner Hautschicht Hinweise auf eine Dermatitis.

Alle Fälle von diagnostizierter Vaskulopathie (kutane Vaskulitis, ischämische Dermatopathie, Urtikaria, n=6) zeigten eine geringgradige bis mittelgradige perivaskuläre und interstitielle gemischtzellige Dermatitis. Alle Fälle des Wells-like Syndroms wiesen moderate bis hochgradige, perivaskuläre und interstitielle, eosinophile Infiltrate auf. Makrophagen und Lymphozyten waren bis in die tiefe Dermis ebenfalls vorhanden. Eine hochgradige pyogranulomatöse Dermatitis konnte sowohl bei dem SGPS (Fall 12), als auch bei der DSH-Pyodermie (Fall 13) nachgewiesen werden. Der Fall 19 (Sebadenitis mit Dermatophytose) zeigte ebenfalls eine hochgradige, allerdings mononukleäre Dermatitis inklusive luminaler und muraler Follikulitis, bestehend aus Plasmazellen und Lymphozyten. Im Gegensatz dazu war im zweiten Sebadenitis Fall (Fall 17, ohne Dermatophytose) eine moderate gemischtzellige Entzündung präsent. Ebenfalls geringgradige bis mittelgradige Infiltrate zeigten sich im Fall der Calcinosis cutis (Fall 19), CAD mit V.a. Insektenstichreaktion (Fall 20) und dem ECLE (Fall 16). Letzterer wies jedoch eine charakteristische Grenzzonendermatitis auf.

Beide Lymphom-Fälle zeigten nachweislich einzelne bis hochgradig neoplastische Lymphozyten in allen Hautschichten. Entzündungsinfiltrate schwankten zwischen geringgradig (Fall 10) und hochgradig (Fall 11). In den histologischen Schnitten des MCT konnte ebenfalls eine große Anzahl neoplastischer Mastzellen in allen Hautschichten nachgewiesen werden, zusammen mit einer

gemischtzelligen Dermatitis.

2.3. Sonstige Veränderungen

Die Dicke der Dermis variierte zwischen sehr breit (9/20 Fällen), moderat breit (6/20 Fällen) und war in fünf Fällen dünn. Alle Fälle in denen die Dermis als sehr breit eingestuft wurde, wiesen gleichzeitig ein mittelgradig bis hochgradig entzündliches dermales Infiltrat auf. Die Hautdicke unterscheidet sich zusätzlich je nach Rasse und Lokalisation. Die breitesten Stellen befinden sich im Rücken- und Nackenbereich und werden zur Bauch-, Leisten- und Achselregion hin dünner (AFFOLTER und MOORE, 1994). Lokalisationen von Gewebeproben mit einer breiten Dermis betrafen in dieser Studie den Bauchbereich (n=5), Rücken bzw. Nacken (n=4), die Achselregion (n=3) sowie Schulter- (n=2), Flanken- (n=2), Knie- (n=1) und Ellbogenbogenbereich (n=1), Flanken (n=2) und Bauch-/Leisten-/Achselregion (n=8). Eine moderate Dicke zeigte sich im Bauchbereich (n=4), Thoraxbereich (n=2), an den Tarsi (n=2) und im Bereich der Achsel, Flanke, Schulter, Hüfte und des Rückens (jeweils n=1). Eine dünne Dermis war in Bauch- (n=3), Rücken- (n=2), Achsel- und Brustbereich sowie am Oberschenkel (jeweils n=1) nachzuweisen.

Zahlreiche weitere Veränderungen waren präsent und in den meisten Fällen krankheitsspezifisch. Das häufigste pathologische Merkmal war ein interstitielles Ödem (11/20 Fälle). In einem Fall war neben ödematöser Haut ebenfalls Muzinose nachweisbar (Wells-like Syndrom, Fall 9). In acht Fällen lagen dilatierte Schweißdrüsen vor. Vier weitere Fälle zeigten epidermale Hyperplasie. Zu den krankheitsspezifischen Veränderungen zählten im Fall der Calcinosis cutis (Fall 19) mineralisierte Einlagerungen, bestehend aus Calcium und Knochen (Ostea cutis), die von Fibrose umgeben waren. Das Hämangiosarkom (Fall 15) zeigte dünnwandige Gefäßhöhlräume, die von neoplastischen Endothelzellen ausgekleidet und mit Erythrozyten gefüllt waren. Der ECLE (Fall 16) wies in der Epidermis hochgradige hydropische Degeneration, Satellitose, Hyperplasie der Basalmembran und Pigmentinkontinenz auf. In beiden Fällen von Sebadenitis (Fall 17 & 18) konnten histologisch keine Talgdrüsen nachgewiesen werden. Im Fall 18 (Sebadenitis mit Dermatophytose) zeigte die PAS-Färbung zusätzlich das Vorhandensein von Hyphen im Bereich der Haarfollikel.

V. DISKUSSION

Erythematöse Hautveränderungen sind entweder auf eine lokale Hyperämie oder auf eine Blutung zurückzuführen. Eine Vasodilatation der oberflächlichen Gefäße, eine Stase in den tieferen Gefäßen, sowie ein erhöhter arterieller Blutdruck können zu einer lokalen Ansammlung roter Blutkörperchen und damit einhergehender Hyperämie führen. Dies hat eine positive Diaskopie zur Folge. Eine Blutung tritt auf, wenn die Funktion einer der wichtigsten Faktoren, die die Hämostase beeinflussen (Gefäßwand, Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren), beeinträchtigt ist. Infolgedessen extravasieren Erythrozyten in das Interstitium, was zur negativen Diaskopie führt (ZACHARY und MCGAVIN, 2021). Im Rahmen der histopathologischen Auswertung dieser Studie wurde das Vorhandensein von extravasierten Erythrozyten in 85% (17/20) aller Studienfälle bestätigt.

Basierend auf der histopathologischen Untersuchung und den klinischen Läsionen wurden vierzehn verschiedene Krankheiten diagnostiziert. In zwölf von 20 Fällen stimmten die Befunde mit sechs Dermatosen überein, die zuvor in der Literatur in Zusammenhang mit negativer Diaskopie beschrieben worden waren (Tabelle 7). Zu diesen sechs Dermatosen zählten: kutane Vaskulitis (n=2), ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis (n=2), Urtikaria (n=2), canine eosinophile Dermatitis (Wells-like Syndrom) (n=3), CETL (n=2) und SGPS (n=1). Bei all den genannten Dermatosen wurde eine dermale Hämorrhagie histologisch bestätigt. Die verbleibenden acht Dermatosen, über die nach Kenntnis des Autors ein negativer Diaskopiebefund noch nicht berichtet wurde, waren: je ein Fall von DSH-Pyodermie, ECLE, multiple MCT, Hämangiosarkom, Sebadenitis, Sebadenitis mit Dermatophytose, Calcinosis cutis und CAD mit V.a. Insektenstichreaktion (Tabelle 8). In fünf dieser Fälle, darunter die DSH-Pyodermie, ECLE, multiple MCT, Hämangiosarkom und Sebadenitis, wurde histologisch eine Blutung festgestellt. In den Fällen von DSH-Pyodermie und ECLE war neben der dermalen auch eine epidermale Einblutung vorhanden. Zusätzlich zu den in der Literatur bereits erwähnten Krankheiten, sollten daher die letzten fünf erwähnten Dermatosen bei einem negativen Diaskopieergebnis ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Fall- Nummer	Rasse	Diaskopie	Klinische Diagnose	Histopathologische Diagnose	Hämorrhagie
1	Deutsche Dogge	nicht-blanchierend	DD: Wells-like Syndrom, EM, kutane Vaskulitis, Sweet's-like Syndrom	Kutane Vaskulitis	Ja
2	Neufundländer	nicht-blanchierend	V.a. kutane Vaskulitis	Kutane Vaskulitis	Ja
3	Mischling	nicht-blanchierend	V.a. CETL	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	Ja
4	Jack Russel Terrier	nicht-blanchierend	V.a. Medikamentenreaktion (Amoxicillin/Clavulansäure)	Ischämische Dermatopathie mit Vaskulitis	Ja
5	Mops	teils blanchierend	V.a. Urtikaria, DD: kutane Vaskulitis, Sweet's-like Syndrom	Urtikaria mit Vaskulitis	Ja
6	Flat-coated Retriever	nicht-blanchierend	V.a. allergische Reaktion (Insektenstich oder ähnliches)	Urtikaria	Ja
7	Australian Shepherd	teils blanchierend	V.a. kutane Vaskulitis	Wells-like Syndrom mit Vaskulitis	Ja
8	Tamaskan	nicht-blanchierend	V.a. kutane Vaskulitis	Wells-like Syndrom	Ja
9	Labrador Retriever	teils blanchierend	V.a. Wells-like Syndrom, mit Trichuris vulpis Co-Infektion	Wells-like Syndrom	Ja
10	Coton de Tuléar	nicht-blanchierend	DD: CETL, Sarkoidose, Medikamentenreaktion	CETL	Ja
11	Englische Bulldogge	teils blanchierend	V.a. CETL	CETL	Ja
12	Mischling	nicht-blanchierend	DD: Ischämische Dermatopathie, CETL, Dermatophytose	SGPS	Ja

Tabelle 7: Studienfälle mit Krankheiten, die in der Literatur als nicht-blanchierend beschrieben wurden. (DD = Differentialdiagnosen)

Fall-Nummer	Rasse	Diaskopie	Klinische Diagnose	Histopathologische Diagnose	Hämorrhagie
13	DSH	nicht-blanchierend	DD: CETL, SGPS, EM, kutane Vaskulitis	DSH-Pyodermie mit Vaskulitis	Ja
14	Mischling	nicht-blanchierend	Multiple Mastzelltumore, DD: Hämangiosarkom, CETL	Mastzelltumore mit Vaskulitis	Ja
15	Whippet	nicht-blanchierend	Hämangiom vs. Hämangiosarkom	Hämangiosarkom	Ja
16	Deutsch Kurzhaar	teils blanchierend	ECLE	ECLE	Ja
17	Mischling	nicht-blanchierend	V.a. Sebadenitis, ggf. sekundär mit Leishmaniose	Sebadenitis	Ja
18	Jack Russel Terrier	nicht-blanchierend	DD: Sebadenitis, CETL, EM, kutane Vaskulitis, Ischämische Dermatopathie, Dermatophytose	Sebadenitis und Dermatophytose	Nein
19	Mischling	nicht-blanchierend	Calcinosis cutis	Calcinosis cutis	Nein
20	Labrador Retriever	nicht-blanchierend	V.a. allergische Reaktion (Insektenstich oder ähnliches)	CAD mit V.a. Insektenstichreaktion	Nein

Tabelle 8: Studienfälle mit Krankheiten, die in der Literatur bisher nicht in Zusammenhang mit negativer Diaskopie stehen.

Bei drei Fällen mit negativer Diaskopie gab es histologisch keine Hinweise auf Blutungen, weder dermal noch epidermal: Fall 18 (Sebadenitis mit Dermatophytose), Fall 19 (Calcinosis cutis) und Fall 20 (CAD mit V.a. Insektenstichreaktion). Der negative Diaskopiebefund im Fall der Calcinosis cutis ist sehr wahrscheinlich als falsch negativ zu deuten. Die multifokal vorliegende Verkalkung behinderte möglicherweise die Kompression der Gefäße. Unter dem Druck des Glasobjektträgers zeigten sich neben den Bereichen, in denen die Haut nicht blanchierte, Areale, in denen ein Blanchieren sichtbar war. Im Fall der CAD mit V.a. Insektenstichreaktion waren Erythrozyten in der Gefäßwand nachzuweisen, was keinen normalen Befund darstellt. Hierbei, wie auch in Fall 18 (Sebadenitis mit Dermatophytose), besteht die Möglichkeit, dass extravasierte Erythrozyten tatsächlich in der Haut der Hunde vorhanden waren, jedoch nicht in unseren Biopsieproben. Beide Fälle zeigten vaskuläre Veränderungen, darunter eine Schwellung der Endothelzellen und perivaskuläres Ödem. Weiterhin ist es auch möglich, dass der Befund der Diaskopie in den beiden letztgenannten Fällen falsch negativ war. Es gibt Fälle von erythematöser Dermatitis, bei denen der Unterschied zwischen Blanchieren und Nicht-Blanchieren unter Diaskopie deutlich und offensichtlich ist. Jedoch gibt es auch Fälle, bei denen es schwieriger ist, visuell zu beurteilen, inwieweit das Erythem unter Druck verblasst. Die Technik der Diaskopie und ihre Interpretation sind von Natur aus subjektiv, da die Stärke des Drucks nicht standardisiert werden kann und die Interpretation des Erythems von Kliniker zu Kliniker variiert (CUGMAS und OLIVRY, 2020).

Um die möglichen Pathomechanismen, die in den 17 Studienfällen mit dermalen Blutung zur Extravasation von Erythrozyten geführt haben, besser zu verstehen, wurden diese Fälle in zwei Kategorien unterteilt.

Die *erste Gruppe* umfasst alle Fälle, bei denen eine Vaskulitis diagnostiziert wurde (Fall 1-5, Fall 7, Fall 13-14). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass multiple Faktoren und deren Zusammenspiel bei Vaskulitis zur Extravasation von Erythrozyten führen. Endothelzellen spielen sowohl eine wichtige Rolle bei der Modulation der Leukozytenadhäsion, als auch bei der Entzündungsreaktion durch die Sekretion proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-8) und anderer Moleküle (Stickstoffmonoxid, reaktive Sauerstoffmedieate, Proteasen) (KRISHNASWAMY et al., 1999; MICHIELS et al., 2000; CUCHACOVICH, 2002). Insbesondere IL-8 fördert die endotheliale Permeabilität und ist gleichzeitig an der Angiogenese

beteiligt (SNELLER und FAUCI, 1997; CUCHACOVICH, 2002). Ein zweiter wichtiger Pathomechanismus der Vaskulitis ist die Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III (siehe Kapitel 1.1.1.1.), auch „Arthus-Reaktion“ genannt. Antigen-Antikörper-Komplexe binden an die Gefäßwände, aktivieren das Komplementsystem und schädigen dadurch die Blutgefäße und das umliegende Gewebe (NICHOLS et al., 2001; ABBAS et al., 2021). Innerhalb dieser ersten Gruppe erfüllten drei Fälle (Fall 7: Wells-like Syndrom, Fall 13: DSH-Pyodermie, Fall 14: multiple MCT) alle Kriterien einer leukozytoklastischen Vaskulitis, welche allerdings kein typisches histopathologisches Merkmal dieser Dermatosen darstellt. Dies führte zur Diagnose einer Vaskulitis zusätzlich zu ihrer Grundkrankheit. Bei dem Wells-like Syndrom wurden bereits zuvor vaskuläre Veränderungen wie intramurale Eosinophile, vaskuläre Ektasien und das Vorhandensein von Thromben beschrieben, was auf eine vaskuläre Beteiligung schließen lässt. Eine primäre Vaskulitis wurde jedoch bisher nicht beschrieben (VITALE et al., 1994; MAULDIN, 2019). Soweit der Autorin bekannt ist, wurde bei der DSH-Pyodermie bislang von keinen vaskulären Veränderungen berichtet. Allerdings wurden Antikörper-Antigen-Komplexe häufig als ätiologische Ursache einer leukozytoklastischen Vaskulitis bei oberflächlicher Pyodermie diskutiert (A. Stannard, persönliches Gespräch mit SB). Mastzellen hingegen sind in der Lage eine Vaskulitis auszulösen, wie in zwei Mausmodellstudien gezeigt wurde. Die erste bestätigte die Entstehung von Purpura durch Fc γ -Rezeptor-vermittelte Bindung von Mastzellen (WATANABE et al., 1999). In der zweiten Studie korrelierte die Abnahme lokaler Mastzellen in norwegischen Ratten, welche die Mastzelldegranulation widerspiegelt, mit dem Schweregrad einer Vaskulitis des Caecums (VINEN et al., 2004). Fälle von Mastzelltumoren (Fall 14), die eine Vaskulitis verursachten, wurden nach Kenntnis der Autorin bisher nicht publiziert. Da aber Studien auf eine Beteiligung von Mastzellen an der Entstehung von kutaner Vaskulitis hindeuten, könnte dies auch für MCT zutreffen.

Die *zweite Gruppe* besteht aus neun Fällen, bei denen eine dermale Blutung bestätigt werden konnte, allerdings keine leukozytoklastische Vaskulitis vorliegt, da histopathologisch nicht alle Kriterien erfüllt wurden (Fälle 6, 8-12, 15-17). Dennoch waren vaskuläre Veränderungen wie ein intramurales Ödem und Endothelschwellung sowie in fünf der neun Fälle eine fibrinoide Degeneration der Gefäßwände präsent. Diese Veränderungen könnten ggf. ausreichen, um die

Gefäßpermeabilität zu erhöhen und den Austritt von Erythrozyten zu erleichtern.

Eine Limitation dieser Studie betraf die geringe Anzahl der Studienfälle. Aufgrund dieser Tatsache und der großen Vielfalt an Krankheiten war eine statistische Auswertung nicht aussagekräftig. Darüber hinaus machte das retrospektive Studien-Design, welches mehrere tierärztliche Einrichtungen und Tierärzte miteinbezog, eine standardisierte Bewertung von Erythemen und der Durchführung von Diaskopie unmöglich. Da es sich jedoch um einen einfachen Test handelt und alle teilnehmenden Tierärzte Teil des ECVD waren (Diplomate oder Resident), sollte eine hohe Einheitlichkeit in der dermatologischen Untersuchung zu erwarten sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Diese retrospektive Studie untersuchte das Vorhandensein von extravasierten Erythrozyten bei Hunden mit nicht-blanchierenden, erythematösen Dermatosen. Ein negatives Diaskopieergebnis ist hierbei in der Mehrheit der Fälle assoziiert mit Hämorrhagien und Vaskulopathien, da in 85% der Studienfälle dermale Einblutungen nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich waren in allen 20 Studienfällen Gefäßveränderungen präsent. Somit kann negative Diaskopie als klinischer Hinweis auf eine Blutung und mögliche Vaskulopathie angesehen werden, wenn auch nicht unbedingt von einer primären Vaskulitis ausgegangen werden kann. Hämorrhagien wurden histologisch bei allen Krankheiten bestätigt, die zuvor als nicht-blanchierend in der Literatur beschrieben worden waren, sowie bei multiplen Krankheiten, bei denen dies bisher nicht der Fall war. Diese Studie erweitert die Liste der Differentialdiagnosen, die bei einem negativen Diaskopie Befund in Betracht zu ziehen sind. Hinzuzufügen sind die Deutsche Schäferhund Pyodermie, der Mastzelltumor, das Hämangiosarkom, exfoliativer kutaner Lupus erythematodes und die Sebadenitis. Bei der Diaskopie handelt es sich um einen kostengünstigen, nicht-invasiven dermatologischen Test, der den Tierarzt bei der Aufarbeitung von erythematösen Dermatosen unterstützen kann.

VII. SUMMARY

This retrospective study investigated the presence of extravasated erythrocytes in dogs with non-blanching erythematous dermatoses. Negative diascopy is associated with haemorrhage and vasculopathy in a large majority of cases, since dermal haemorrhage could be detected in 85% of all study cases. Vascular changes were identified in all 20 cases and as such the author propose that negative diascopy should be considered a clinical clue for a possible vasculopathy, although not necessarily a primary vasculitis. Haemorrhage was identified histologically in all diseases previously reported as non-blanching, as well as in several diseases where it had not yet been reported. This study expands the list of differential diagnoses to be considered when diascopy is negative, which includes German shepherd dog pyoderma, Mast cell tumor, haemangiosarcoma, exfoliative cutaneous Lupus erythematodes and sebaceous adenitis. Diascopy is confirmed as an inexpensive, non-invasive, point-of-care test which can be used to aid the clinician in the workup of erythematous dermatoses.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2021) Cellular and Molecular Immunology, 10th edn. Elsevier Health Sciences, Philadelphia

Affolter VK, Moore PF. Histologie features of normal canine and feline skin. Clinics in Dermatology 1994; 12: 491-7.

Affolter VK, Moore PF, Sandmaier BM. Immunohistochemical characterization of canine acute graft-versus-host disease and erythema multiforme. 1998: 103-15.

Alton K, Fischer O, Utzmann S, Schilcher F. P-33. Poxvirus infection in two cats. Veterinary Dermatology 2004; 15: 51.

Banovic F, Olivry T, Artlet B, Murphy KM, Rothstein E, Beco L, Linek M, Zabel S, Peters-Kennedy S, Welle MM, Rissi D, Linder KE. Abstracts of the 30th Annual Congress of the ECVD-ESVD, 27–29 September 2018, Dubrovnik, Croatia - Hyperkeratotic ("old-dog") erythema multiforme: 18 cases. Veterinary Dermatology 2018; 29: 355-74.

Baumgartner W (2014) Klinische Propädeutik der Haus-und Heimtiere, 8th edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 81-158.

Baumgärtner W, Gruber AD (2020) Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin, 3rd edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 125/66-7.

Beale K, Bolon B. Canine cutaneous lymphosarcoma: epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. Advances in veterinary dermatology 1993; 2: 273-84.

Beck L, Brody MJ. The physiology of vasodilatation. Angiology 1961; 12: 202-22.

Benson L, Scott DW, Miller Jr WH. Presumed idiosyncratic adverse cutaneous drug reactions in 29 cats (1997-2012). *Japanese Journal of Veterinary Dermatology* 2015; 21: 143-8.

Berger D. Top 5 Causes of Nonblanching Skin Lesions. *Clinician's brief* 2019; 28-31, 67.

Berrocal A. FC-56. Nodular and non-nodular focal alopecia related to drug injections: a retrospective study of 32 dogs. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 38.

Bhang DH, Choi US, Kim MK, Choi E-H, Kang M-S, Hwang C-Y, Kim D-Y, Youn HY, Lee CW. Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. *Journal of veterinary science* 2006; 7: 97.

Bilbrey SA, Dulisch ML, Stallings B. Chemical burns caused by benzalkonium chloride in eight surgical cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1989; 25: 31-4.

Bishop JF. Burn wound assessment and surgical management. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2004; 16: 145-77.

Bloom PB (2010) Cutaneous vasculitis: what it is and how you treat it. the 25th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum. Portland

Bond R, Morris DO, Guillot J, Bensignor EJ, Robson D, Mason KV, Kano R, Hill PB. Biology, diagnosis and treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs and cats Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary Dermatology* 2020; 31: 27-e4.

Bourne MH, Piepkorn MW, Clayton F, Leonard LG. Analysis of microvascular changes in frostbite injury. *Journal of surgical research* 1986; 40: 26-35.

Breitschwerdt EB, Blann KR, Stebbins ME, Muñana KR, Davidson MG, Jackson HA, Willard MD. Clinicopathological abnormalities and treatment response in 24 dogs seroreactive to Bartonella vinsonii (berkhoffii) antigens. Journal of the American Animal Hospital Association 2004; 40: 92-101.

Burkert KL, Huhn K, Whitaker Menezes D, Murphy GF. Langerhans cell microgranulomas (pseudo-pautrier abscesses): morphologic diversity, diagnostic implications and pathogenetic mechanisms. Journal of cutaneous pathology 2002; 29: 511-6.

Candiago E, Marocolo D, Manganoni MA, Leali C, Facchetti F. Nonlymphoid intraepidermal mononuclear cell collections (pseudo-Pautrier abscesses): a morphologic and immunophenotypical characterization. The American Journal of Dermatopathology 2000; 22: 1-6.

Chamberlain KW. Atopic (allergic) dermatitis. Veterinary Clinics of North America 1974; 4: 29-39.

Chan CM, Frimberger AE, Moore AS. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003-2015). Veterinary Dermatology 2018; 29: 154-e59.

Chediak MM. New leukocyte anomaly of constitutional and familial character. Revue d'hematologie 1952; 7: 362-7.

Chuh AA, Wong WC, Wong SY, Lee A. Procedures in primary care dermatology. Australian Family Physician 2005; 34: 347-51.

Cochet-Faivre N, Ponce OM, Guaguère E, Muller A, Degorce-Rubiales F. Dermatose neutrophilique s' apparentant au syndrome de Sweet: description chez le chien à partir de deux cas. Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie 2012; 47: 119-27.

- Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis: an oxymoron or an epiphenomenon? *Archives of dermatology* 2002; 138: 400-3.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *International journal of dermatology* 2003; 42: 761-78.
- Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet journal of rare diseases* 2007; 2: 1-28.
- Cornegliani L, Fondevila D, Vercelli A, Mantero G, Fondati A. PCR technique detection of *Leishmania* spp. but not *Mycobacterium* spp. in canine cutaneous 'sterile' pyogranuloma/granuloma syndrome. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 233-8.
- Cox NH, Coulson IH. Diagnosis of Skin Disease. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edn: Wiley-Blackwell, Oxford 2010: 1-26.
- Coyne B, Bednarski R, Bilbrey S. Thermoelectric burns from improper grounding of electrocautery units: two case reports. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1993; 29: 7-9.
- Criep LH. Allergy in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1968; 63: 855-9.
- Crompton AW, Taylor CR, Jagger JA. Evolution of homeothermy in mammals. *Nature* 1978; 272: 333-6.
- Cuchacovich R. Immunopathogenesis of vasculitis. *Current rheumatology reports* 2002; 4: 9-17.
- Cugmas B, Olivry T. Evaluation of skin erythema severity by dermatoscopy in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2020; 32: 183-e46.

Davis MDP, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunology and Allergy Clinics* 2004; 24: 183-213.

Day MJ. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *Journal of comparative pathology* 1995; 112: 79-96.

De Lucia M, Cabré M, Denti D, Mezzalana G, Rondena M, Furlanello T. Presumptive herpesvirus-associated erythema multiforme in a cat. *Veterinary Dermatology* 2021; 32: 86-e16.

DeBoer DJ, Turrel JM, Moore PF. Mycosis fungoides in a dog: demonstration of T-cell specificity and response to radiotherapy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1990; 26: 566-72.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 239-49.

Declercq J, Vanstapel MJ. Chronic radiant heat dermatitis (erythema ab igne) in two dogs. *Veterinary Dermatology* 1998; 9: 269-75.

Declercq J. Urticarial vasculitis in a French bulldog. *Veterinary Dermatology* 2015; 26: 72-3.

DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Advances in Skin & Wound Care* 2005; 18: 323-32.

Diaz S, Gilbert S. Oral lesions in a case of sterile granuloma and pyogranulomas syndrome. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 179-83.

Dodds WJ. Familial canine thrombocytopathy. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica. Supplementum* 1967; 26: 241-8.

Dunlop CI, Daunt DA, Haskins SC. Thermal Burns in Four Dogs during Anesthesia. *Veterinary Surgery* 1989; 18: 242-6.

Eaglstein WE, Pariser DM. Office techniques for diagnosing skin disease. In: *Clinical Methods*, 3rd edn: Year Book Medical Publishers, Chicago 1978: 540-3.

Elston DM, Eggers JS, Schmidt WE, Storrow AB, Doe RH, McGlasson D, Fischer JR. Histological Findings After Brown Recluse Spider Envenomation. *The American Journal of Dermatopathology* 2000; 22: 242-6.

Enerson BE, Lin A, Lu B, Zhao H, Lawton MP, Floyd E. Acute drug-induced vascular injury in beagle dogs: pathology and correlating genomic expression. *Toxicologic pathology* 2006; 34: 27-32.

Favrot C, Olivry T, Dunston SM, Degorce-Rubiales F, Guy JS. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. *Veterinary pathology* 2000; 37: 647-9.

Favrot C (2015) Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. 3. *Congresso Latinoamericano de Dermatologia Veterinaria*. Buenos Aires, Argentina

Fisher GB, Greer KE, Cooper PH. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome). *International journal of dermatology* 1985; 24: 101-7.

Fitzgerald JR. The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of meticillin resistance. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 490-5.

Fontaine J, Bovens C, Bettenay S, Mueller RS. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Veterinary and Comparative Oncology* 2009; 7: 1-14.

Fontaine J, Heimann M, Day MJ. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 267-75.

Foster AP, Evans E, Kerlin RL, Vail DM. Cutaneous T-cell lymphoma with Sezary syndrome in a dog. *Veterinary clinical pathology* 1997; 26: 188-92.

Gains MJ, Morency A, Sauvé F, Blais M-C, Bongrand Y. Canine sterile neutrophilic dermatitis (resembling Sweet's syndrome) in a Dachshund. *The Canadian Veterinary Journal* 2010; 51: 1397.

Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical aspects of immunology*: Oxford University Press 1968: 575-96.

Giannouloupoulos GD, Farmaki R, Koutinas CK, Koutinas AF. Eosinophilic dermatitis with edema (Wells'- like syndrome) possibly triggered by cooked fish in a dog. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2017; 62

Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Medicine* 2015; 4: 1217-28.

Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schöpf E, Krutmann J. Analysis of the Cytokine Pattern Expressed In Situ in Inhalant Allergen Patch Test Reactions of Atopic Dermatitis Patients. *Journal of Investigative Dermatology* 1995; 105: 407-10.

Grice EA, Dawson TL. Host–microbe interactions: *Malassezia* and human skin. *Current Opinion in Microbiology* 2017; 40: 81-7.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 255-69.

Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK (2008) *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*, 2nd edn. Wiley-Blackwell, Iowa

Halmay D, Gaál T, Kocsis R. Influencing factors of ADP-induced, epinephrine-induced and ristomycin-induced platelet aggregation in dogs. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2008; 19: 14-22.

Hammes K, Vannini I, Nitzl D, Veiga I, Wiener D, Wenger-Riggenbach B. Canine sterile neutrophilic dermatosis (resembling Sweet's syndrome) with severe extracutaneous manifestations. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde* 2019; 161: 231-8.

High EJ, Linder KE, Mamo LB, Levy BJ, Herrmann I, Bizikova P. Rapid response of hyperkeratotic erythema multiforme to oclacitinib in two dogs. *Veterinary Dermatology* 2020; 31: 330-e86.

Hill P. Canine urticaria and angioedema. In: *Veterinary Allergy*, 1st edn: Wiley-Blackwell, Oxford 2013: 195-200.

Hill PB, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 187-98.

Hinn AC, Olivry T, Luther PB, Cannon AG, Yager JA. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the dog: clinical classification, drug exposure, and histopathologic correlations. *Veterinary Allergy and Clinical Immunology* 1998; 6: 13-20.

Hnilica KA, Patterson AP (2016) *Small Animal Dermatology - A Color Atlas and Therapeutic Guide*, 4th edn. Elsevier Health Sciences, St. Louis. 41-2.

Holm KS, Morris DO, Gomez SM, Peikes H, Byrne KP, Goldschmidt MH. Eosinophilic dermatitis with edema in nine dogs, compared with eosinophilic

cellulitis in humans. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999; 215: 649-53.

Holtermann H, Nelson RW, Couto CG (2011) *Innere Medizin der Kleintiere*. Elsevier Health Sciences Germany. 1296-303.

Horvath C, Neuber A, Litschauer B. Pemphigus foliaceus-like drug reaction in a 3-month-old crossbreed dog treated for juvenile cellulitis. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 353-9.

Houston DM, Clark EG, Matwichuk CL, Teachout DJ. A case of cutaneous sterile pyogranuloma/granuloma syndrome in a golden retriever. *The Canadian Veterinary Journal* 1993; 34: 121.

Hughey LC. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatologic therapy* 2011; 24: 196-206.

Innerå M. Cutaneous vasculitis in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2013; 43: 113-34.

Itoh T, Nibe K, Kojimoto A, Mikawa M, Mikawa K, Uchida K, Shii H. Erythema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. *Journal of veterinary medical science* 2006; 68: 869-71.

Jackson ML, Kruth SA. Immune-mediated Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in the Dog: A retrospective study of 55 cases diagnosed from 1979 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 1985; 26: 245-50.

Johnson CS, May ER, Myers RK, Hostetter JM. Extracutaneous neutrophilic inflammation in a dog with lesions resembling Sweet's Syndrome. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 200-5.

Johnson JM, Proppe DW. Cardiovascular Adjustments to Heat Stress. *Comprehensive Physiology* 2011; 11: 215-43.

Johnson RM, Richard R. Partial-Thickness Burns: Identification and Management. *Advances in Skin & Wound Care* 2003; 16: 178-87.

Joint Task Force on Practice Parameters. PART 1: Executive Summary of Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1999; 83: 665-6.

Jores L. Lokale Kreislaufstörungen. In: *Anatomische Grundlagen Wichtiger Krankheiten*, 1st edn: Springer, Berlin, Heidelberg 1926: 83-117.

Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (2019) *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th edn. McGraw-Hill, USA

Kawalilak LT, Fransson BA, Alessio TL. Management of a facial partial thickness chemical burn in a dog caused by bleach. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2017; 27: 224-31.

Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2009; 159: 327-36.

Kellogg Jr DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *Journal of applied physiology* 2006; 100: 1709-18.

Kennedy CTC, Burd DAR, Creamer D. Mechanical and Thermal Injury. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edn: Wiley-Blackwell, Oxford 2010: 1-94.

Kohn B, Weingart C, Giger U. Haemorrhage in seven cats with suspected anticoagulant rodenticide intoxication. *Journal of feline medicine and surgery* 2003; 5: 295-304.

Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *Journal of interferon & cytokine research* 1999; 19: 91-104.

Layne EA, DeBoer DJ. Serum *Malassezia*-specific IgE in dogs with recurrent *Malassezia* otitis externa without concurrent skin disease. *Veterinary immunology and immunopathology* 2016; 176: 1-4.

Lever WF, Elder DE (2022) *Lever's Dermatopathology: Histopathology of the skin*, 12th edn. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1088-173.

Li N, Bajoghli A, Kubba A, Bhawan J. Identification of mycobacterial DNA in cutaneous lesions of sarcoidosis. *Journal of cutaneous pathology* 1999; 26: 271-8.

Linder KE. Skin biopsy site selection in small animal dermatology with an introduction to histologic pattern-analysis of inflammatory skin lesions. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2001; 16: 207-13.

Lloyd DH. Diagnostic methods in dermatology. *British Veterinary Journal* 1985; 141: 463-71.

Malik R, Foster SF, Martin P, Canfield PJ, Mason KV, Bosward KL, Gough A, Rippon G. Acute febrile neutrophilic vasculitis of the skin of young Shar-Pei dogs. *Australian veterinary journal* 2002; 80: 200-6.

Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, Hood AF, Callen JP. Vascular inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome: a clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Archives of dermatology* 2002; 138: 345-9.

Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 111-20.

Matter L, Wilhelm JA, Roth F, Schopfer K. Abnormal humoral immune response to *Staphylococcus aureus* in patients with *Staphylococcus aureus* hyper IgE syndrome. *Clinical and experimental immunology* 1986; 66: 450-6.

Mauldin EA, Palmeiro BS, Goldschmidt MH, Morris DO. Comparison of clinical history and dermatologic findings in 29 dogs with severe eosinophilic dermatitis: a retrospective analysis. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 338-47.

Mauldin EA, Peters-Kennedy J. Integumentary System. In: Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1, 6th edn: Saunders, London 2016: 509-736.

Mauldin EA. Canine Acute Eosinophilic Dermatitis with Edema (Wells-Like Syndrome). *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2019; 49: 47-51.

McKay W, Morris R, Mushlin P. Sodium Bicarbonate Attenuates Pain on Skin Infiltration with Lidocaine, with or without Epinephrine. *Anesthesia & Analgesia* 1987; 66: 572-4.

Mellor PJ, Roulois AJA, Day MJ, Blacklaws BA, Knivett SJ, Herrtage ME. Neutrophilic dermatitis and immunemediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. *Journal of Small Animal Practice* 2005; 46: 237-42.

Meryman HT. Tissue Freezing and Local Cold Injury. *Physiological Reviews* 1957; 37: 233-51.

Meurer DG, Wolf S (2007) Allgemeine Pathologie: Kompendium für die Veterinärmedizin; mit 32 Tabellen, 2nd edn. Schattauer, Stuttgart. 96, 183-8.

Michiels C, Arnould T, Remacle J. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2000; 1497: 1-10.

Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis: diagnostic immunophenotypical findings. *Archives of dermatology* 1989; 125: 402-6.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL (2012) Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edn. Elsevier Health Sciences, St. Louis

Mischke R. Hemostasis: introduction, overview, laboratory techniques. In: Schalm's veterinary hematology, 7th edn: Wiley-Blackwell, Oxford 2022: 763-854.

Moore PF, Olivry T, Naydan D. Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. *The American journal of pathology* 1994; 144: 421.

Moore PF, Affolter VK, Graham PS, Hirt B. Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 569-76.

Morales CA, Schultz KT, DeBoer DJ. Antistaphylococcal antibodies in dogs with recurrent staphylococcal pyoderma. *Veterinary immunology and immunopathology* 1994; 42: 137-47.

Morris DO, Olivier NB, Rosser EJ. Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic dogs. *American journal of veterinary research* 1998; 59: 836-41.

Morris DO, DeBoer DJ. Evaluation of serum obtained from atopic dogs with dermatitis attributable to *Malassezia pachydermatis* for passive transfer of immediate hypersensitivity to that organism. *American journal of veterinary research* 2003; 64: 262-6.

Mosby (2021) *Mosby's Medical Dictionary*, 11th edn. Elsevier Health Sciences, St. Louis. 48.

Mueller RS (2003) *Dermatologie für den Kleintierpraktiker*. Beate-Egner-Vet-Verlag, Babenhausen. 2-20, 38-42.

Murphy MJ. Rodenticides. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2002; 32: 469-84.

Nagata M, Nanko H, Hashimoto K, Ogawa M, Sakashita E. Cryoglobulinaemia and cryofibrinogenaemia: a comparison of canine and human cases. *Veterinary Dermatology* 1998; 9: 277-81.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1981; 30: 239-45.

Neuber A (2017) *Diagnostic Techniques in Veterinary Dermatology* 1st edn. Wiley-Blackwell, Chicester. 105-10.

Nichols PR, Morris DO, Beale KM. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. *Veterinary Dermatology* 2001; 12: 255-64.

Niza MM, Félix N, Vilela CL, Peleteiro MC, Ferreira AJ. Cutaneous and ocular adverse reactions in a dog following meloxicam administration. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 45-9.

Nofal A, Abdelmaksoud A, Amer H, Nofal E, Yosef A, Gharib K, Albalat W, Eldesouky F, Ebrahim HM, Abdelshafy AS. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2017; 15: 1081-8.

Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Veterinary Quarterly* 1995; 17: 123-8.

Nuttall TJ, Halliwell REW. Serum antibodies to *Malassezia* yeasts in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2001; 12: 327-32.

Nuttall TJ, Burrow R, Fraser I, Kipar A. Thrombo-ischæmic pinnal necrosis associated with fenbendazole treatment in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 2005; 46: 243-6.

O'Sullivan SB, Schmitz TJ, Fulk G (2019) *Physical rehabilitation*, 7th edn. F.A. Davis Company, Philadelphia. 1050-81.

Ochoa PG, Arribas MTV, Mena JM, Pérez MG. Cutaneous adverse reaction to furosemide treatment: new clinical findings. *The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne* 2006; 47: 576-8.

Okada K, Saegusa S, Yamaoka A, Nagasawa A, Yamamura H, Sekiguchi M, Iwasaki T. P-55 Febrile neutrophilic dermatosis in a miniature schnauzer resembling Sweet's syndrome in humans. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 58.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélard P, *Dermatitis fITFoCA*. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 233-48.

Ordeix L, Ferrer L, Fondati A. Traction alopecia with vasculitis in an Old English sheepdog. *Journal of Small Animal Practice* 2001; 42: 304-5.

Panich R, Scott DW, Miller Jr WH. Canine cutaneous sterile pyogranuloma/granuloma syndrome: a retrospective analysis of 29 cases (1976 to 1988). *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991; 27: 519-28.

Paquet P, Piérard GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Drug safety* 2010; 33: 189-212.

Parker WM, Foster RA. Case Report Cutaneous vasculitis in five Jack Russell Terriers. *Veterinary Dermatology* 1996; 7: 109-15.

Pascuet E, Donnelly RF, Garceau D, Vaillancourt R. Buffered lidocaine hydrochloride solution with and without epinephrine: stability in polypropylene syringes. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2009; 62: 375-80.

Pavletic MM, Trout NJ. Bullet, bite, and burn wounds in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2006; 36: 873-93.

Pedersen K, Scott DW. Idiopathic pyogranulomatous inflammation and leukocytoclastic vasculitis of the nasal planum, nostrils and nasal mucosa in Scottish Terriers in Denmark. *Veterinary Dermatology* 1991; 2: 85-9.

Pedersen NC. A review of immunologic diseases of the dog. *Veterinary immunology and immunopathology* 1999; 69: 251-342.

Phua YS, Al-Ani SA, She R, de Chalain TM. Sweet's syndrome triggered by scalding: a case study and review of the literature. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 2009; 36: e49-52.

Prins M, Schellens CJMM, Van Leeuwen MW, Rothuizen J, Teske E. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *The Veterinary Journal* 2010; 185: 163-8.

Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, Röwert-Huber HJ, Cardoso J, Gonçalo M, Maurer M. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clinical and Translational Allergy* 2021; 11: e12031.

Pumarola M, Brevik L, Badiola J, Vargas A, Domingo M, Ferrer L. Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *Journal of comparative pathology* 1991; 105: 279-86.

Reedy LM, Clubb Jr FJ. Microwave burn in a toy poodle: a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991; 27: 497-500.

Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *American family physician* 2003; 68: 1781-90.

Risbon RE, De Lorimier LP, Skorupski K, Burgess KE, Bergman PJ, Carreras J, Hahn K, Leblanc A, Turek M, Impellizeri J. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 1389-97.

Robson DC, Burton GG. Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Veterinary Dermatology* 2003; 14: 1-9.

Rockey JH, Schwartzman RM. Skin sensitizing antibodies: a comparative study of canine and human PK and PCA antibodies and a canine myeloma protein. *The Journal of Immunology* 1967; 98: 1143-51.

Rowell LB. Reflex control of the cutaneous vasculature. *Journal of Investigative Dermatology* 1977; 69: 154-66.

Santoro D, Marsella R, Hernandez J. Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 101-6.

Santoro D, Spaterna A, Mechelli L, Ciaramella P. Cutaneous sterile pyogranuloma/granuloma syndrome in a dog. *Canadian Veterinary Journal* 2008a; 49: 1204-7.

Santoro D, Prisco M, Ciaramella P. Cutaneous sterile granulomas/pyogranulomas, leishmaniasis and mycobacterial infections. *Journal of Small Animal Practice* 2008b; 49: 552-61.

Saridomichelakis MN, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal* 2016; 207: 29-37.

Schoellhorn K, Gurtner C, Roosje PJ, Suter MM, Schoellhorn B, Rytz U, Timm K. Localized Subcutaneous Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis in a Dog. *Case Reports in Veterinary Medicine* 2012; 2012: 231751.

Schönung W, Wagner H, Simon E. Neurogenic vasodilatatory component in the thermoregulatory skin blood flow response of the dog. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 1972; 273: 230-41.

Scott DW. Examination of the integumentary system. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1981; 11: 499-510.

Scott DW, Miller WHJ. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988–96). *Veterinary Dermatology* 1999a; 10: 297-309.

Scott DW, Miller WHJ. Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the dog: literature review and report of 101 cases (1990-1996). *Canine Practice* 1999b; 24: 16-22.

Sharpe EK, Meekins JM, Bagladi-Swanson M, Rankin AJ. Exophthalmos due to sterile neutrophilic dermatosis in a dog. *Veterinary ophthalmology* 2018; 21: 530-4.

Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Medical Clinics* 1997; 81: 221-42.

Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Host Responses to *Malassezia* spp. in the Mammalian Skin. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 1614.

Steinhoff M, Groves RW, LeBoit PE, Luger TA. Inflammation. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edn: Wiley-Blackwell, Oxford 2010: 1-76.

Sumner DS, Simmonds RC, LaMunyon TK, Boller MA, Doolittle WH. Peripheral blood flow in experimental frostbite. *Annals of surgery* 1970; 171: 116.

Sunderkötter C, Seeliger S, Schönlau F, Roth J, Hallmann R, Luger TA, Sorg C, Kolde G. Different pathways leading to cutaneous leukocytoclastic vasculitis in mice. *Experimental Dermatology* 2001; 10: 391-404.

Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacological reviews* 2001; 53: 357-79.

Swaim SF, Lee AH, Hughes KS. Heating pads and thermal burns in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1989; 25: 156-62.

Tabanlıoğlu D, Boztepe G, Erkin G, Gököz Ö, Karaduman A. Sweet's syndrome and erythema nodosum: a companionship or a spectrum?—a case report with review of the literature. *International journal of dermatology* 2010; 49: 62-6.

Tepper LC, Spiegel IB, Davis GJ. Diagnosis of erythema multiforme associated with thymoma in a dog and treated with thymectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2011; 47: e19-e25.

Terauchi R, Sato H, Hasegawa T, Yamaguchi T, Aizawa C, Maehara N. Isolation of exfoliative toxin from *Staphylococcus intermedius* and its local toxicity in dogs. *Veterinary Microbiology* 2003; 94: 19-29.

Terrien J, Perret M, Aujard F. Behavioral thermoregulation in mammals: a review. *Front Biosci* 2011; 16: 1428-44.

Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, Van Wichen DF, Van Reijssen FC, Mudde GC, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: An immunocytochemical study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 97: 828-37.

Thomas JS. Von Willebrand's disease in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1996; 26: 1089-110.

Thomson EM, Pleschka K. Vasodilatory mechanisms in the tongue and nose of the dog under heat load. *Pflügers Archiv* 1980; 387: 161-6.

Thrall MA, Macy DW, Snyder SP, Hall RL. Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sézary syndrome in man. *Veterinary pathology* 1984; 21: 182-6.

Tizard IR (2016) *Veterinary Immunology*, 10th edn. Elsevier Health Sciences, St. Louis

Valchev I, Binev R, Yordanova V, Nikolov Y. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals—a review. *Turkish journal of veterinary and animal Sciences* 2008; 32: 237-43.

Vaughn L, Beckel N. Severe burn injury, burn shock, and smoke inhalation injury in small animals. Part 1: Burn classification and pathophysiology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2012; 22: 179-86.

Vinen CS, Turner DR, Oliveira DB. A central role for the mast cell in early phase vasculitis in the Brown Norway rat model of vasculitis: a histological study. *International journal of experimental pathology* 2004; 85: 165-74.

Vitale CB, Ihrke PJ, Gross TL. Putative Diethylcarbamazine-induced Urticaria with Eosinophilic Dermatitis in a Dog. *Veterinary Dermatology* 1994; 5: 197-203.

Vitale CB, Zenger E, Hill J (1999) Putative Rimadyl-induced neutrophilic dermatosis resembling Sweet's syndrome in 2 dogs. *Proceedings of the AAVD/ACVD Meeting of Veterinary Dermatology*. 22-7.

Vithayasai P, Rungruangtanakit K, Vithayasai V. First report case of cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia in Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1989; 72: 536-40.

Von Den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; 31: 535-56.

Walder EJ, Hargis AM. Chronic moderate heat dermatitis (erythema ab igne) in five dogs, three cats and one silvered langur. *Veterinary Dermatology* 2002; 13: 283-92.

Watanabe N, Akikusa B, Park SY, Ohno H, Fossati L, Vecchiotti G, Gessner JE, Schmidt RE, Verbeek JS, Ryffel B. Mast cells induce autoantibody-mediated vasculitis syndrome through tumor necrosis factor production upon triggering Fcγ receptors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1999; 94: 3855-63.

Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *British Journal of Dermatology* 1979; 100: 101-9.

Wigton DH, Kociba G, Hoover E. Infectious canine hepatitis: animal model for viral-induced disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1976; 47: 287-96.

Wiinberg B, Jensen AL, Johansson PI, Rozanski E, Tranholm M, Kristensen AT. Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 357-65.

Wilcock BP, Yager JA. Focal cutaneous vasculitis and alopecia at sites of rabies vaccination in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1986; 188: 1174-7.

Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1997; 90: 354-71.

Woldemeskel M, Liggett A, Ilha M, Saliki JT, Johnson LP. Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2011; 23: 576-80.

Yager JA, Wilcock BP. Skin biopsy: Revelations and limitations. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 1988; 29: 969-75.

Yager JA, Wilcock BP (1994) *Color Atlas and Text of Surgical Pathology of the Dog and Cat: Dermatopathology and skin tumors*, 1st edn. Wolfe Publishing, Spain. 13, 107-10/41.

Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 406-e64.

Zachary JF, McGavin MD (2021) *Pathologic Basis of Veterinary Disease: Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 7th edn. Elsevier Health Sciences, Philadelphia

IX. ANHANG**Formblatt 1: Clinical Examination Form**Patients details:

Owners name:	
Patients name:	
Age:	
Sex:	<input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/> neutered
Breed:	
Colour:	
Current Medication:	

Clinical examination:

Lesion type:		
Diascopy: (mark with an x)	positive (blanching)	negative (non-blanching/partially blanching)

Biopsy area:	
---------------------	--

Clinical diagnosis:	
Histological diagnosis:	

Formblatt 2: Histopathology Form

Case number: _____

Date: _____

Histopathological examination:

- Histopathological examination will be performed and graded per case
(not per biopsy location or biopsy punch)

- Only the worst area of each case will be graded

General score: none (0) / mild (1) / moderate (2) / severe (3)

Location: perivascular (I) / interstitial (II) / both (III)

Part 1 – vessel changes	Remarks	Score
Vessel wall necrosis		
Fibrinoid degeneration of vessel walls		
Infiltration of Neutrophils in the vessel wall		
Infiltration of Lymphocytes in the vessel wall		
Infiltration of Eosinophils in the vessel wall		
Leucocytes not identifiable in the vessel wall		
Intramural oedema		
Perivascular oedema		
Erythrocytic exocytosis (epidermal)		
Erythrocytic exocytosis (tissue)		
Erythrocytic exocytosis (vessel)		
Endothelial swelling		
Ischemic adnexal atrophy		
Thrombus formation		
Cell poor interface dermatitis		

Part 2 – in the event of dermatitis	Remarks	Score
Epidermal:		
Cell type		
Location		
Sub-epidermal:		

Cell type		
Location		
Halfway point between dermal-epidermal-junction and isthmus (superficial level):		
Cell type		
Location		
Isthmus-level (middle level):		
Cell type		
Location		
Deep interfollicular (bulb level):		
Cell type		
Location		
Subcutaneous:		
Cell type		
Location		

Part 3 – in the event of other changes	Remarks	Score
Epidermal:		
Sub-epidermal (interface):		
Halfway point between dermal-epidermal junction and isthmus:		
Isthmus-level:		
Deep interfollicular:		
Subcutaneous:		

Morphological result: _____

Histopathological diagnosis: _____

AniCura Tierärztliche Spezialisten Hamburg, Hamburg

X. DANKSAGUNG

Vor allem anderen möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern, meinem Bruder Michael, sowie meinem Ehemann Colin bedanken, die mich in jeder meiner Entscheidungen unterstützen und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen. Ebenso gilt mein größter Dank meinen Mentoren Dr. Kerstin und Brett E. Wildermuth, dank derer ich meinen Weg in die Dermatologie gefunden habe. Beide haben mir so vieles ermöglicht und werden für mich immer Vorbilder und Teil meiner „dermatologischen“ Familie sein. Ich bedanke mich von Herzen bei Dr. Sonya Bettenay, die mich auf das herzlichste in ihre histopathologische Runde aufgenommen und unermüdlich jeden histologischen Fall mit mir durchgearbeitet hat. Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. Nadine M. Meertens für ihre tatkräftige Unterstützung und sorgfältige Auswertung der Studienproben.

Des Weiteren gilt mein Dank den Tierärzten, welche Studienfälle beigesteuert haben: Dr. Maren Dölle und Dr. Anja Röthig, sowie Dr. Christoph Klinger, Dr. Wayne Rosenkrantz, Dr. Claudia Nett und Nina Poláková.

Ich bedanke mich ebenfalls bei meinen Kommilitoninnen Angelika Michele und Jenny Schunck, die mich treu auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben und mir auch weiterhin in jeder Lebenslage beistehen.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch ganz besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ralf S. Mueller bedanken, für die besondere Chance auf eine externe Doktorarbeit, seine Unterstützung über die Dissertation hinaus und für die ersten dermatologischen Eindrücke, die mein Interesse für dieses Fachgebiet erst geweckt haben.