

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergie am Biederstein

***In situ* Expression von Interleukin-17 in der Haut**

Mattias Fischer-Stabauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr.med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. R. Hein
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 28.08.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.05.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der veröffentlichten Daten aus der Arbeit	4
Liste verwendeter Abkürzungen	5
1 Einleitung	7
1.1 Zelluläre Quellen von IL-17	8
1.2 Molekulare Struktur von IL-17	10
1.3 Zielzellen, Rezeptoren und intrazelluläre Signalwege von IL-17	10
1.4 Induktion von IL-17 in der Haut	11
1.5 Funktionen von IL-17 in der Haut	8
2 Ziele der Arbeit	16
3 Materialien und Methoden	17
3.1 Patienten und Probanden.....	17
3.2 Chemikalien, Verbrauchsmaterial und Geräte	20
3.3 Methoden	21
4 Ergebnisse	23
4.1 Zelluläre Quelle von IL-17	23
4.2 Charakterisierung des Immuninfiltrates	23
4.3 Anteil an IL-17+ Lymphozyten und Granulozyten.....	26
4.4 IL-17 in infektiösen Hauterkrankungen	28
4.5 IL-17 in entzündlichen Hauterkrankungen	29
4.6 IL-17 in neutrophilen Dermatosen	30

4.7 IL-17 in granuomatösen Hauterkrankungen	32
4.8 Expression von IL-17 in bullösen Autoimmunerkrankungen.....	33
4.9 IL-17 in Kollagenosen.....	34
4.10 Expression von IL-17 in und um Hauttumoren	35
5 Diskussion	38
5.1 Krankheitsspezifische Bedeutung von IL-17.....	38
5.1.1 Zelluläre Quelle von IL-17.....	38
5.1.2 Aspekte der innaten Immunantwort durch IL-17	39
5.1.3 Verstärkte zytotoxische Immunantwort durch IL-17	42
5.2 Klinische Konsequenzen	43
6 Zusammenfassung.....	47
7 Literaturverzeichnis.....	48
8 Lebenslauf.....	55
9 Dank.....	56
10 Anhang	57

Verzeichnis der veröffentlichten Daten aus der Arbeit

Teile dieser Doktorarbeit wurden veröffentlicht in:

Fischer-Stabauer M, Boehner A, Eyerich S, Carbone T, Traidl-Hoffmann C, Schmidt-Weber CB, Cavani A, Ring J, Hein R, Eyerich K. Differential in situ expression of IL-17 in skin diseases.

Eur J Dermatol. 2012: im Druck.

Liste der verwendeten Abkürzungen

%	Prozent
Abb.	Abbildung
AE	Atopisches Ekzem
AK	Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zelle(n)
APE	aqueous pollen extract
APT	Atopie Patch Test
Aqua dest.	Destilliertes Wasser
Bet.	Betula alba
BFA	Brefeldin A
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	Cirka
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat
CCR	Chemokin-Rezeptor
CD	Cluster of differentiation
CLA	Cutaneous lymphocyte associated antigen
cpm	Counts per minute
DC	Dendritische Zelle(n)
DNA	Desoxy-Ribonuklein-Säure
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
evtl.	eventuell
FACS	Fluorescence activated cell sorter
FcεRI	hochaffiner IgE-Rezeptor
Foxp3	Forkhead box p3
g	Gravitation
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage colony stimulating factor
gr	griechisch
h	Stunde(n)
HHV	Humanes-Herpes-Virus
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
IDEC	Inflammatorische dendritische epidermale Zelle
IFN-γ	Interferon-γ
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
LC	Langerhans-Zelle
LMP-1	Latent membrane protein 1

MACS	Magnetic antibody column separation
MHC	Major histocompatibility complex
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mM	Millimolar
MTP	Mikrotiterplatte
mRNA	messenger Ribo-Nucleic-Acid
nm	Nanometer
NF-κB	Nuclear factor κB
NGF	Nerve growth factor
PBMC	Periphere blood mononuclear cell
pDC	Plasmazytoide dendritische Zelle
PHA	Phythämagglutinin (= Lectin)
PI	Proliferationsindex
PPT	Pollen Patch Test
Phl.	Phleum pratense L.
PP	Poly-Propylen
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
R	Rezeptor
rpm	Rounds per minute
REM	Raster-Elektronen-Mikroskop
RORC	
sec	Sekunde(n)
Stat	signal transducer and activator of transcription
Tc1	Zytotoxische T-Zelle vom Typ 1
Tc2	Zytotoxische T-Zelle vom Typ 2
TCR	T-Zell-Rezeptor
Th1	T-Helferzelle vom Typ 1
Th2	T-Helferzelle vom Typ 2
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
T-reg	T regulatorische Zelle
TRAIL	TNF related apoptosis inducing ligand
TSLP	Thymus-Stroma Lymphopoeitin
U	Unit(s)
UV	Ultra-violett
vgl	vergleiche
vgl u	vergleiche unten

1 Einleitung

Unser Organismus setzt sich an seinen Grenzflächen wie der Haut und der Schleimhäute permanent mit Reizen aus der Umwelt auseinander. Die Unterscheidung zwischen entzündlichen Abwehrreaktionen auf zum Beispiel Mikroorganismen und gewebeschonender Toleranz dieser Reize erfordert ein fein abgestimmtes Kommunikationsnetz unterschiedlicher Immunzellen.

Dieses Netzwerk aus Epithelzellen, Antigen-präsentierenden Zellen, phagozytierenden innatem Immunzellen und Zellen des adaptiven Immunsystems wie der T Zellen kommuniziert über sezernierte Botenstoffe.

In den letzten Jahren nahm das Wissen über derartige Botenstoffe explosionsartig zu. Heute weiss man, dass insbesondere eine Gruppe sogenannter Zytokine wichtige Signale von T Zellen an Epithelzellen vermittelt. Diese Zytokine werden „Gewebeinstruierende Zytokine“ genannt. Ihre wichtigsten Vertreter sind Interleukin (IL)-22 sowie insbesondere IL-17.

Zahlreiche Forschungsarbeiten aus den letzten 10 Jahren stellen IL-17 als zentrales Zytokin in der Koordination von Immunreaktionen der Haut heraus. So konnte gezeigt werden, dass IL-17 in Epithelzellen sogenannte antimikrobielle Peptide induziert, die besonders für die Immunabwehr von Pilzen und Bakterien eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus scheint IL-17 auch beim induzierten Zelltod, der Apoptose, von Epithelzellen wichtig zu sein.

Während über den molekularen Aufbau, die Signaltransduktion und die biologischen Effekte von IL-17 sehr viel bekannt ist, weiss man über die tatsächliche Expression von IL-17 in der Haut sehr wenig. Diese Arbeit untersucht deshalb unter Verwendung der Methode Immunhistochemie genau die *in situ* Expression von IL-17 in den 30 häufigsten histologisch diagnostizierbaren infektiösen, entzündlichen, autoimmunen und tumorösen Hautkrankheiten.

Im Folgenden soll zunächst kurz zusammengefasst werden, welche Immunzellen IL-17 sezernieren, welche Effekte IL-17 in der Haut hat und über welche Signalwege diese vermittelt werden.

1.1 Zelluläre Quellen von IL-17

Viele unterschiedliche Leukozyten-Populationen sezernieren IL-17 (vgl. Abbildung 1). Wesentliche Voraussetzung dafür ist die funktionelle Expression des Transkriptionsfaktor RORC, das menschliche Analogon zum murinen Transkriptionsfaktor ROR γ t⁵³. Allerdings ist die Expression von RORC nicht auf IL-17 sezernierende Zellen begrenzt, sondern findet sich zum Beispiel auch in natürlichen regulatorischen T-Zellen (Tregs)¹².

Sowohl Leukozyten des adaptiven als auch des angeborenen Immunsystems produzieren und sezernieren IL-17. Die am Besten charakterisierten IL-17 produzierenden Zellen sind Th17-Zellen. Th17 Zellen sind CD4+ T Helferzellen, für die unterschiedliche Phänotypen beschrieben sind. So scheinen terminal differenzierte Th17 Zellen kein IL-22, weiterhin aber IL-17A und IL-17F zu produzieren¹⁰. Darüber hinaus zeichnen sich T Helferzellen durch eine große Plastizität aus. So konnten aus dem Magen-Darm-System⁶ und der Haut² CD4+-T-Zellen isoliert werden, die Interferon- γ (IFN- γ) und T-bet ebenso wie IL-17 und RORC ko-exprimieren. Besonders im atopischen Ekzem und Asthma bronchiale wurden außerdem CD4+ T Zellen identifiziert, die gleichzeitig IL-17 und das Th2 Zytokin IL-4 sezernieren²⁶. In den Tonsillen konnte IL-17-Expression in FOXP3+-Tregs in CD4+ und CD8+ Zellen nachgewiesen werden⁷³. Die Heterogenität von IL-17+ CD4+ T Zellen ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Eine zweite Gruppe von adaptiven Immunzellen, die IL-17 produzieren, sind CD8+ T Zellen⁷². Ähnlich wie bei T Helferzellen produziert eine CD8+ T Zellpopulation IL-17, aber es ist unklar, ob diese eine funktionelle Untergruppe (Tc17 Zellen) von CD8+ Zellen repräsentieren.

Zu den Zellen des innaten Immunsystems, die IL-17 produzieren, gehören NKT Zellen und die beiden wahrscheinlich verwandten CD117+CD127+ Leukozyten-Populationen „lymphoid tissue inducer“ (LTi) Zellen und mukosale Nkp46+ Zellen^{19, 65}.

Während T Zellen und NK Zellen eine gut charakterisierte Quelle von IL-17 darstellen, weiß man wenig darüber, ob menschliche $\gamma\delta$ T Zellen und Granulozyten dieses Zytokin produzieren³¹. In Mäusen konnte eine essentielle Rolle für IL-17-produzierende $\gamma\delta$ T Zellen in der Frühphase der Immunantwort in diversen

Krankheitsmodellen wie beispielsweise der Kollagen-induzierten Arthritis oder Infektionen mit Mykobakterien, Listerien oder Aspergillus dargestellt werden⁶⁰.

Zusammenfassend sind zahlreiche Leukozyten-Populationen beschrieben, die IL-17 sezernieren. Die IL-17 Immunantwort scheint außerdem mehr durch das lokale Mikromilieu als durch Zellmorphologie oder Entwicklungsgeschichte der einzelnen Populationen gesteuert. Somit ist es sinnvoll, IL-17 produzierende Leukozyten als „Gewebe-instruierende Leukozyten“ zu definieren. Dieser Terminus ist treffend, da die Rezeptorverteilung und somit Zielzellen von IL-17 fast ausschließlich Gewebezellen sind.

IL-17+ Zellen des adaptiven Immunsystems



IL-17+ Zellen des innate Immunsystems



Abbildung 1. Bekannte zelluläre Quellen von IL-17.

1.2 Molekulare Struktur von IL-17

IL-17 (speziell IL-17A) wurde 1993 erstmals unter dem Namen CTLA8 beschrieben⁷⁰. Es gehört zu einer Familie, die aus sechs bisher identifizierten Proteinen besteht (IL-17 A-F)¹⁴. Unter diesen zeigen IL-17A und IL-17F die stärkste Homologie. IL-17 Gene sind auf Chromosom 6 des menschlichen Genoms lokalisiert. Nur IL-17A und IL-17F werden von Th 17 Zellen und aktivierten Leukozyten produziert.

IL-17A ist ein Glykoprotein, das aus 155 Aminosäuren besteht. Zumindest in Mäusen bilden IL-17A und IL-17F funktionelle Homodimere wie auch IL-17A/IL-17F Heterodimere von etwa 35 kDa⁴⁹. IL-17A und IL-17F sind also unterschiedliche Glykoproteine mit ähnlichem Molekulargewicht, welche beide funktionel aktive Dimere bilden, bevor sie an ihre Rezeptoren binden.

1.3 Zielzellen, Rezeptoren und intrazelluläre Signalwege von IL-17

IL-17 bindet an zwei unterschiedliche Rezeptoren, die IL-17RA und IL-17RC genannt werden. IL-17RA wird von vielen Zellen wie Epitelzellen, Fibroblasten, Makrophagen, dendritischen Zellen, vaskulären Endothelzellen T Zellen exprimiert, während IL-17RC ausschließlich von Gewebezellen der Haut, der Prostata, vom Knorpel, der Niere, der Leber, von Herz und Muskel exprimiert wird^{39, 55, 74}. IL-17RA und IL-17RC scheinen beide gleichwertig wichtig für eine effektive Signaltransduktion durch IL-17 zu sein, wie am Beispiel von Synoviozyten gezeigt werden konnte, wo eine Bindung an beide Rezeptoren notwendig ist, um hohe Mengen von IL-6, CXCL8 und CCL20 zu sezernieren⁷⁷.

Die Bindung von IL-17 an seine Rezeptoren resultiert in der Aktivierung des Transkriptionsfaktors „nuclear Factor“ (NF) κ B⁷. Diese Aktivierung benötigt das Adapterprotein Act1 und das Gerüstprotein Traf6^{64, 71}. Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass IL-17 auch „Mitogen-aktivierte Protein“ (MAP) Kinasen aktiviert, im Speziellen die Signalmoleküle ERK und p38⁴⁰ (vgl. Abbildung 2).

Zusätzlich zur direkten Induktion von bestimmten Genen ist ein zweiter funktioneller Mechanismus von IL-17 bekannt. So wirkt IL-17 stabilisierend auf die durch TNF- α induzierte CXCL-1 mRNA. Dieser sekundäre Effekt basiert auf Act1, aber nicht auf Traf6^{20, 36}.

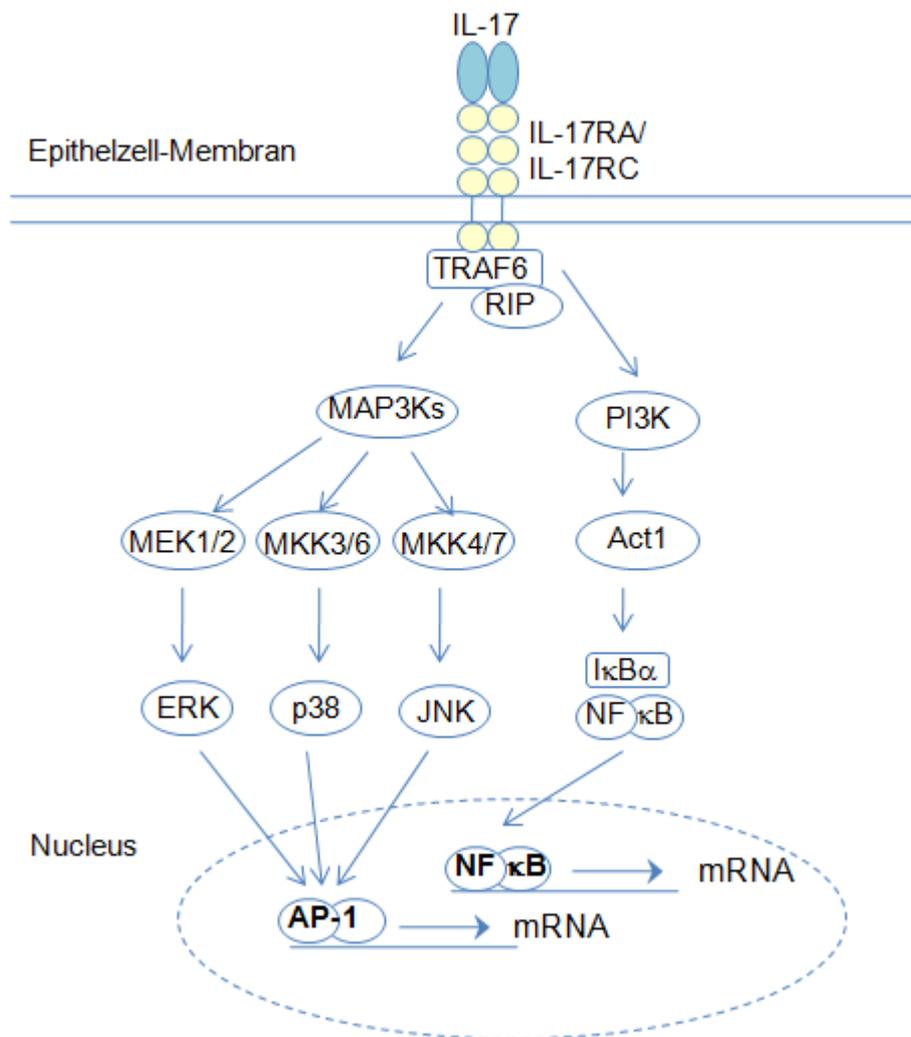


Abbildung 2. Intrazelluläre Signalkaskaden, die nach Bindung von IL-17 an seine Rezeptoren aktiviert werden.

1.4 Induktion von IL-17 in der Haut: große Bedeutung des lokalen Mikromilieus

Der Verlauf einer Th17 (IL-17)-Immunantwort hängt erheblich von externen wie auch internen Stimuli ab, welche von der lokalen Mikroumgebung erzeugt werden. Externe Stimuli sind zum Beispiel infektiöse Trigger, sogenannte „pathogen associated molecular patterns“ (PAMPs). Unter diesen PAMPs versteht man Moleküle, die von extrazellulären Erregern wie z.B. Bakterien oder Pilzen abstammen oder von diesen erzeugt werden. Einige dieser PAMPs scheinen die Differenzierung von naiven T

Zellen in Th17 Zellen zu induzieren^{38, 42}. Nicht Pathogen-assoziierte Trigger-Faktoren des Immunsystems werden „danger associated molecular patterns“ (DAMPs) genannt. Auch einige DAMPs wie etwa Bleomycin oder Harnsäure begünstigen die Th17 Zelldifferenzierung durch Aktivierung des Inflammasoms und daraus resultierende Sekretion von IL-1 β ^{11, 32}.

Neben diesen Umweltfaktoren spielen auch intrinsische Mechanismen eine wichtige Rolle für die Differenzierung von naiven T Zellen in Effektor T Zellen. IL-2 und „Transforming-Growth-Factor“ (TGF)- β zum Beispiel induzieren die Differenzierung von Tregs, wohingegen naive T Zellen durch die Kombination aus TGF- β , IL-6 und IL-21 in Th17 Zellen differenzieren^{12, 44, 76}. Ein genau abgestimmtes Orchester aus lokalen Signalmolekülen entscheidet somit darüber, ob eine Immunantwort eher tolerogen oder inflammatorisch ausfällt.

Die Sekretion von IL-17 benötigt im Vergleich zu anderen T Zellzytokinen eine starke Stimulation der T Zellrezeptoren. So konnte gezeigt werden, dass kognate Antigenstimulation über den T Zellrezeptor nicht ausreicht, um eine substantielle Ausschüttung von IL-17 im *in vitro* Modell des atopischen Ekzems hervorzurufen. Aus Ekzemreaktionen isolierte T Zellklone, die für das Hauptallergen der Hausstaubmilbe Der p 1 spezifisch waren, reagierten auf den Stimulus Der p 1 hin mit Proliferation und Sekretion von IFN- γ , IL-4 und/ oder IL-22, aber nicht mit IL-17-Sekretion. Erst die wesentlich stärkere Stimulation mit bakteriellen Superantigenen wie SEB führte zu starker Induktion von IL-17 in diesen T Zellen²⁶.

1.5 Funktionen von IL-17 in der Haut

Die Effekte von IL-17 sind entsprechend ihrer Rezeptorverteilung besonders in Epithelzellen organspezifisch. Dazu passend sind IL-17+ Leukozyten stark angereichert im peripheren Gewebe im Vergleich zur Zirkulation und ihre Funktion ist im Kontext des Zielorganes zu sehen.

Die wichtigste und best charakterisierte Funktion von IL-17 ist die Induktion einer epithelialen Immunantwort gegen extrazelluläre Mikroorganismen. Dies konnte vor einigen Jahren am Beispiel seltener Erkrankungen demonstriert werden. So wurde bei Patienten mit autosomal-dominantem Hyper-IgE-Syndrom⁵⁴ sowie bei Patienten mit chronisch mukokutaner Candidose (CMC)^{23, 24} eine reduzierte oder fehlende

Produktion von IL-17 und IL-22 nachgewiesen. Für beide Krankheitsbilder sind chronische Infektionen der Haut und der Schleimhäute mit Bakterien und / oder Hefepilzen wie etwa *Candida albicans* typisch.

Inzwischen konnte gezeigt werden, dass IL-17 auch entscheidend für die Immunabwehr gegen *Leishmania donovani*⁶² ist. In Mäusen konnten auch schützende Effekte nach Infektionen mit Salmonellen⁶⁶ gezeigt werden. IL-17 ist somit ein wichtiges Zytokin für die Abwehr von Mikroorganismen an Grenzflächen unseres Organismus. Die IL-17 Effekte werden dabei vor allem durch die Induktion von antimikrobiellen Peptiden wie zum Beispiel β -Defensinen und S100 Proteinen in Epithelzellen der Haut, aber auch der Lunge und des gastrointestinalen Systems vermittelt^{27, 50} (vgl. Abbildung 3).

Über die Immunantwort gegen extrazelluläre Erreger hinaus scheint IL-17 auch eine Bedeutung für Infektionen mit intrazellulären Mikroorganismen zuzukommen. So gibt es Hinweise im murinen System, dass IL-17 für die Abwehr intrazellulärer Infektionen mit *Chlamydia muridarum*⁸ und *Francisella tularensis*⁵¹ notwendig ist. Welche Rolle IL-17 bei diesen Infektionen genau spielt, ist aber unklar. Vermutet werden hier eher unspezifische proinflammatorische Effekte. IL-17 verstärkt die IFN- γ induzierte Expression des interzellulären Adhäsionsmoleküls ICAM-1 und führt so zur Intensivierung des Zellkontaktes von T Zellen und Keratinozyten, was eine verstärkte zytotoxische Immunreaktion mit darauf folgender vermehrter Keratinozytenapoptose bedeutet⁶¹. Darüber hinaus produzieren Epithelzellen nach Stimulation mit IL-17 verschiedene proinflammatorische Mediatoren, insbesondere Chemokine wie CXCL8 (IL-8) und weniger stark CXCL1/3/5/6, die neutrophile Granulozyten in die Haut locken. Auch das Akute-Phase-Protein IL-6 und einige Wachstumsfaktoren wie der Granulozyten-Makrophagen- koloniestimulierende Faktor (GM-CSF) und der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor VEGF werden nach IL-17 Stimulation von Epithelzellen produziert^{4, 45, 59} (vgl. Abbildung 3).

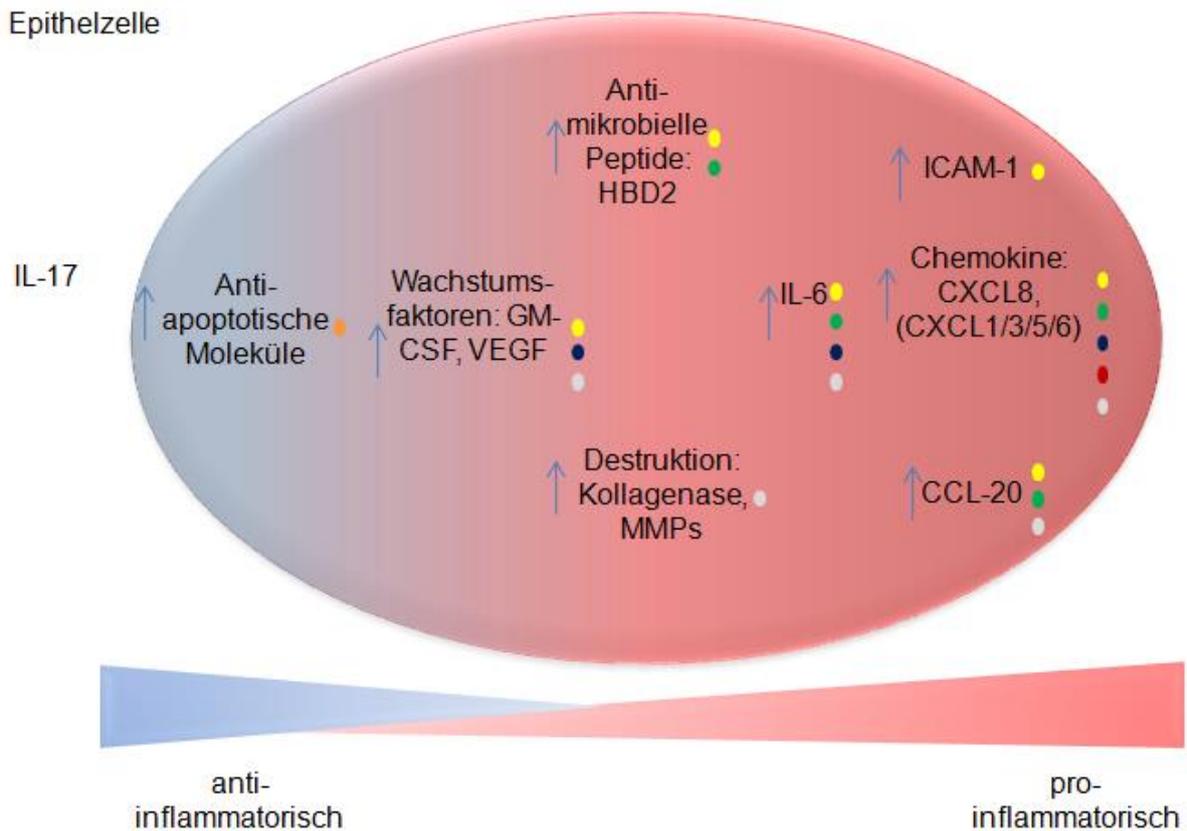
Der zweite wichtige Aspekt zur Funktion von IL-17 betrifft Autoimmunerkrankungen. Pilotstudien im Maussystem vor einigen Jahren zeigten klar, dass Th17 Zellen eine wichtige Funktion bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen einnehmen. Die am besten charakterisierte Erkrankung ist dabei die experimentelle Autoimmunenzephalitis (EAE), bei der demonstriert wurde, dass CCR6+Th17 Zellen in der Entstehungsphase der Erkrankung essentiell sind⁶⁸. Dazu passt die klinische Beobachtung, dass eine Umwandlung von Th17 in Treg Zellen durch IL-27 die

klinischen Symptome der EAE verstärkt⁷⁵. Der wichtigste Wachstumsfaktor für Th17 Zellen ist IL-23. Knockout-Mäuse für IL-23 sind interessanterweise komplett resistent gegen die Entwicklung von EAE^{16, 18}. Auch bei der humanen Form der Erkrankung, der multiplen Sklerose, findet sich ein erhöhter IL-23 Spiegel, was derzeit Gegenstand intensiver Forschung zur therapeutischen Nutzbarkeit ist⁴⁸. Neben EAE konnte auch in den Autoimmunerkrankungen rheumatoide Arthritis (RA)⁵⁷ und experimentelle Autoimmunmyokarditis (EAM)⁶⁷ eine entscheidende Rolle für Th17 Zellen eindrücklich gezeigt werden.

Allerdings ist bislang unklar, über welche Botenstoffe diese wichtigen Effekte in Autoimmunerkrankungen vermittelt werden. IL-17 spielt zwar sicher eine Rolle, ist aber nur für einen kleinen Teil der klinischen Symptomatik verantwortlich. Weitere von Th17 Zellen sezernierte Faktoren scheinen also die Th17-vermittelte Autoimmunität anzutreiben. Was IL-17 angeht, so konnte gezeigt werden, dass die EAE durch IL-17 negativ beeinflusst wird; im Umkehrschluss aber scheint es, als beeinflusste die Neutralisierung von IL-17 in Mäusen den Krankheitsverlauf nur minimal³⁵. Auch bei experimentellen Arthritis-Modellen hat die Neutralisierung von IL-17 einen signifikanten, aber nur schwach positiven Effekt⁵². Hohe Spiegel von IL-17 werden auch bei rheumatoider Arthritis gemessen. Hier wirkt IL-17 proinflammatorisch durch Aktivierung von Synoviozyten mit konsekutiver Sekretion von TNF- α , IL-6, IL-8, CCL2 und gewebezerstörenden Molekülen wie Matrixmetalloproteinase-1 und Kollagenase^{13, 15} (vgl. Abbildung 3). IL-17 fördert auch die Osteoklastogenese via Induktion von RANKL⁵². Ähnlich wie bei EAE und experimenteller Arthritis ist IL-17 auch an der Pathogenese einer experimentellen Autoimmunkrankheit des Auges, der Autoimmun-Uveitis, beteiligt⁵. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind hier die Induktion einiger proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- α und Chemokine wie CCL2 und CCL7 in Bindegewebszellen, den retinalen Astrozyten und zu einem geringeren Grad in Epithelzellen, den retinalen Pigmentepithelzellen⁴¹. Auch in einem weiteren Modell einer Autoimmunkrankheit, der experimentellen Autoimmunmyokarditis, zeigt sich, dass IL-17 Defizienz Mäuse teilweise schützt⁶⁷. Auch bei dieser Autoimmunkrankheit spielt IL-17 also eine Rolle, erklärt aber nur einen Teil des klinischen Phänotyps.

Zusammenfassend ist IL-17 zum Teil an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen verschiedener Organsysteme beteiligt. Über die Rolle von IL-17 bei kutanen Autoimmunerkrankungen ist bislang nichts bekannt. Die zweite

wichtige Funktion von IL-17 in Barriereorganen besteht darin, vor extrazellulären Erregern zu schützen. Dies wird durch Induktion einer epithelialen Autoimmunantwort mit Sekretion antimikrobieller Peptide und durch Rekrutierung von Immunzellen in die Haut vermittelt.



- Haut
- Lunge
- Gastrointestinales System
- Gelenke
- Hepatozyten
- Hämatopoietische Zellen

Abbildung 3. Faktoren, die nach Bindung von IL-17 induziert werden in Epithelzellen der Haut (gelb), Lunge (blau), des Gastrointestinalesystems (grün), der Gelenke (grau), in Hepatozyten (rot) und hämatopoietischen Zellen (orange).

2 Ziele der Arbeit

Interleukin-17 ist ein von Leukozyten ausgeschütteter Botenstoff, dem zentrale Bedeutung für die innate Immunabwehr und Homöostase an Grenzflächen-Organen wie der Haut zukommt. Abgesehen von wenigen spezifischen Krankheitsbildern in der Haut wie etwa der Psoriasis ist bislang allerdings wenig über die tatsächliche Expression von IL-17 in verschiedenen Hautkrankheiten bekannt.

Diese Arbeit untersucht vergleichend die häufigsten kutanen Pathologien hinsichtlich ihrer *in situ* Expression von IL-17. Im Einzelnen sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Welche Zellen sezernieren IL-17 in der Haut?
 - a) Genaue histomorphologische Analyse der einwandernden Immunzellen, die positiv auf IL-17 färben.
 - b) Gegenvergleich mit klassischen Hämatoxylin-Eosin Färbungen zur Verifizierung der erhaltenen Ergebnisse.

2. Ist die Frequenz von IL-17+ Immunzellen in der Haut krankheitsspezifisch?
 - a) Vergleichende Analyse IL-17+ Immunzellen in größeren Patientenkollektiven mit typischen Erkrankungen (n = 6-15/ Erkrankung) zur Abschätzung der Varianz innerhalb eines Krankheitsbildes.
 - b) Vergleich der Quantität und Qualität des Immuninfiltrates zwischen den 30 häufigsten histologisch diagnostizierbaren Hautkrankheiten.

3. Können die gewonnenen Erkenntnisse klinisch genutzt werden?
 - a) Erstellen eines Pathogenese-Modells der untersuchten Erkrankungen unter Integration publizierter Daten zur Funktion von IL-17.
 - b) Zusammenfassende Prädiktion über den Stellenwert der verfügbaren therapeutischen Prinzipien (anti-IL-12p40, anti-IL-17) in den einzelnen untersuchten Hautkrankheiten.

3 Materialien und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Für diese Studie wurden insgesamt 289 Hautbiopsien von Patienten mit den 30 häufigsten histologisch diagnostizierbaren gefärbt. Die Hautbiopsien wurden vom Routine-Histologie-Labor der dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein zur Verfügung gestellt und stammten von Patienten, denen im Zeitraum 2009-2010 Probiopsien entnommen wurden.

Die jeweilige Diagnose erfolgte durch die zuständigen Histologen der Klinik und orientierte sich an den folgenden Merkmalen (in alphabetischer Reihenfolge):

Basalzellkarzinom

Von Epidermis oder Haarfollikel ausgehende, basaloide Zellnester mit Pallisadenstellung im Randbereich.

Bullöses Pemphigoid

Lymphozyten, eosinophile und neutrophile Granulozyten am subepidermalen Blasenboden.

Ekzem

Spongiose, lymphozytäre Infiltrate mit Epidermotropismus (Exozytose); chronische Variante: Hyperplasie der Epidermis, Orthohyperkeratose mit Serumkrusten.

Granuloma anulare

Mukopolysaccharide, von pallisadenförmig angeordneten Histiozyten umgeben.

Lichen ruber planus

Hyperparakeratose, Hypergranulose, bandförmiges (lichenoides) mononukleäres Infiltrat, Apoptose der Basalzellen (Interface-Dermatitis)

Lichen sclerosus et atrophicus

„Ödzone“ (vermehrte Kollagenfasern, wenig Zellkerne) in der oberen Dermis.

Lupus erythematoses

Atrophe Epidermis, vakuolige Degeneration der Basalzellen (Interface-Dermatitis), dichtes Infiltrat, Muzin. Ablagerung von Ig und C3.

Lymphom

Epidermotropismus, T Zellen mit deutlichen Malignitätszeichen (Kernatypie, Größenschwankungen, zahlreiche Mitosen).

Malignes Melanom

Atypische Melanozyten in allen Lagen der Epidermis (Epidermotropismus) und im Korium ohne Reifung zur Tiefe hin, äußere und innere Asymmetrie mit Mitosen. Immunhistochemisch S100, MelanA/MART1, HMB45 positiv.

Morbus Bowen

Hyperparakeratose, Akanthose, scharfe Abgrenzung zu gesund, häufig Atypien, evtl. intraepidermale Neutrophilie (Erythroplasie Queyrat), bandförmiges Immuninfiltrat.

Morphea

Diskrete lymphozytäre Infiltrate, Ödem und verdickte kollagene Fasern im Korium.

Mycosis fungoides

Kleine Lymphozyten mit zerebriformem Kern. Ekzem-Stadium: Atrophie, bandförmiges Infiltrat. Plaque-Stadium: Epidermotropismus, Pautrier'sche Abszesse, evtl. eosinophile Granulozyten/ Plasmazellen. Tumorstadium: große atypische Lymphozyten bis in die Tiefe der Subkutis, evtl. Ulzeration der Epidermis.

Pemphigus vulgaris

Akantholyse mit intraepidermaler Spaltbildung (Rundzellen). Entzündungszelluläres Infiltrat.

Psoriasis

Gleichförmige Akanthose (verlängerte Reteleisten), dazwischen vermehrte Vaskularisierung, Hyperparakeratose, fehlendes Stratum granulosum,

mononukleäres Infiltrat, Neutrophilen-Abszesse (Munro subkorneal, Kogoj tiefer in Epidermis).

Rosazea

Spongiose, gemischtzelluläre Entzündungsinfiltrate, Granulome.

Sarkoidose

Im Korium epitheloidzellige Granulome, von wenigen Lymphozyten umgeben (T Zell-Anergie).

Spinozelluläres Karzinom

Unregelmäßige Tumorzellnester im Korium ohne Verbindung zur Epidermis und mit wechselndem Differenzierungsgrad/ Atypien/ Verhornung.

Sweet-Syndrom

Subkorneale/ subepidermale Blasenbildung, massives Infiltrat aus Neutrophilen, oft Leukozytoklasie (zerfallende neutrophile Granulozyten).

Vaskulitis (Leukozytoklastische Vaskulitis)

Fibrinoide Gefäßwandnekrosen, Leukozytoklasie (zerfallende neutrophile Granulozyten), Erythrozyten-Extravasate. Ablagerung von Ig und Komplement an Gefäßen.

Verruca vulgaris

Hyperparakeratose, klar abgrenzbarer Beginn, lymphozytäres Infiltrat, Koilozyten (virusinfizierte Keratinozyten).

3.2 Chemikalien, Verbrauchsmaterial und Geräte

Chemikalien

Name	Firma	Bestellnummer
Etahnol absolut	Sigma	
Aqua ad injectabilia	Delta-Select, Pfullingen	
DMSO (Dimethyl-Sulfoxid)	Baker, Griesheim	7157
Gelatine	Merck (VWR), Darmstadt	1040780500
Poly-L-Lysin-Lösung	Sigma, München	P-8920

Verbrauchsmaterial

Name	Firma	Bestellnummer
Kapillarspalt-Objektträger 100µm	Dako, Hamburg	S2025
Anti-Ziege IgG alkalische Phosphatase konjugiert, produziert im Hasen	Sigma-Aldrich	A4062
Anti- human IL-17, aus E.coli	R&D Systems	AF-317-NA
Verdünnungsmedium (Bond primary antibody diluents)	A. Menari	AR9352
Färbekit (Bond Polymer Refine Red Detection, Fast Red)	A. Menari	DS9390

Geräte

Name	Firma	
Bond maX Autofärbeautomat	A. Menari	
Lichtmikroskop Axiovert 25	Zeiss, Jena	
Mikrotom HM355 S	Microm	
Einbettautomat „Tissue processor“	Medite	

TPC15	Medizintechnik	
-------	----------------	--

3.3 Methoden

Immunhistochemische Färbung

Die Gewebelöcke wurden aus der Routine-Histologie entnommen und mit einem Mikrotom (Microm HM355 S) 2µm dünne Gewebeschnitte angefertigt. Von diesem wurden je zwei Schnitte auf einen polarisierten Objektträger gegeben, der mit einem durchlaufenden Zahlencode pseudonymisiert wurde. Dieser Code wurde auch auf den kopierten Diagnose-Zetteln der Routine-Histologen vermerkt.

Die pseudonymisierten Gewebeschnitte wurden anschließend mit dem „Bond maX Autostainer“ Färbeautomaten auf IL-17 gefärbt. Dieser Automat kalibriert sich zunächst automatisch. Es werden anschließend die benötigten Reagenzien (Bon Polymer Refine Red Detection sowie Sekundärantikörper) sowie die die zu färbenden Schnitte auf Objektträgern in unterschiedliche Schienen geladen. Das Programm führt dann automatisch die unterschiedlichen Färbeschritte (Entwachsen, Waschschrift, Inkubation mit Primärantikörper 1:50 verdünnt, Waschschrift, Inkubation mit Sekundärantikörper, Waschschrift, Farbreaktion, Waschschrift, Gegefärbung mit Hämalaun) durch. Die gefärbten Objektträger wurden vorsichtig mit deionisiertem Wasser gewaschen und in Ethanol absolut fixiert, anschließend mit kleinen Deckgläschen eingedeckt.

Quantifizierung von Immunzellen

Die pseudonymisierten Objektträger wurden verblindet ausgewertet. Hierzu erfolgte zunächst das Auszählen von infiltrierenden Immunzellen in einem Gesichtsfeld in 40x Objektiv-Vergrößerung unter einem Lichtmikroskop (Zeiss). Das Gesichtsfeld wurde so gewählt, dass ein möglichst großer Ausschnitt des Gewebeschnittes zu sehen ist und die Epidermis ebenfalls enthalten ist. Zur Definition der einwandernden Immunzellen wurden histo-morphologische Kriterien angewendet:

Lymphozyten: kleine, intensiv und homogen blau gefärbte Zellen ohne sichtbaren Randsaum.

Granulozyten: etwas größere Zellen mit gelapptem Zellkern.

Im zweiten Schritt wurden unter den gesamten einwandernden Immunzellen die IL-17+ gefärbten Immunzellen ausgezählt. Dieser Vorgang wurde für ein zweites Gesichtsfeld des Präparates wiederholt. Alle Daten wurden unter der fortlaufenden Nummer des Präparates notiert.

Plausibilitätskontrolle

Nach Auszählung aller Präparate wurden die erhaltenen Daten entblindet, das heisst einer Erkrankung zugeordnet. Die erhaltenen Daten wurden für jede Erkrankung gemittelt und die Standardabweichung mit der Software Excel 2007 berechnet.

Als Qualitätskontrolle erfolgte abschließend stichprobenartig die Überprüfung der histologischen Diagnose in einigen Präparaten.

4 Ergebnisse

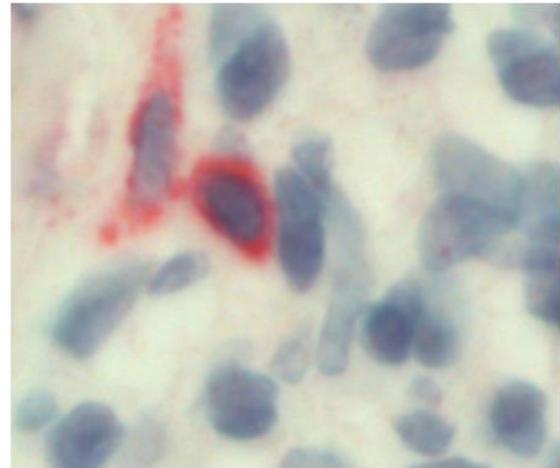
4.1 Zelluläre Quelle von IL-17

T Helferzellen wie zum Beispiel Th17 Zellen sind bekannte Quellen von IL-17. Diese stellen sich in der Hämatoxylin-Färbung als intensiv gefärbte, mononukleäre Zellen mit geringem bis nicht vorhandenem Randsaum dar.

Diese Zellen konnten in der Tat als wichtige Quelle von IL-17 identifiziert werden (vgl. Abbildung 4).

Neben T Zellen fiel jedoch abhängig vom Krankheitsbild eine zweite, morphologisch völlig unterschiedliche, zelluläre Quelle von IL-17 auf. Diese Zellen waren insgesamt etwas größer als Lymphozyten und wiesen einen polymorphen, gelappten Zellkern auf. Insgesamt ergab sich das typische histologische Bild von Granulozyten (vgl. Abbildung 4). In der vergleichenden Hämatoxylin-Eosin Färbung konnten diese Zellen als eosinophile und neutrophile Granulozyten definiert werden (Daten nicht gezeigt).

Lymphozyten



Granulozyten

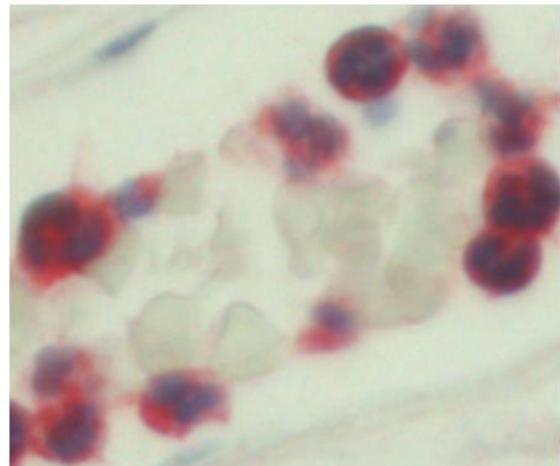


Abbildung 4. Detailaufnahmen von in der Immunhistochemie IL-17 positiven mononukleären Zellen (oben) und Granulozyten mit polymorphem Zellkern (unten)

4.2 Charakterisierung des Immuninfiltrates in den untersuchten Hauterkrankungen

In der vorliegenden Studie wurden die 30 häufigsten histologisch diagnostizierbaren Hauterkrankungen untersucht. Entsprechend der Entität der Hauterkrankung zeigte

sich eine große Variabilität in der Zahl einwandernder Lymphozyten und Granulozyten (vgl. Tabelle 1).

Diagnose	n	Lymphozyten [Gesichtsfeld]	Granulozyten [Gesichtsfeld]
Infektiöse Hauterkrankungen			
Acrodermatitis chronica atrophicans	8	28,5	1,2
Abszess/ Erysipel	5	42,1	15,5
Condyloma acuminatum	8	32,6	9,3
Verruca vulgaris	12	48,0	3,9
Tinea	6	42,2	8,6
Entzündliche Hauterkrankungen			
Ekzem	10	87,8	4,5
Lichen planus	11	88,6	10,5
Psoriasis	8	47,1	12,3
Neutrophile Dermatosen			
Arzneimittlexanthem	12	57,6	22,5
Vaskulitis	14	33,2	17,8
Pyoderma gangraenosum	6	36,2	64,1
Sweet Syndrom	4	33,0	50,3
Granulomatöse Hauterkrankungen			
Granuloma anulare	12	40,3	5,2
Rosazea	6	55,0	18,5
Sarkoidose	7	43,4	2,1
Bullöse Autoimmundermatosen			
Bullöses Pemphigoid	11	64,5	28,0
Pemphigus vulgaris	6	41,1	32,0
Kollagenosen			
Morphea	10	40,5	1,4
Lichen sclerosus et atrophicus	6	23,9	1,7
Lupus erythematosus	9	103,8	7,4

Diagnose	n	Lymphozyten [Gesichtsfeld]	Granulozyten [Gesichtsfeld]
Hauttumoren			
Atypisches Fibroxanthom	4	14,0	22,8
Aktinische Keratose	6	34,3	13,5
Basalzellkarzinoma, oberflächlich	15	47,9	3,9
Basalzellkarzinom, sklerodermiform	12	44,0	6,5
Basalzellkarzinom, sonstiges	12	44,6	5,1
Dermatofibrosarcoma protuberans	9	37,2	2,8
Lentigo maligna	7	24,9	2,9
Malignes Melanom	11	26,3	3,9
Morbus Bowen	12	53,3	16,3
Spinozelluläres Karzinom	15	49,0	10,1
Mycosis fungoides	8	456,3	24,4
Lymphom	7	729,0	10,2

Tabelle 1. Quantifizierung der einwandernden mononukleären (Lymphozyten) und polymorphen (Granulozyten) Immunzellen in den 30 häufigsten histologisch diagnostizierbaren Hauterkrankungen (n= Anzahl untersuchter Patienten).

Insgesamt zeigte sich in eher chronischen Prozessen wie Autoimmunerkrankungen und einigen Tumoren eine geringere Zahl an Immunzellen, während akut-entzündliche Prozesse wie Vaskulitiden und entzündliche Hautveränderungen von einer hohen Zahl an einwandernden Immunzellen begleitet waren. Die qualitative Zusammensetzung des Immuninfiltrates war hoch krankheitsspezifisch. So zeigten sich bei Kollagenosen und Tumoren praktisch nur Lymphozyten, bei bullösen Autoimmundermatosen und neutrophilen Dermatosen sehr viele Granulozyten und bei infektiösen und entzündlichen Dermatosen Mischbilder aus Lymphozyten und Granulozyten (vgl. Tabelle 1).

4.3 Anteil an IL-17+ Lymphozyten und Granulozyten

Diagnose	IL-17+ Lymphoz. [absolut]	IL-17+ Lymphoz. [%]	IL-17+ Granuloz. [absolut]	IL-17+ Granuloz. [%]
Infektiöse Hauterkrankungen				
Acrodermatitis chronica atrophicans	4,2	14,7	0,1	5,3
Abszess/ Erysipel	5,2	12,4	9,3	59,6
Condyloma acuminatum	2,7	8,3	1,7	18,1
Verruca vulgaris	2,1	4,3	0,5	11,7
Tinea	5,4	12,8	5,6	65,0
Entzündliche Hauterkrankungen				
Ekzema	6,5	7,4	1,3	27,8
Lichen planus	3,4	4,1	1,2	11,3
Psoriasis	5,1	10,7	4,6	37,6
Neutrophile Dermatosen				
Arzneimittlexanthem	4,3	7,5	9,2	40,7
Vaskulitis	2,6	7,7	10,9	60,9
Pyoderma gangraenosum	6,1	16,8	59,3	92,5
Sweet Syndrom	3,5	10,6	30,0	59,7
Granulomatöse Hauterkrankungen				
Granuloma anulare	4,8	11,9	1,8	34,7
Rosazea	5,9	10,8	8,8	47,3
Sarkoidose	4,1	9,5	0,2	10,0
Bullöse Autoimmundermatosen				
Bullöses Pemphigoid	9,0	14,0	11,3	40,3
Pemphigus vulgaris	4,5	11,0	17,0	53,1
Kollagenosen				
Morphea	6,2	15,2	0,1	3,7
Lichen sclerosus et atrophicus	2,9	12,1	0,6	35,3
Lupus erythematosus	7,9	7,6	2,3	30,8

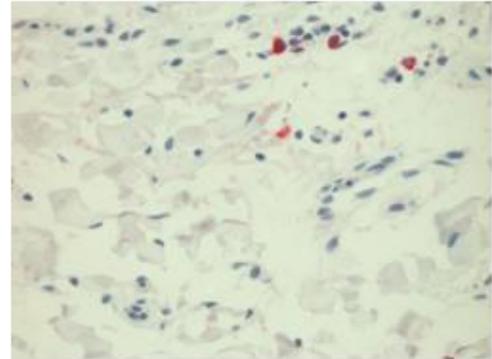
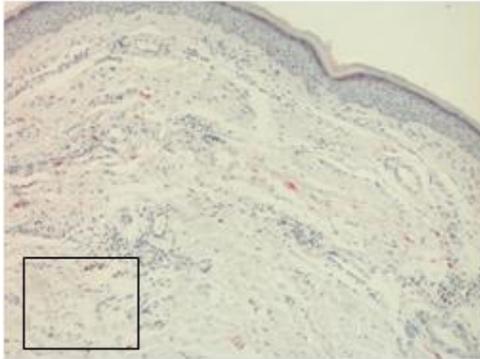
Diagnose	IL-17+ Lymphoz. [absolut]	IL-17+ Lymphoz. [%]	IL-17+ Granuloz. [absolut]	IL-17+ Granuloz. [%]
Hauttumoren				
Atypisches Fibroxanthom	2,5	17,9	17,3	75,9
Aktinische Keratose	2,6	7,7	1,6	12,0
Basalzellkarzinom, oberflächlich	8,9	18,7	0,9	22,9
Basalzellkarzinom, sklerodermiform	7,8	17,7	1,6	25
Basalzellkarzinom, sonstiges	8,8	19,6	1,0	20,5
Dermatofibrosarcoma protuberans	5,4	14,6	0,2	8,0
Lentigo maligna	2,7	10,1	0,8	27,5
Malignes Melanom	3,1	12,0	1,4	36,0
Morbus Bowen	3,8	7,2	9,5	58,6
Spinozelluläres Karzinom	5,5	11,3	2,7	26,7
Mycosis fungoides	60,2	13,2	6,2	25,4
Lymphom	8,6	1,2	1,9	18,9

Tabelle 2. Quantifizierung der IL-17+ Immunzellen (absolut pro Gesichtsfeld und relativ zur Gesamtzahl der gezählten Lymphozyten bzw. Granulozyten) in den 30 häufigsten histologisch diagnostizierten Hautkrankheiten.

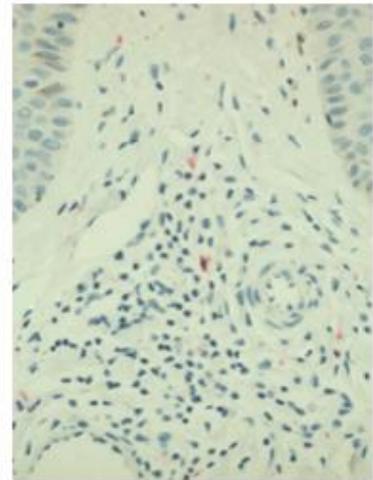
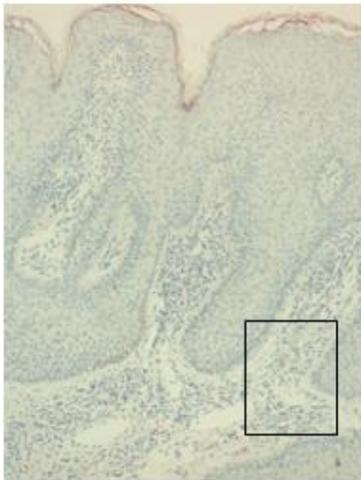
Tabelle 2 gibt einen Überblick über die nachfolgend für die jeweiligen Erkrankungen einzeln dargestellten Frequenzen IL-17 positiver T Zellen beziehungsweise Granulozyten. Insgesamt fiel auf, dass die Zahl an IL-17+ T Zellen relativ gesehen mit zumeist zwischen 10 und 20% deutlich geringer war als die IL-17+ Granulozyten, die je nach Erkrankung zwischen 25 und über 50% der gesamten Granulozyten ausmachten. Sowohl die absolute als auch die relative Frequenz IL-17+ Immunzellen war sehr krankheitsspezifisch, das bedeutet, die jeweils untersuchten Patienten innerhalb eines Krankheitsbildes wiesen ähnliche quantitative und qualitative Immuninfiltrate auf (vgl. auch Anhang).

4.4 IL-17 in infektiösen Hauterkrankungen

Acrodermatitis chronica atrophicans



Condyloma accuminatum



Tinea

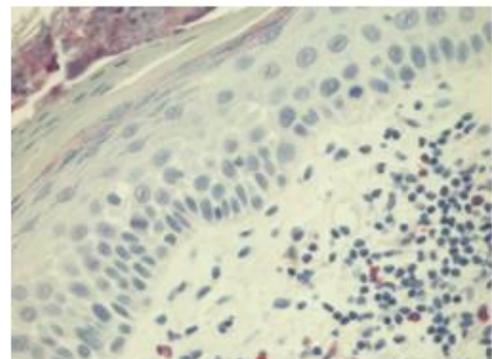
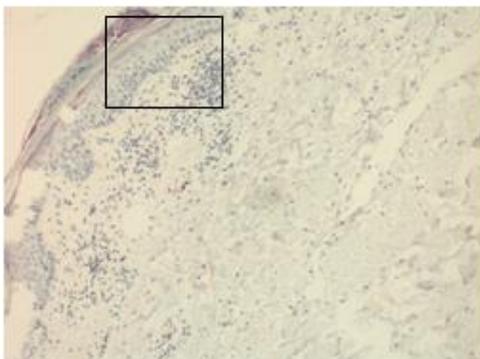


Abbildung 5. Beispielhafte IL-17 immunhistochemische Färbungen von infektiösen Hauterkrankungen (links Übersicht 10x Objektiv mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme, 40x Objektiv).

Die IL-17 Expression war in infektiösen Hauterkrankungen heterogen. Während insgesamt sehr wenige IL-17 positive Lymphozyten wie auch Granulozyten in viralen

Infektionen wie Condylomen oder gemeinen Warzen (*Verruca vulgaris*) nachweisbar waren, fanden sich deutlich mehr IL-17+ Immunzellen in Infektionen mit extrazellulären Erregern (vgl. Tabelle 2, Abbildung 5). So lag der Anteil IL-17+ T Zellen bei extrazellulären Infektionen mit um 15% relativ hoch. IL-17+ Granulozyten waren relativ und absolut gesehen noch häufiger bei Infektionen mit Dermatophyten (*Tinea*) und Bakterien (Abszess/ Erysipel). Eine Ausnahme bildete die chronische bakterielle Infektion *Acrodermatitis chronica atrophicans* mit Spirochäten der Gattung *Borrelia*, bei der keine IL-17+ Granulozyten und nur sehr wenig IL-17+ T Zellen beobachtet wurden. Allerdings war bei dieser Erkrankung auch insgesamt nur ein sehr geringes Entzündungsinfiltrat nachweisbar (vgl. Tabelle 2, Abbildung 5).

4.5 IL-17 in entzündlichen Hauterkrankungen

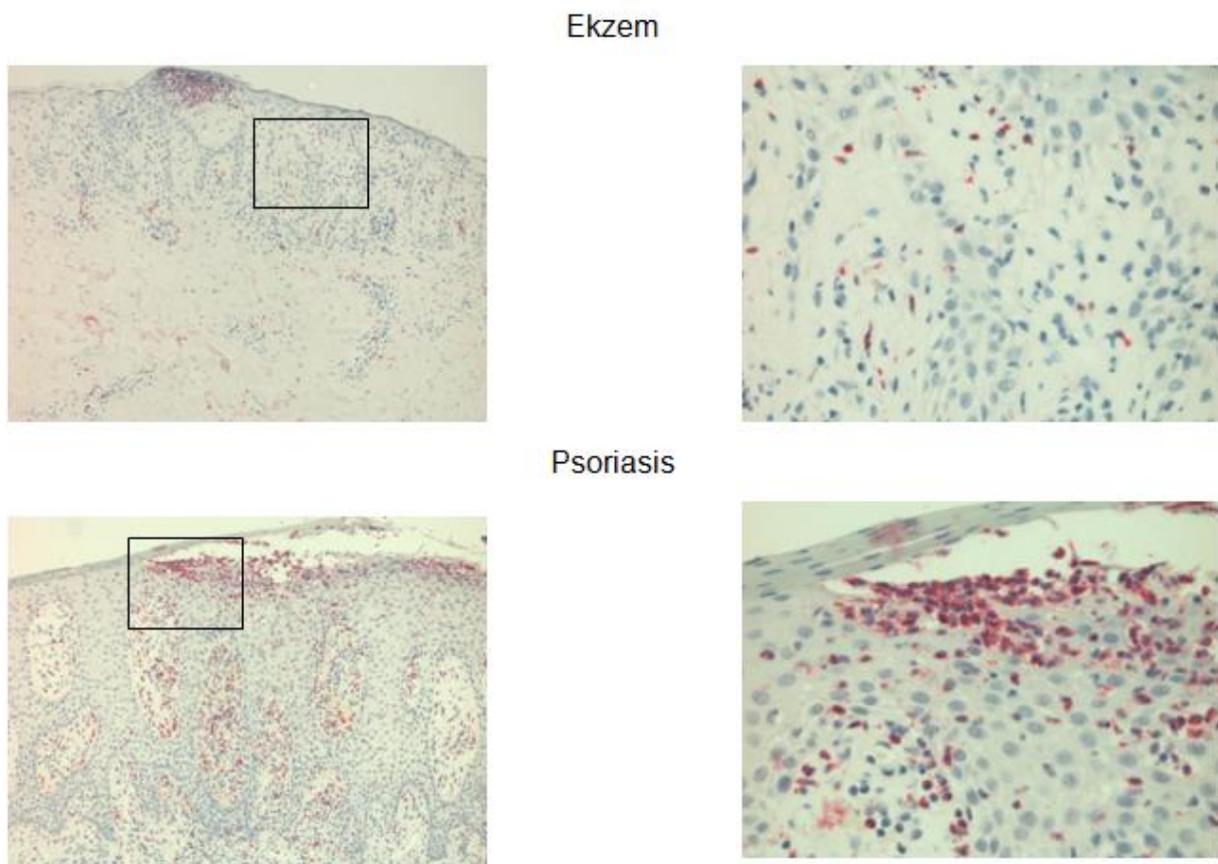


Abbildung 6. Beispielhafte IL-17 immunhistochemische Färbungen von entzündlichen Hauterkrankungen (links Übersicht mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme).

Unter den entzündlichen Hauterkrankungen zeigten sich große Unterschiede hinsichtlich der Expression von IL-17 *in situ*. So fand sich ein dominantes Infiltrat IL-17+ T Zellen und insbesondere IL-17+ Granulozyten in Psoriasis-Biopsaten, im Ekzem waren etwas weniger IL-17+ T Zellen und kaum IL-17+ Granulozyten nachweisbar. Die Psoriasis zeigte also ein IL-17+ Mischinfiltrat, im Ekzem waren die IL-17+ Immunzellen praktisch ausschließlich lymphozytären Ursprungs. Lichen planus dagegen war trotz eines massiven Entzündungsinfiltrates (vgl. Tabelle 1) unter allen untersuchten Erkrankungen diejenige mit der geringsten Einwanderung IL-17+ Immunzellen (vgl. Tabelle 2, Abbildung 6).

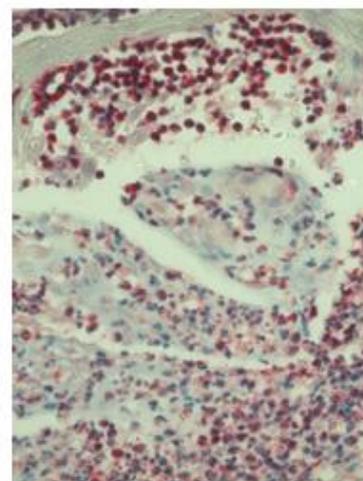
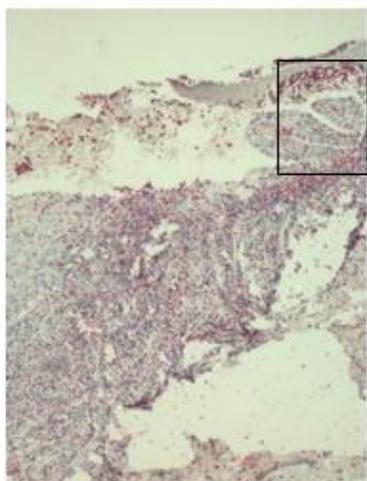
4.6 IL-17 in neutrophilen Dermatosen

Sowohl absolut als auch relativ, die meisten IL-17+ Granulozyten fanden sich bei neutrophilen Dermatosen wie Arzneimitteleaxnthem, leukozytoklastischer Vaskulitis, Sweet Syndrom und insbesondere Pyoderma gangraenosum. In diesen Erkrankungen waren teilweise mehr als 75% der Granulozyten positiv für IL-17 (vgl. Tabelle 2, Abbildung 7).

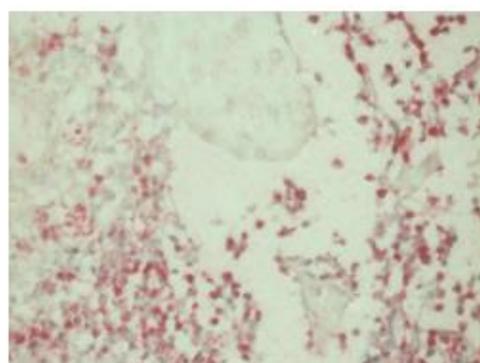
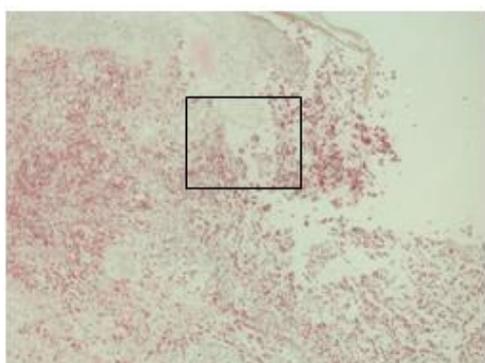
Auch IL-17+ Lymphozyten waren bei neutrophilen Dermatosen nachweisbar, allerdings zeigte sich hier eine über alle Erkrankungen gesehen durchschnittliche relative Positivität für IL-17, mit Werten von 8-15% IL-17+ unter allen einwandernden T Zellen.

Die massive Menge an produziertem IL-17, die teilweise den gesamten histologischen Schnitt rot erschienen ließ (vgl. Abbildung 7), war somit zum größten Teil auf Granulozyten zurückzuführen. Hämatoxylin-Eosin Färbungen derselben Biopsien ergaben, dass kaum eosinophile und keine basophilen Granulozyten nachweisbar waren, die Quelle von IL-17 also praktisch ausschließlich neutrophile Granulozyten darstellten.

Pyoderma gangraenosum



Sweet Syndrom



Vaskulitis

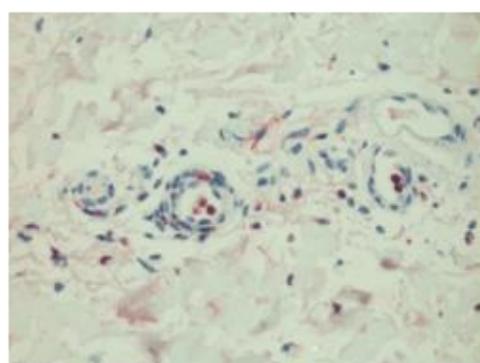
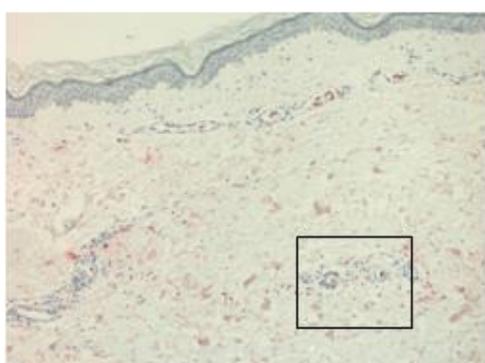


Abbildung 7. Beispielhafte IL-17 immunohistochemische Färbungen von neutrophilen Dermatosen (links Übersicht mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme).

4.7 IL-17 in granulomatösen Hauterkrankungen

In den granulomatösen Hauterkrankungen Granuloma anulare und Sarkoidose fanden sich IL-17+ Zellen praktisch ausschließlich in der Lymphozyten-Fraktion. Hier lag die Frequenz IL-17+ T Zellen um die 10% und damit etwa im Durchschnitt aller untersuchter Erkrankungen. IL-17+ Granulozyten fanden sich bei diesen sterilen Granulombildungen kaum (vgl. Tabelle 2, Abbildung 8). Im Gegensatz dazu war die granulomatöse Hauterkrankung Rosazea, die regelmäßig mit bakterieller oder parasitärer Besiedelung (etwa Demodex-Milben) einhergeht, von einer hohen Zahl IL-17+ neutrophiler Granulozyten gekennzeichnet (vgl. Tabelle 2, Abbildung 8).

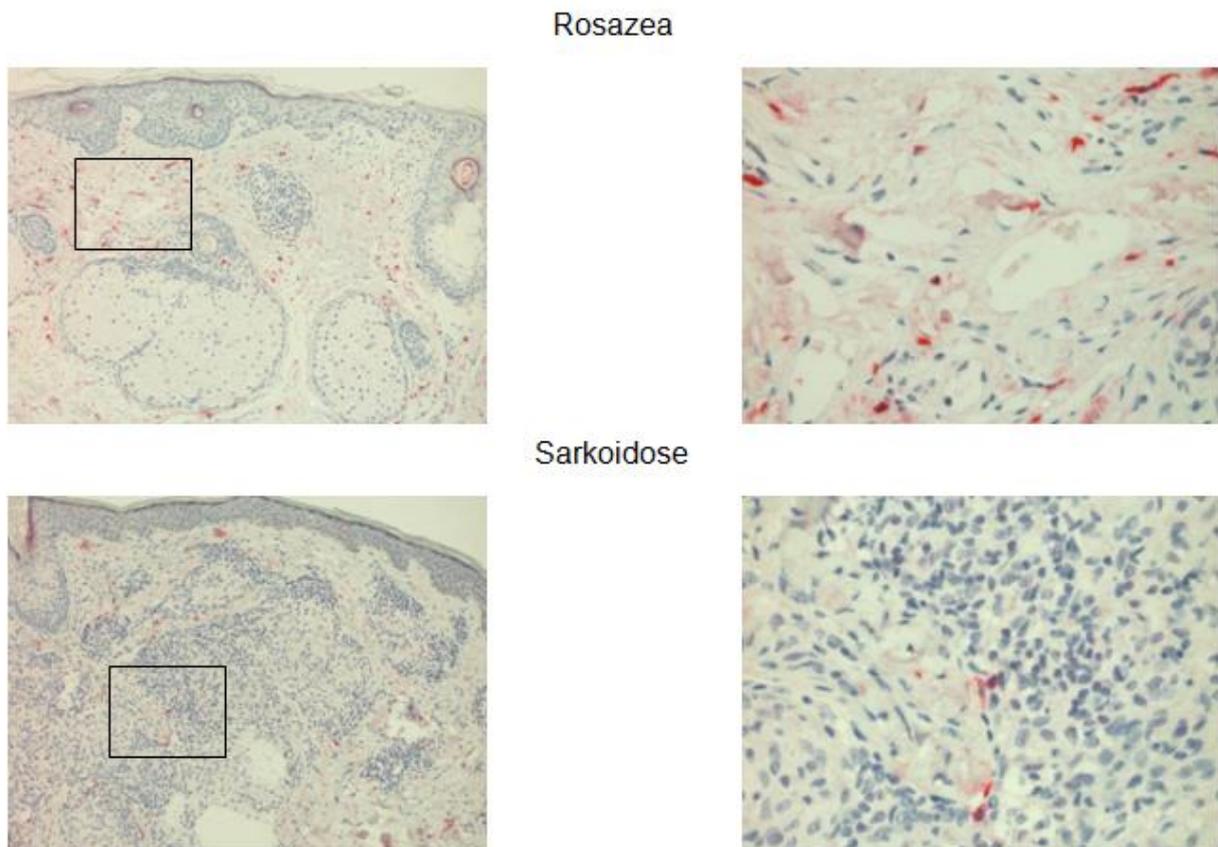


Abbildung 8. Beispielhafte IL-17 immunhistochemische Färbungen der granulomatösen Hauterkrankungen Rosazea (oben) und Sarkoidose (unten). Links ist das Übersichtsbild mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme gezeigt.

4.8 Expression von IL-17 in bullösen Autoimmunerkrankungen

Ähnlich wie bei neutrophilen Dermatosen konnten bei den bullösen Autoimmunerkrankungen bullöses Pemphigoid und Pemphigus vulgaris sehr hohe Mengen an IL-17 nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 2, Abbildung 9). Hier waren mit 14% bzw. 11% überdurchschnittlich viele Lymphozyten positiv für IL-17, die Hauptquelle von IL-17 stellten jedoch Granulozyten dar.

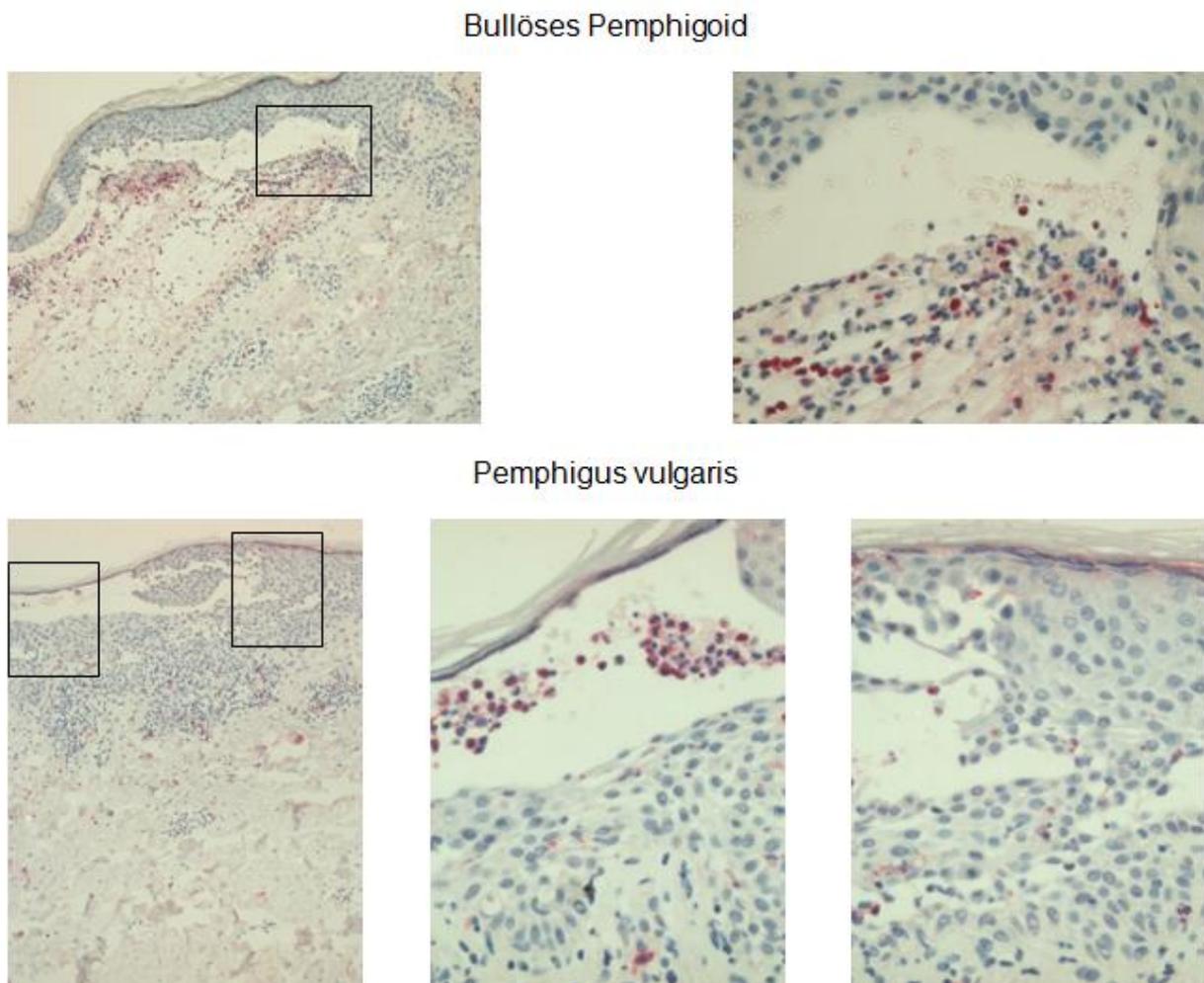


Abbildung 9. Beispielhafte IL-17 immunohistochemische Färbungen von blasenbildenden Autoimmundermatosen (links Übersicht mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme).

Im Unterschied zu den neutrophilen Dermatosen ergab der Vergleich mit Hämatoxylin-Eosin-Färbungen bei den blasenbildenden Autoimmundermatosen jedoch einen hohen Anteil eosinophiler Granulozyten, was dafür spricht, dass neben neutrophilen auch eosinophile Granulozyten IL-17 sezernieren können (vgl. Abbildung 9).

4.9 IL-17 in Kollagenosen

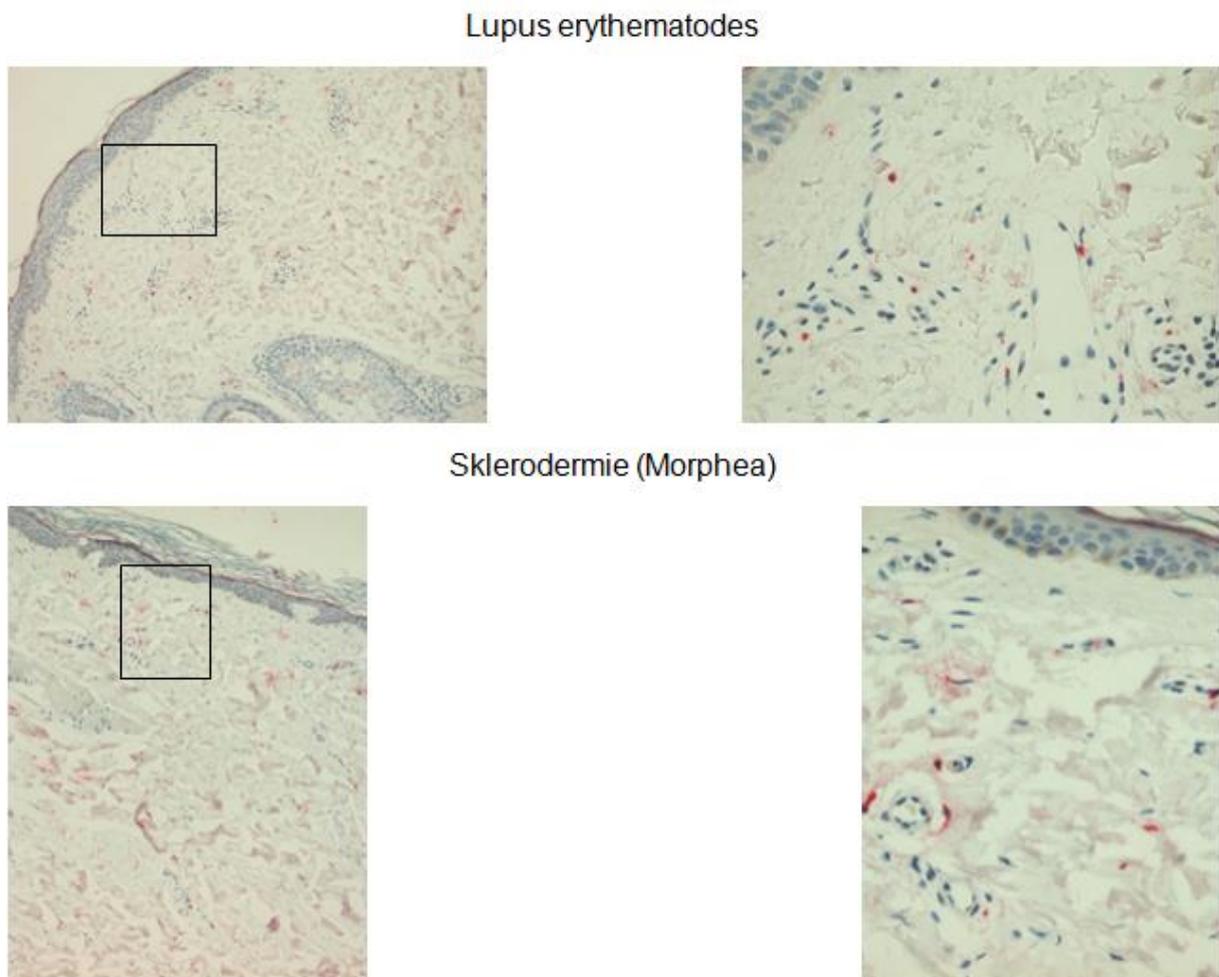


Abbildung 10. Beispielhafte IL-17 immunhistochemische Färbungen von Kollagenosen (links Übersicht mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme).

Autoimmundermatosen, die zur Fibrosierung bzw. Sklerosierung der Haut und des Bindegewebes führen (Sklerodermie und Lichen sclerosus et atrophicus), zeigten kaum granulozytäres Immuninfiltrat. Dagegen war die Zahl IL-17+ T Zellen unter den Lymphozyten mit über 15% und 12% hoch. Quelle von IL-17 bei sklerosierenden Hauterkrankungen sind somit praktisch ausschließlich Lymphozyten.

Die zweite Krankheitsgruppe, die den Kollagenosen zugerechnet wird, ist der Lupus erythematoses. Hier fanden sich insgesamt sehr wenig IL-17 positive Zellen (vgl. Tabelle 2, Abbildung 10).

4.10 Expression von IL-17 in und um Hauttumoren

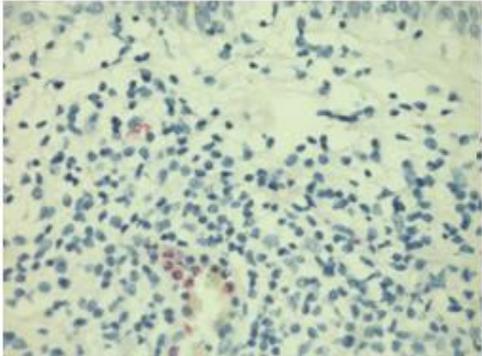
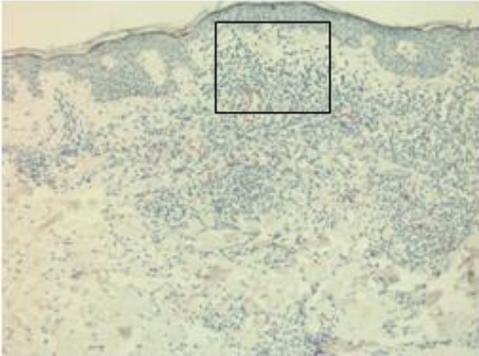
Tumoren der Haut waren abgesehen von Lymphomen in der Regel nur von wenig entzündlichem Begleitinfiltrat geprägt. Dennoch fanden sich ausgeprägte Unterschiede: nur bei den Diagnosen atypisches Fibroxanthom und Morbus Bowen wurden häufiger Granulozyten beobachtet, die dann auch in einem hohen Prozentsatz IL-17 positiv färbten. Die anderen untersuchten Hauttumore wiesen kaum granulozytäres Infiltrat auf.

Im lymphozytären Infiltrat gab es größere Unterschiede: während der Anteil IL-17+ T Zellen bei allen klinisch-histologischen Formen des Basalzellkarzinoms, beim atypischen Fibroxanthom und beim Dermatofibrosarcoma protuberans mit knapp 20% sehr hoch war, zeigten Lymphozyten in spinozellulären Karzinomen mit knapp 15% eine intermediäre Positivität. Kaum IL-17+ Zellen fanden sich bei den Entitäten Lymphom bzw. Mycosis fungoides, Morbus Bowen und aktinische Keratose (vgl. Tabelle 2, Abbildung 11).

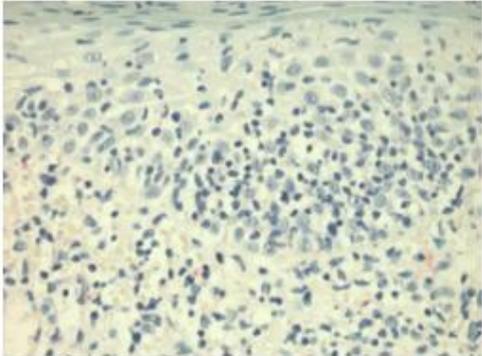
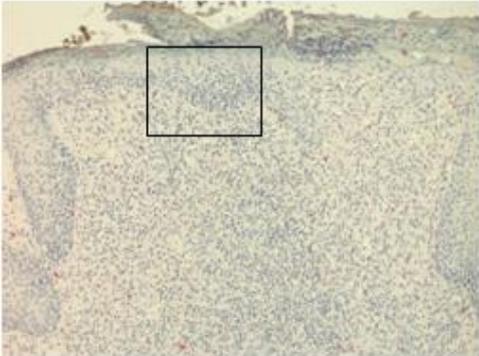
Einen Sonderfall stellte eine analysierte Hautbiopsie einer Mycosis fungoides dar, bei der fast alle T Zellen, auch die maligne entarteten, IL-17 sezernierten (vgl. Abbildung 11). In diesem Fall stammten die malignen Zellen offensichtlich von einem IL-17+ T Zell-Klon ab.

Abbildung 11 (folgende Seiten). Beispielhafte IL-17 immunhistochemische Färbungen von untersuchten kutanen Tumoren (links Übersicht mit Lokalisation der rechten Detailaufnahme).

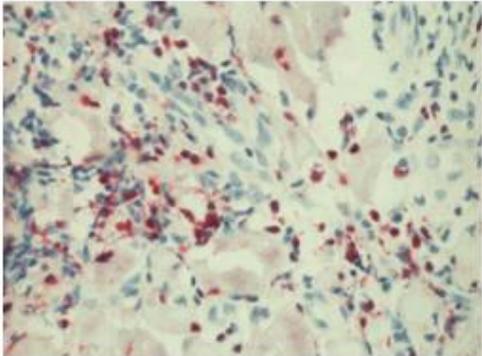
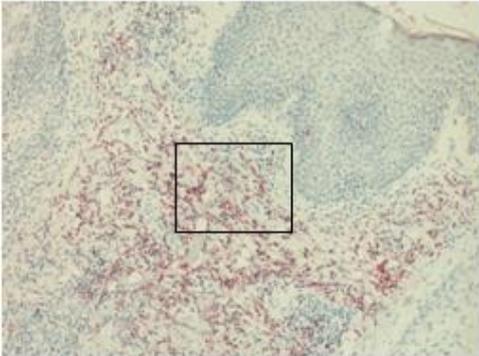
Lymphom



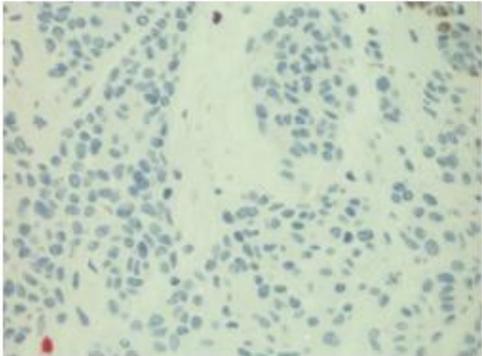
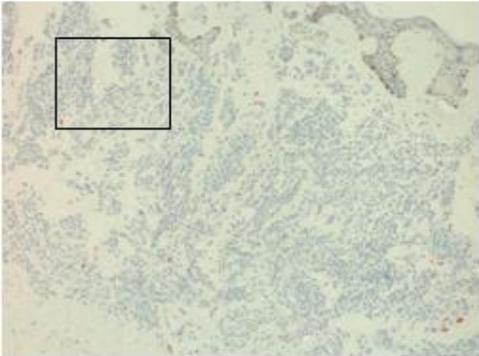
Mycosis fungoides (negativer Klon)



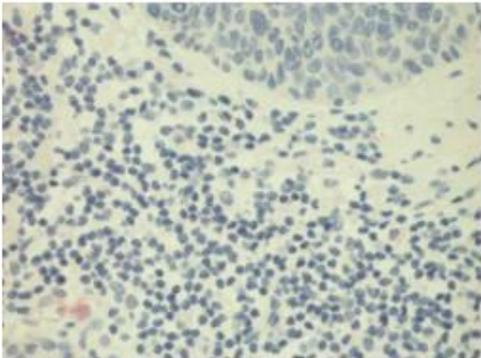
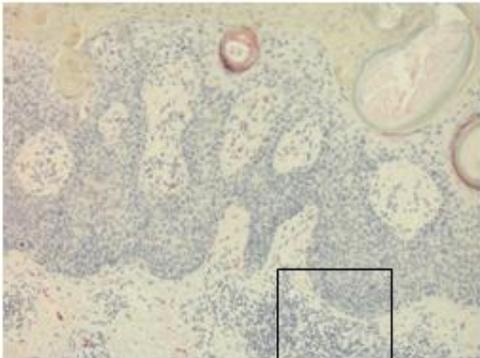
Mycosis fungoides (positiver Klon)



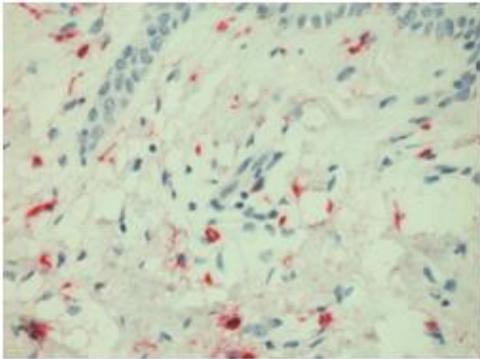
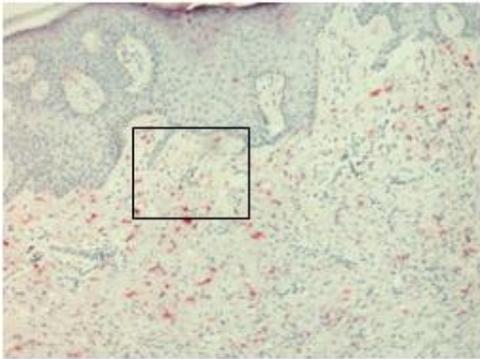
Melanom



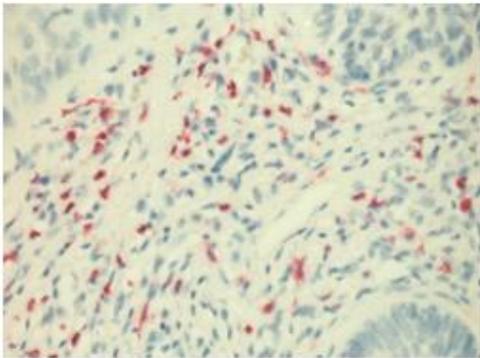
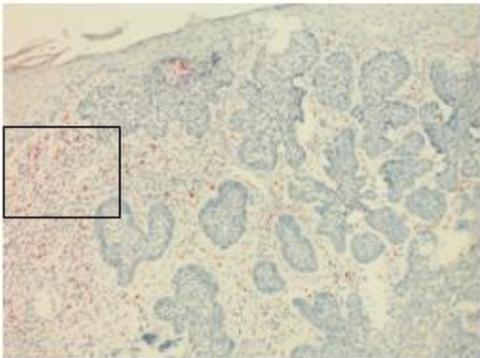
Aktinische Keratosen



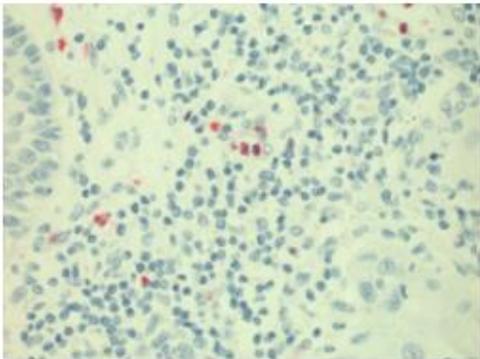
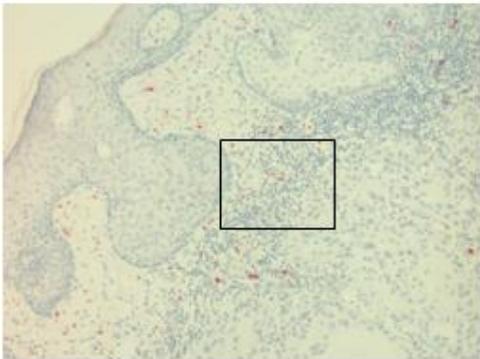
Dermatofibrosarcoma protuberans



Basalzellkarzinom



Spinozelluläres Karzinom



5 Diskussion

Interleukin-17 gehört zur Gruppe der „tissue-signaling cytokines“, also Gewebeinstruierender Botenstoffe mit wichtigen Funktionen in der Haut. Die hier vorliegende Studie untersucht erstmals in einem umfassenden Ansatz die zelluläre Quelle und die Frequenz von IL-17 in infektiösen, entzündlichen, autoimmunen und tumorösen Veränderungen der Haut.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist die Beobachtung, dass die IL-17 Expression in diesen pathologischen Veränderungen der Haut sehr unterschiedlich, für die jeweilige Krankheit aber relativ spezifisch ist. Daraus ergeben sich zwei wesentliche Erkenntnisse: IL-17 scheint in den jeweiligen Erkrankungen von unterschiedlicher Bedeutung zu sein und eine therapeutische Intervention in den IL-17 Signalweg erscheint gerade für bestimmte Krankheitsbilder sinnvoll. Beide Hypothesen werden in den nächsten Abschnitten diskutiert.

5.1 Krankheitsspezifische Bedeutung von IL-17

5.1.1 Zelluläre Quelle von IL-17

Zunächst wurde untersucht, welche Zellen in der Haut IL-17 produzieren. Hier konnten zwei morphologisch unterschiedliche Zellpopulationen identifiziert werden.

Die erste dieser Populationen wies alle histomorphologischen Eigenschaften von mononukleären Leukozyten auf, zu denen T Zellen, NK Zellen und NKT Zellen zählen. All diese Zelltypen können IL-17 sezernieren. Dies wurde für T Helfer-Zellen wie Th17^{1, 43}, Th1⁴ und Th2^{17, 26} gezeigt, aber auch für CD8+ T Zellen⁷² und NKT⁶⁵ Zellen. Darüber hinaus finden sich in diesem Kompartiment $\gamma\delta$ T Zellen, die in der Haut resident sind. Auch diese Zellen wurden bereits als Quelle von IL-17 beschrieben, allerdings bisher praktisch ausschließlich im Maussystem⁶⁰. All diese Zelltypen kommen daher als zelluläre Quelle von IL-17 in Betracht. Da NKT und $\gamma\delta$ T Zellen allerdings in sehr viel geringerer Zahl vorkommen und aus entzündlichen Hauterkrankungen bereits T Zellen isoliert werden konnten, die IL-17 sezernierten²⁸, erscheinen T Zellen als Hauptquelle von IL-17 sehr wahrscheinlich. Unter diesen sind zumindest bei entzündlichen Hauterkrankungen IL-17+ CD4+ T Helferzellen deutlich

häufiger als CD8+ T Zellen⁶¹. Gleichwohl könnten CD8+ T Zellen bei anderen Hautkrankheiten ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen.

Die zweite IL-17+ Zellpopulation konnte histomorphologisch Granulozyten zugeordnet werden. Diese Population machte abhängig vom Krankheitsbild sogar den weitaus größeren Anteil aller IL-17 positiver Zellen in der Haut aus. Interessanterweise sind Granulozyten bisher nur in Einzelfällen als IL-17 Produzenten beschrieben. Die hier vorgelegte Studie ist die erste, die systematisch und in relevanten Mengen IL-17+ Granulozyten beschreibt. Interessanterweise zeigt diese Arbeit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit, dass auch eosinophile Granulozyten IL-17 sezernieren. Bisher war dies nur von neutrophilen Granulozyten vermutet worden.

Sowohl für neutrophile als auch für eosinophile Granulozyten ergibt sich durch die autochthone IL-17 Sekretion interessanterweise ein positiver Regelkreis. So induziert IL-17 in Epithelzellen wie Keratinozyten CXCL-8, ein Chemokin das den stärksten Stimulus für die Migration von neutrophilen Granulozyten darstellt^{45, 59}. Diese IL-17 Sekretion durch neutrophile Granulozyten hat in einem murinen Modell der Nieren-Entzündung die schnelle Migration von weiteren neutrophilen Granulozyten in das betreffende Organ zur Folge⁴⁷. Auch eine eosinophile Immunreaktion wird durch IL-17 Sekretion in der Haut induziert, wie in einem murinen Infektionsmodell der Lunge mit *Aspergillus* gezeigt werden konnte⁵⁶. Eosinophile Granulozyten induzieren darüber hinaus die Sekretion von IL-17 in T Zellen²².

5.1.2 Aspekte der innate Immunantwort durch IL-17

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass ein Defekt in der IL-17 Immunantwort zu persistierenden und schweren Infektionen der Haut und der Schleimhäute mit extrazellulären Mikroorganismen wie *Staphylococcus aureus*⁵⁴ oder *Candida albicans*^{24, 38} führt. Die Ursache dafür, dass IL-17 Defizienz lediglich zu Infektionen von Barriereorganen, nicht aber zu Anfälligkeit für systemische Infektionen, führt, liegt in der Induktion einer effektiven innate Immunantwort durch Epithelzellen⁴³. Diese Immunantwort wehrt interessanterweise hauptsächlich extrazelluläre Mikroorganismen ab und scheint weniger effektiv bei intrazellulären Erregern. Entsprechend findet sich in dieser Arbeit eine unterschiedliche Häufigkeit IL-17

positiver Immunzellen bei den untersuchten Infektionserkrankungen. Während bei einer durch Pilze verursachten Tinea oder bei bakteriellen Infektionen hohe Mengen an IL-17+ T Zellen wie auch Granulozyten nachweisbar waren, fiel in viralen Krankheiten wie vulgären Warzen (*Verruca vulgaris*) oder Feigwarzen (*Condyloma accuminatum*) auf, dass deutlich weniger IL-17+ Zellen einwanderten. Dies lässt darauf schließen, dass Immunzellen abhängig von der Art des Erregers selektiv in die Haut gelockt werden (vgl. Abbildung 12).

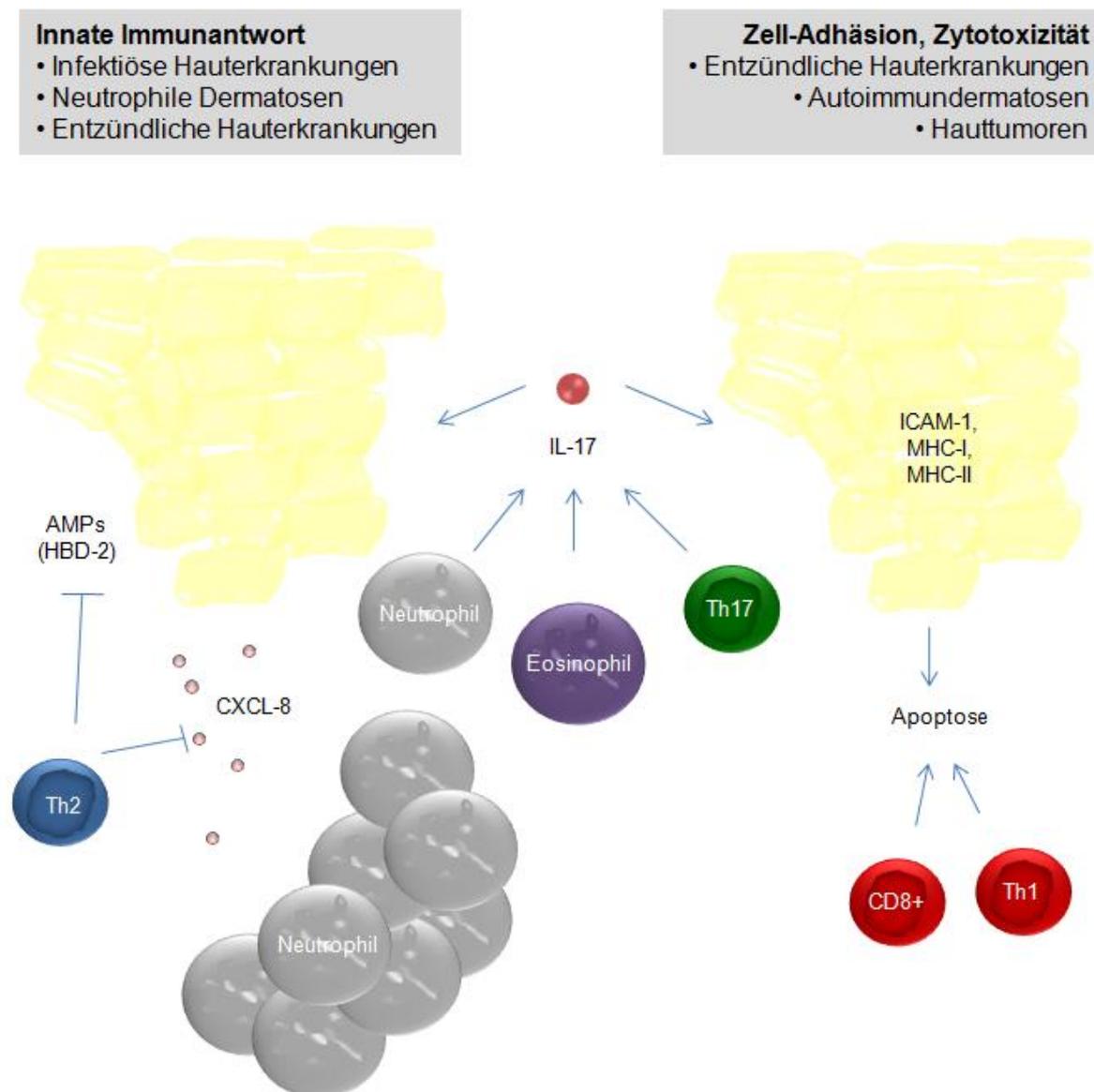


Abbildung 12. Krankheitsbezogene Hauptfunktionen von IL-17 in der Haut.

Unabhängig von infektiösen Hauterkrankungen scheint die Induktion einer innate Immunantwort auch bei weiteren entzündlichen Hautkrankheiten eine Rolle zu spielen (vgl. Abbildung 12). So formuliert eine der gängigsten Theorien zur Pathogenese der Psoriasis eine wichtige Rolle von antimikrobiellen Peptiden wie LL-37 und HBD-2, die im Komplex mit Selbst-DNA über Toll-like Rezeptor 3 (TLR3) von plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) erkannt werden. pDC sezernieren anschließend Interferon- α (IFN- α), das wiederum dermale dendritische Zellen (dDC) aktiviert, die im lokalen Lymphknoten die Differenzierung von Th17 Zellen induzieren^{14, 21, 46, 58}. Damit entsteht ein positiver Feedback-loop, in dessen Zentrum IL-17 steht.

Auch bei der anderen sehr häufigen entzündlichen Hauterkrankung, dem atopischen Ekzem (AE), spielt die IL-17 Signalkaskade eine große Rolle. Hier wurden in dieser Arbeit kaum IL-17+ Granulozyten, wohl aber IL-17+ T Zellen nachgewiesen. Charakteristisch für das AE ist eine große Zahl an IL-4 und IL-13 produzierenden T Zellen in der Haut^{9, 25}. Interessanterweise inhibieren sowohl IL-4 als auch IL-13 die Induktion des innate Immunsystems in der Haut durch IL-17^{3, 37}. IL-17 ist somit beim AE nachweisbar, aber es ist wegen der hohen Zahl an Th2 Zellen nicht effektiv²⁶. Dieser gestörte IL-17 Signalweg ist wahrscheinlich mit dafür ursächlich, dass bei fast allen Patienten mit AE *Staphylococcus aureus* auf der Haut nachweisbar ist⁹.

Auch bei neutrophilen Dermatosen wie Vaskulitiden, insbesondere Pyoderma gangraenosum, Sweet Syndrom und Arzneimittelexanthemen scheint das innate Immunsystem eine vordergründige Rolle zu spielen. Hier fanden sich in dieser Arbeit die insgesamt sowohl relativ als auch absolut höchsten Zahlen IL-17+ Immunzellen. Insbesondere im Hinblick auf die positiven Feedback-Mechanismen (vgl. 5.1, zelluläre Quellen von IL-17) scheint IL-17 eine wichtige Rolle bei diesen Erkrankungen zu spielen. Aus dieser Sicht erscheint es angebracht, sich neutrophile Dermatosen wie überschießende Immunreaktionen der Haut vorzustellen, bei denen regulatorische und die Immunantwort limitierende Faktoren nicht funktionell greifen und deshalb ein inflammatorischer Teufelskreis mit dem Zentrum IL-17 in der Haut entsteht.

5.1.3 Verstärkte Zytotoxische Immunantwort durch IL-17

In dieser Arbeit wurden auch einige Krankheitsbilder untersucht, bei denen die innate Immunantwort mit der dominanten Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten kaum eine pathogenetische Rolle zu spielen scheint. Dennoch wurden bei einigen dieser Erkrankungen, wie zum Beispiel bei Tumoren der Haut, substantielle Mengen IL-17+ Immunzellen in der veränderten Haut nachgewiesen.

Bei diesen Krankheiten ist hochwahrscheinlich ein zweiter wesentlicher funktioneller Aspekt von IL-17 zu berücksichtigen. So konnte gezeigt werden, dass IL-17 synergistisch mit Interferon- γ (IFN- γ) verschiedene Moleküle auf Epithelzellen induziert. Diese Moleküle wie MHC-I, MHC-II und ICAM-1 dienen dem Zell-Zell-Kontakt von Immunzellen wie T Zellen und Epithelzellen. Die Folge ist eine längere und intensive Bindung beider Zelltypen, die im Modell des allergischen Kontaktekzems unabhängig von dem auslösenden Antigen dazu führte, dass Epithelzellen in Apoptose gingen^{2, 61}. IL-17 trägt also zur unspezifischen Apoptose-Induktion in der Haut bei. Dieser Mechanismus ist sicher für chronisch-entzündliche Hauterkrankungen wichtig, könnte aber auch bei Autoimmunerkrankungen der Haut und bei epithelialen Tumoren eine wichtige Rolle spielen. Dazu passt, dass nicht-epitheliale Tumoren wie Melanome und Lymphome eine deutlich niedrigere Zahl an IL-17+ Zellen in der Haut aufwiesen als die epithelialen Tumore Basalzellkarzinom und spinözelluläres Karzinom. Es scheint also auch hier so zu sein, dass IL-17+ Immunzellen selektiv und abhängig von der Entität des Tumors in die Haut gelockt werden (vgl. 5.1.2). Ob diese Apoptose-Induktion maligner Epithelzellen durch IL-17 eine klinische Rolle spielt, müssen künftige klinische Studien klären.

Eine Sonderform kutaner Tumoren hinsichtlich IL-17 spielen T Zell-Lymphome der Haut. Hier konnte diese Arbeit klar zeigen, dass die Zahl IL-17+ einwandernder T Zellen im nicht-malignen entzündlichen Begleitinfiltrat sehr niedrig ist. Je nachdem aber, ob die malignen Lymphozyten von IL-17+ Vorläuferzellen abstammten oder nicht, fand sich entweder eine komplett negative Färbung (14/15 untersuchte Fälle der hier vorgestellten Arbeit), oder eine hohe Positivität >80% des Infiltrates (1/15 Fällen). Dies zeigt auch, dass kutane T Zell-Lymphome in der Regel hoch genug differenziert bleiben, um die ursprüngliche biologische Funktion wie Zytokinsekretion beizubehalten.

5.2 Klinische Konsequenzen

Ein wesentliches und klinisch bedeutsames Ergebnis dieser Arbeit ist die Erkenntnis, dass die Sekretion von IL-17 innerhalb der verschiedenen Hautkrankheiten sehr charakteristisch ist und in allen untersuchten Patienten ähnliche IL-17 Konzentrationen und zelluläre Muster aufwies. Diese krankheitsspezifische *in situ* IL-17 Expression in der Haut hat zur Folge, dass eine relativ präzise Vorhersage darüber gemacht werden kann, in welchen Hautkrankheiten IL-17 wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielt und – für den klinisch tätigen Arzt wesentlich bedeutender – bei welchen Erkrankungen eine therapeutische Intervention mit dem IL-17 Signalweg klinisch sinnvoll sein könnte.

Bislang sind zwei unterschiedliche Medikamente, die in den IL-17 Signalweg eingreifen, zugelassen, beziehungsweise befinden sich in klinischer Erprobung. Das erste dieser Medikamente ist ein Antikörper gegen die p40-Untereinheit von IL-12, die ein Teil der Zytokine IL-12 und IL-23 darstellt. Damit blockiert dieser Antikörper zwei Zytokine, die wesentlich für die Differenzierung von Th1 Zellen (IL-12) beziehungsweise von Th17 Zellen (IL-23) sind. Dieses Medikament wird Ustekinumab genannt und ist für die chronisch-entzündliche Hautkrankheit Psoriasis zugelassen. Das zweite Medikament ist ein Antikörper, der direkt IL-17 neutralisiert. Dieses Wirkprinzip wird derzeit mit zwei Antikörpern (AIN457, LY2439821) unterschiedlicher Pharmunternehmen in klinischen Phase II Studien in der Psoriasis untersucht (www.clinicaltrials.gov).

Diese beiden Medikamente wirken also über grundsätzlich unterschiedliche Mechanismen; während Ustekinumab in die frühe T Zell-Differenzierung eingreift, neutralisiert anti-IL-17 direkt das Effektormolekül.

Um entscheiden zu können, bei welchen Erkrankungen welche Therapie sinnvoll sein könnte, muss zunächst definiert werden, wo konstant hohe Konzentrationen an IL-17 in der Haut nachweisbar sind. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit untersuchten Hautkrankheiten und teilt sie in drei Gruppen ein: solche, bei denen insgesamt hohe Mengen an IL-17 nachweisbar waren, die als Quelle von IL-17 aber überwiegend Lymphozyten aufwiesen; zweitens Krankheiten, die mit vielen IL-17+ Lymphozyten und Granulozyten einhergingen; und drittens Erkrankungen, bei denen nur wenige IL-17+ Immunzellen im Infiltrat nachweisbar waren.

	Krankheitsbild
Hohe Mengen IL-17+ T Zellen, kaum Granulozyten	Abszess, Ekzem, fibrosierende Autoimmunerkrankungen (Acrodermatitis chronica atrophicans, Morphea, Lichen sclerosus et atrophicus), Granuloma anulare, Basalzellkarzinom, spinozelluläres Karzinom
Hohe Mengen IL-17+ Granulozyten	Tinea, Abszess, Psoriasis, Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum, Arzneimittlexanthem, Sweet Syndrom, Rosazea, bullöse Autoimmundermatosen (Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid), atypisches Fibroxanthom
Insgesamt wenig IL-17+ Immuninfiltrat	Condyloma acuminatum, Verruca vulgaris, Lichen planus, Lupus erythematodes, Sarkoidose, aktinische Keratose, Melanom, Lymphom

Tabelle 3. Einteilung der in dieser Studie untersuchten Hautkrankheiten nach Zahl und Entität IL-17+ Immunzellen.

Natürlich erscheint eine IL-17 beeinflussende Therapie bei Krankheiten der Gruppe 3 zunächst wenig sinnvoll, bei den Gruppen 1 und 2 dagegen durchaus logisch. Welches in den IL-17 Signalweg eingreifende Therapeutikum sinnvoller ist, lässt sich ebenfalls anhand Tabelle 3 abschätzen: da anti-IL-12p40 Antikörper nur die T Zell-Differenzierung in Th17 Zellen hemmen, werden sie vermutlich weniger effektiv wirken bei Krankheiten, die auch durch ein massives IL-17+ granulozytäres Infiltrat gekennzeichnet sind. Hier wäre eine direkte Neutralisierung von IL-17 wahrscheinlich sinnvoller.

Der zweite Aspekt, der bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss, ist der ökonomische und klinische Therapiedruck. Ustekinumab ist mit etwa 20.000Euro Jahrestherapiekosten pro Patient (www.roteliste.de) ein sehr teures Medikament. Es

ist davon auszugehen, dass nach Zulassung auch anti-IL-17 Biologika in einem ähnlichen Kostenrahmen angesiedelt sein dürften. Daraus folgt, dass diese Therapien nur dann verschrieben werden sollten, wenn zwei grundsätzliche Kriterien erfüllt sind: es muss sich um eine schwere, chronische Erkrankung mit starker Beeinträchtigung der Lebensqualität oder der Lebenserwartung des betroffenen Patienten handeln und zweitens sollte keine günstigere Therapie mit vergleichbarer Wirksamkeit existieren.

Tabelle 4 gibt einen Überblick darüber, bei welchen Erkrankungen in ihrer therapieresistenten Form eine Intervention mit Ustekinumab (Gruppe 1) und/ oder anti-IL-17 (Gruppe 2) sinnvoll erscheint.

	Krankheitsbild
Anti-IL-12p40 Intervention sinnvoll	Granuloma anulare Abszess, Ekzem, Psoriasis, fibrosierende Autoimmunerkrankungen (Acrodermatitis chronica atrophicans, Morphea, Lichen sclerosus et atrophicus), Granuloma anulare
Anti-IL-17 Intervention sinnvoll	Psoriasis, Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum, bullöse Autoimmundermatosen (Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid)
Intervention mit IL-17 Signalweg nicht sinnvoll	Basalzellkarzinom, spinozelluläres Karzinom, Tinea, Abszess, Condyloma acuminatum, Arzneimittelexanthem, Rosazea, Sweet Syndrom, atypisches Fibroxanthom, Verruca vulgaris, Lichen planus, Lupus erythematodes, Sarkoidose, aktinische Keratose, Melanom, Lymphom

Tabelle 4. Einteilung der in dieser Studie untersuchten Hautkrankheiten nach Zahl und Entität IL-17+ Immunzellen.

Für einige dieser Krankheitsbilder existieren bereits gute Daten zur Wirksamkeit. So konnte gezeigt werden, dass sowohl Ustekinumab³³ als auch das Konkurrenzprodukt Briakinumab⁶⁹ mit gleichem Wirkmechanismus sehr effektiv bei der Psoriasis helfen. Briakinumab wurde allerdings noch vor der Zulassung von der Pharmafirma vom Markt genommen. Auch anti-IL-17 scheint gute Wirksamkeit bei der Psoriasis zu zeigen. Ustekinumab wurde darüber hinaus in bisher jeweils zwei Fällen beim atopischen Ekzem^{29, 63} und beim Pyoderma gangraenosum^{30, 34} verwendet. Diese Daten deuten insgesamt darauf hin, dass die in dieser Arbeit erhaltenen Daten klinisch von großer Relevanz sein könnten.

6 Zusammenfassung

Das Zytokin Interleukin (IL)-17 ist ein wichtiger Botenstoff, der Signale von Immunzellen an Epithelzellen an den Grenzflächen unseres Organismus vermittelt. Während intensive Forschungsbemühungen des letzten Jahrzehnts umfangreiche Erkenntnisse über den molekularen Aufbau, intrazelluläre Signalkaskaden und Effektorfunktionen von IL-17 brachten, ist von wenigen Ausnahmen abgesehen bislang nicht bekannt gewesen, in welchen Hautkrankheiten IL-17 *in situ* exprimiert wird.

Diese Arbeit zeigt in einem globalen Ansatz, dass die Expression von IL-17 sehr krankheitsspezifisch ist, also innerhalb der 30 häufigsten histologisch diagnostizierbaren Hautkrankheiten sehr konstant exprimiert wird. Überraschenderweise konnte in dieser Arbeit auch gezeigt werden, dass abhängig vom Krankheitsbild nicht nur die bereits beschriebenen T Zellen, sondern auch Granulozyten zelluläre Quellen von IL-17 darstellen.

Diese beiden Erkenntnisse, also das Wissen um den Gesamtgehalt an IL-17 in einer Erkrankung und die Qualität des IL-17+ Entzündungsinfiltrates, hat direkte klinische Konsequenzen. Momentan sind zwei therapeutische Prinzipien verfügbar, die in den IL-17 Signalweg eingreifen. Eine dieser Therapien verhindert primär die Differenzierung von Th17 Zellen, also die Entstehung IL-17+ T Zellen; die andere neutralisiert direkt das Effektorzytokin IL-17. Während therapieresistente, schwere Hautkrankheiten, bei denen viele IL-17+ T Zellen charakteristisch sind, durch die Blockierung der Th17 Differenzierung klinisch sehr gut behandelt werden können, erscheint die direkte Neutralisierung von IL-17 bei solchen Erkrankungen, bei denen insbesondere IL-17+ Granulozyten nachweisbar sind, wesentlich sinnvoller. Zur ersten Krankheitsgruppe gehören zum Beispiel chronisch-entzündliche Hauterkrankungen und fibrosierende Autoimmundermatosen, zur zweiten neutrophile Dermatosen und bullöse Autoimmundermatosen.

Erste publizierte Heilversuche mit den angesprochenen neuen Therapien bestätigen diese Theorie. Diese Tatsache belegt die klinische Relevanz der hier vorgelegten Arbeit. Die Erkenntnisse dieser Arbeit bilden zudem die Grundlage für weitere klinische Studien zur Wirksamkeit von Therapien, die in den IL-17 Signalweg eingreifen.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Acosta-Rodriguez, E. V., Rivino, L., Geginat, J., Jarrossay, D., Gattorno, M., Lanzavecchia, A., Sallusto, F. and Napolitani, G. (2007) Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 8:639-646.
- 2 Albanesi, C., Cavani, A. and Girolomoni, G. (1999) IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 162:494-502.
- 3 Albanesi, C., Fairchild, H. R., Madonna, S., Scarponi, C., De Pita, O., Leung, D. Y. and Howell, M. D. (2007) IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol* 179:984-992.
- 4 Albanesi, C., Scarponi, C., Cavani, A., Federici, M., Nasorri, F. and Girolomoni, G. (2000) Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 115:81-87.
- 5 Amadi-Obi, A., Yu, C. R., Liu, X., Mahdi, R. M., Clarke, G. L., Nussenblatt, R. B., Gery, I., Lee, Y. S. and Egwuagu, C. E. (2007) TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 13:711-718.
- 6 Annunziato, F., Cosmi, L., Santarlasci, V., Maggi, L., Liotta, F., Mazzinghi, B., Parente, E., Fili, L., Ferri, S., Frosali, F., Giudici, F., Romagnani, P., Parronchi, P., Tonelli, F., Maggi, E. and Romagnani, S. (2007) Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 204:1849-1861.
- 7 Awane, M., Andres, P. G., Li, D. J. and Reinecker, H. C. (1999) NF-kappa B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol* 162:5337-5344.
- 8 Bai, H., Cheng, J., Gao, X., Joyee, A. G., Fan, Y., Wang, S., Jiao, L., Yao, Z. and Yang, X. (2009) IL-17/Th17 promotes type 1 T cell immunity against pulmonary intracellular bacterial infection through modulating dendritic cell function. *J Immunol* 183:5886-5895.
- 9 Bieber, T. (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358:1483-1494.
- 10 Boniface, K., Bak-Jensen, K. S., Li, Y., Blumenschein, W. M., McGeachy, M. J., McClanahan, T. K., McKenzie, B. S., Kastelein, R. A., Cua, D. J. and de Waal Malefyt, R. (2009) Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling. *J Exp Med* 206:535-548.
- 11 Braun, R. K., Ferrick, C., Neubauer, P., Sjoding, M., Sterner-Kock, A., Kock, M., Putney, L., Ferrick, D. A., Hyde, D. M. and Love, R. B. (2008) IL-17 producing gammadelta T cells are required for a controlled inflammatory response after bleomycin-induced lung injury. *Inflammation* 31:167-179.

- 12** Burgler, S., Ouaked, N., Bassin, C., Basinski, T. M., Mantel, P. Y., Siegmund, K., Meyer, N., Akdis, C. A. and Schmidt-Weber, C. B. (2009) Differentiation and functional analysis of human T(H)17 cells. *J Allergy Clin Immunol* 123:588-595, 595 e581-587.
- 13** Cai, L., Yin, J. P., Starovasnik, M. A., Hogue, D. A., Hillan, K. J., Mort, J. S. and Filvaroff, E. H. (2001) Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo. *Cytokine* 16:10-21.
- 14** Cavassani, K. A., Ishii, M., Wen, H., Schaller, M. A., Lincoln, P. M., Lukacs, N. W., Hogaboam, C. M. and Kunkel, S. L. (2008) TLR3 is an endogenous sensor of tissue necrosis during acute inflammatory events. *J Exp Med* 205:2609-2621.
- 15** Chabaud, M., Garnero, P., Dayer, J. M., Guerne, P. A., Fossiez, F. and Miossec, P. (2000) Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 12:1092-1099.
- 16** Chen, Y., Langrish, C. L., McKenzie, B., Joyce-Shaikh, B., Stumhofer, J. S., McClanahan, T., Blumenschein, W., Churakovsa, T., Low, J., Presta, L., Hunter, C. A., Kastelein, R. A. and Cua, D. J. (2006) Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 116:1317-1326.
- 17** Cosmi, L., Maggi, L., Santarlasci, V., Capone, M., Cardilicchia, E., Frosali, F., Querci, V., Angeli, R., Matucci, A., Fambrini, M., Liotta, F., Parronchi, P., Maggi, E., Romagnani, S. and Annunziato, F. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 125:222-230 e221-224.
- 18** Cua, D. J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C. A., Joyce, B., Seymour, B., Lucian, L., To, W., Kwan, S., Churakova, T., Zurawski, S., Wiekowski, M., Lira, S. A., Gorman, D., Kastelein, R. A. and Sedgwick, J. D. (2003) Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421:744-748.
- 19** Cupedo, T., Crellin, N. K., Papazian, N., Rombouts, E. J., Weijer, K., Grogan, J. L., Fibbe, W. E., Cornelissen, J. J. and Spits, H. (2009) Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. *Nat Immunol* 10:66-74.
- 20** Datta, S., Novotny, M., Pavicic, P. G., Jr., Zhao, C., Herjan, T., Hartupee, J. and Hamilton, T. (2010) IL-17 regulates CXCL1 mRNA stability via an AUUUA/tristetraprolin-independent sequence. *J Immunol* 184:1484-1491.
- 21** Di Cesare, A., Di Meglio, P. and Nestle, F. O. (2009) The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 129:1339-1350.
- 22** Esnault, S., Kelly, E. A., Nettenstrom, L. M., Cook, E. B., Seroogy, C. M. and Jarjour, N. N. (2012) Human eosinophils release IL-1ss and increase expression of IL-17A in activated CD4(+) T lymphocytes. *Clin Exp Allergy* 42:1756-1764.
- 23** Eyerich, K., Eyerich, S., Hiller, J., Behrendt, H. and Traidl-Hoffmann, C. Chronic mucocutaneous candidiasis, from bench to bedside. *Eur J Dermatol* 20:260-265.
- 24** Eyerich, K., Foerster, S., Rombold, S., Seidl, H. P., Behrendt, H., Hofmann, H., Ring, J. and Traidl-Hoffmann, C. (2008) Patients with chronic mucocutaneous

candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 128:2640-2645.

25 Eyerich, K., Huss-Marp, J., Darsow, U., Wollenberg, A., Foerster, S., Ring, J., Behrendt, H. and Traidl-Hoffmann, C. (2008) Pollen grains induce a rapid and biphasic eczematous immune response in atopic eczema patients. *Int Arch Allergy Immunol* 145:213-223.

26 Eyerich, K., Pennino, D., Scarponi, C., Foerster, S., Nasorri, F., Behrendt, H., Ring, J., Traidl-Hoffmann, C., Albanesi, C. and Cavani, A. (2009) IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response. *J Allergy Clin Immunol* 123:59-66 e54.

27 Eyerich, S., Eyerich, K., Cavani, A. and Schmidt-Weber, C. IL-17 and IL-22: siblings, not twins. *Trends Immunol* 31:354-361.

28 Eyerich, S., Eyerich, K., Pennino, D., Carbone, T., Nasorri, F., Pallotta, S., Cianfarani, F., Odorisio, T., Traidl-Hoffmann, C., Behrendt, H., Durham, S. R., Schmidt-Weber, C. B. and Cavani, A. (2009) Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 119:3573-3585.

29 Eyerich, S., Onken, A. T., Weidinger, S., Franke, A., Nasorri, F., Pennino, D., Grosber, M., Pfab, F., Schmidt-Weber, C. B., Mempel, M., Hein, R., Ring, J., Cavani, A. and Eyerich, K. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 365:231-238.

30 Fahmy, M., Ramamoorthy, S., Hata, T. and Sandborn, W. J. (2012) Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Am J Gastroenterol* 107:794-795.

31 Ferretti, S., Bonneau, O., Dubois, G. R., Jones, C. E. and Trifilieff, A. (2003) IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol* 170:2106-2112.

32 Gasse, P., Riteau, N., Charron, S., Girre, S., Fick, L., Petrilli, V., Tschopp, J., Lagente, V., Quesniaux, V. F., Ryffel, B. and Couillin, I. (2009) Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 179:903-913.

33 Griffiths, C. E., Strober, B. E., van de Kerkhof, P., Ho, V., Fidelus-Gort, R., Yeilding, N., Guzzo, C., Xia, Y., Zhou, B., Li, S., Dooley, L. T., Goldstein, N. H. and Menter, A. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 362:118-128.

34 Guenova, E., Teske, A., Fehrenbacher, B., Hoerber, S., Adamczyk, A., Schaller, M., Hoetzenecker, W. and Biedermann, T. (2011) Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol* 147:1203-1205.

35 Haak, S., Croxford, A. L., Kreyborg, K., Heppner, F. L., Pouly, S., Becher, B. and Waisman, A. (2009) IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuro-inflammation in mice. *J Clin Invest* 119:61-69.

36 Hartupée, J., Liu, C., Novotny, M., Sun, D., Li, X. and Hamilton, T. A. (2009) IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol* 182:1660-1666.

- 37** Howell, M. D., Boguniewicz, M., Pastore, S., Novak, N., Bieber, T., Girolomoni, G. and Leung, D. Y. (2006) Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 121:332-338.
- 38** Huang, W., Na, L., Fidel, P. L. and Schwarzenberger, P. (2004) Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis* 190:624-631.
- 39** Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T., Kadoki, M., Nambu, A., Komiyama, Y., Fujikado, N., Tanahashi, Y., Akitsu, A., Kotaki, H., Sudo, K., Nakae, S., Sasakawa, C. and Iwakura, Y. (2009) Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 30:108-119.
- 40** Kawaguchi, M., Onuchic, L. F. and Huang, S. K. (2002) Activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2, but not p38 and c-Jun N-terminal kinase, is involved in signaling of a novel cytokine, ML-1. *J Biol Chem* 277:15229-15232.
- 41** Ke, Y., Jiang, G., Sun, D., Kaplan, H. J. and Shao, H. (2009) Retinal Astrocytes respond to IL-17 differently than Retinal Pigment Epithelial cells. *J Leukoc Biol* 86:1377-1384.
- 42** Khader, S. A., Bell, G. K., Pearl, J. E., Fountain, J. J., Rangel-Moreno, J., Cilley, G. E., Shen, F., Eaton, S. M., Gaffen, S. L., Swain, S. L., Locksley, R. M., Haynes, L., Randall, T. D. and Cooper, A. M. (2007) IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol* 8:369-377.
- 43** Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M. and Kuchroo, V. K. (2009) IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 27:485-517.
- 44** Kryczek, I., Wei, S., Vatan, L., Escara-Wilke, J., Szeliga, W., Keller, E. T. and Zou, W. (2007) Cutting edge: opposite effects of IL-1 and IL-2 on the regulation of IL-17⁺ T cell pool IL-1 subverts IL-2-mediated suppression. *J Immunol* 179:1423-1426.
- 45** Laan, M., Cui, Z. H., Hoshino, H., Lotvall, J., Sjostrand, M., Gruenert, D. C., Skoogh, B. E. and Linden, A. (1999) Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 162:2347-2352.
- 46** Lai, Y., Di Nardo, A., Nakatsuji, T., Leichtle, A., Yang, Y., Cogen, A. L., Wu, Z. R., Hooper, L. V., Schmidt, R. R., von Aulock, S., Radek, K. A., Huang, C. M., Ryan, A. F. and Gallo, R. L. (2009) Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med* 15:1377-1382.
- 47** Li, L., Huang, L., Vergis, A. L., Ye, H., Bajwa, A., Narayan, V., Strieter, R. M., Rosin, D. L. and Okusa, M. D. (2010) IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 120:331-342.
- 48** Li, Y., Chu, N., Hu, A., Gran, B., Rostami, A. and Zhang, G. X. (2007) Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain* 130:490-501.
- 49** Liang, S. C., Long, A. J., Bennett, F., Whitters, M. J., Karim, R., Collins, M., Goldman, S. J., Dunussi-Joannopoulos, K., Williams, C. M., Wright, J. F. and Fouser,

- L. A. (2007) An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol* 179:7791-7799.
- 50** Liang, S. C., Tan, X. Y., Luxenberg, D. P., Karim, R., Dunussi-Joannopoulos, K., Collins, M. and Fouser, L. A. (2006) Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 203:2271-2279.
- 51** Lin, Y., Ritchea, S., Logar, A., Slight, S., Messmer, M., Rangel-Moreno, J., Guglani, L., Alcorn, J. F., Strawbridge, H., Park, S. M., Onishi, R., Nyugen, N., Walter, M. J., Pociask, D., Randall, T. D., Gaffen, S. L., Iwakura, Y., Kolls, J. K. and Khader, S. A. (2009) Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity* 31:799-810.
- 52** Lubberts, E., van den Bersselaar, L., Oppers-Walgreen, B., Schwarzenberger, P., Coenen-de Roo, C. J., Kolls, J. K., Joosten, L. A. and van den Berg, W. B. (2003) IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 170:2655-2662.
- 53** Manel, N., Unutmaz, D. and Littman, D. R. (2008) The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 9:641-649.
- 54** Milner, J. D., Brenchley, J. M., Laurence, A., Freeman, A. F., Hill, B. J., Elias, K. M., Kanno, Y., Spalding, C., Elloumi, H. Z., Paulson, M. L., Davis, J., Hsu, A., Asher, A. I., O'Shea, J., Holland, S. M., Paul, W. E. and Douek, D. C. (2008) Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 452:773-776.
- 55** Moseley, T. A., Haudenschild, D. R., Rose, L. and Reddi, A. H. (2003) Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 14:155-174.
- 56** Murdock, B. J., Falkowski, N. R., Shreiner, A. B., Sadighi Akha, A. A., McDonald, R. A., White, E. S., Toews, G. B. and Huffnagle, G. B. (2012) Interleukin-17 drives pulmonary eosinophilia following repeated exposure to *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect Immun* 80:1424-1436.
- 57** Murphy, C. A., Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W., McClanahan, T., Kastelein, R. A., Sedgwick, J. D. and Cua, D. J. (2003) Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 198:1951-1957.
- 58** Nestle, F. O., Kaplan, D. H. and Barker, J. (2009) Psoriasis. *N Engl J Med* 361:496-509.
- 59** Nograles, K. E., Zaba, L. C., Guttman-Yassky, E., Fuentes-Duculan, J., Suarez-Farinas, M., Cardinale, I., Khatcherian, A., Gonzalez, J., Pierson, K. C., White, T. R., Pensabene, C., Coats, I., Novitskaya, I., Lowes, M. A. and Krueger, J. G. (2008) Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 159:1092-1102.
- 60** Peng, M. Y., Wang, Z. H., Yao, C. Y., Jiang, L. N., Jin, Q. L., Wang, J. and Li, B. Q. (2008) Interleukin 17-producing gamma delta T cells increased in patients with active pulmonary tuberculosis. *Cell Mol Immunol* 5:203-208.

- 61** Pennino, D., Eyerich, K., Scarponi, C., Carbone, T., Eyerich, S., Nasorri, F., Garcovich, S., Traidl-Hoffmann, C., Albanesi, C. and Cavani, A. IL-17 amplifies human contact hypersensitivity by licensing hapten nonspecific Th1 cells to kill autologous keratinocytes. *J Immunol* 184:4880-4888.
- 62** Pitta, M. G., Romano, A., Cabantous, S., Henri, S., Hammad, A., Kouriba, B., Argiro, L., el Kheir, M., Bucheton, B., Mary, C., El-Safi, S. H. and Dessein, A. (2009) IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani*. *J Clin Invest* 119:2379-2387.
- 63** Puya, R., Alvarez-Lopez, M., Velez, A., Casas Asuncion, E. and Moreno, J. C. (2012) Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol* 51:115-116.
- 64** Qian, Y., Liu, C., Hartupée, J., Altuntas, C. Z., Gulen, M. F., Jane-Wit, D., Xiao, J., Lu, Y., Giltiay, N., Liu, J., Kordula, T., Zhang, Q. W., Vallance, B., Swaidani, S., Aronica, M., Tuohy, V. K., Hamilton, T. and Li, X. (2007) The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol* 8:247-256.
- 65** Rachitskaya, A. V., Hansen, A. M., Horai, R., Li, Z., Villasmil, R., Luger, D., Nussenblatt, R. B. and Caspi, R. R. (2008) Cutting edge: NKT cells constitutively express IL-23 receptor and ROR γ and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion. *J Immunol* 180:5167-5171.
- 66** Raffatellu, M., Santos, R. L., Verhoeven, D. E., George, M. D., Wilson, R. P., Winter, S. E., Godinez, I., Sankaran, S., Paixao, T. A., Gordon, M. A., Kolls, J. K., Dandekar, S. and Baumler, A. J. (2008) Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes *Salmonella* dissemination from the gut. *Nat Med* 14:421-428.
- 67** Rangachari, M., Mauermann, N., Marty, R. R., Dirnhofer, S., Kurrer, M. O., Komnenovic, V., Penninger, J. M. and Eriksson, U. (2006) T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17. *J Exp Med* 203:2009-2019.
- 68** Reboldi, A., Coisne, C., Baumjohann, D., Benvenuto, F., Bottinelli, D., Lira, S., Uccelli, A., Lanzavecchia, A., Engelhardt, B. and Sallusto, F. (2009) C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol* 10:514-523.
- 69** Reich, K., Langley, R. G., Papp, K. A., Ortonne, J. P., Unnebrink, K., Kaul, M. and Valdes, J. M. (2011) A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 365:1586-1596.
- 70** Rouvier, E., Luciani, M. F., Mattei, M. G., Denizot, F. and Golstein, P. (1993) CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 150:5445-5456.
- 71** Schwandner, R., Yamaguchi, K. and Cao, Z. (2000) Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)6 in interleukin 17 signal transduction. *J Exp Med* 191:1233-1240.

- 72** Shin, H. C., Benbernou, N., Esnault, S. and Guenounou, M. (1999) Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. *Cytokine* 11:257-266.
- 73** Siegmund, K., Ruckert, B., Ouaked, N., Burgler, S., Speiser, A., Akdis, C. A. and Schmidt-Weber, C. B. (2009) Unique phenotype of human tonsillar and in vitro-induced FOXP3+CD8+ T cells. *J Immunol* 182:2124-2130.
- 74** Silva, W. A., Jr., Covas, D. T., Panepucci, R. A., Proto-Siqueira, R., Siufi, J. L., Zanette, D. L., Santos, A. R. and Zago, M. A. (2003) The profile of gene expression of human marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 21:661-669.
- 75** Stumhofer, J. S., Laurence, A., Wilson, E. H., Huang, E., Tato, C. M., Johnson, L. M., Villarino, A. V., Huang, Q., Yoshimura, A., Sehy, D., Saris, C. J., O'Shea, J. J., Hennighausen, L., Ernst, M. and Hunter, C. A. (2006) Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol* 7:937-945.
- 76** Zheng, S. G., Wang, J. and Horwitz, D. A. (2008) Cutting edge: Foxp3+CD4+CD25+ regulatory T cells induced by IL-2 and TGF-beta are resistant to Th17 conversion by IL-6. *J Immunol* 180:7112-7116.
- 77** Zrioual, S., Ecochard, R., Tournadre, A., Lenief, V., Cazalis, M. A. and Miossec, P. (2009) Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol* 182:3112-3120.

8 Lebenslauf

Name: Mattias Fischer-Stabauer
86633 Neuburg an der Donau
Geburtsdatum: 14.07.1975
Geburtsort: Düsseldorf
Familienstand: Verheiratet, vier Kinder

Ausbildung:

Mai 2006: Abschluss des Medizinstudiums
Oktober 2001 – Mai 2006: Studium der Humanmedizin, Klinikum Rechts der Isar, TU München
Mai 1997 – Sept. 2001: Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilian-Universität, München
Juli 1995 – Mai 1997: Soldat auf Zeit beim Jagdgeschwader 74 in Neuburg an der Donau
Juni 1995: Allgemeine Hochschulreife
1990 – 1995: Descartes-Gymnasium, Neuburg an der Donau
1985 – 1990: Görres-Gymnasium, Düsseldorf
1981 – 1985: Montessori Grundschule, Düsseldorf

Auslandsaufenthalte:

März – April 2004: Famulatur (Chirurgie), Nordlands Sykehuset, Bodø, Norwegen
Juli – August 2003: Famulatur (Chirurgie), Hopital Bethesda, Agou-Nyogbo, Togo
September – Oktober 2002: Famulatur (Orthopädie), Cornwall Regional Hospital, Montego Bay, Jamaica

9 Dank

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Kilian Eyerich, ohne den diese Promotion niemals entstanden wäre. Ohne seine Unterstützung hätte ich mich nicht mehr dazu entschlossen, parallel zur Praxistätigkeit ein solches Projekt anzugehen.

Des weiteren bedanke ich mich bei meiner Ehefrau Stephanie und bei meiner Mutter für die moralische Unterstützung.

Dankbar bin ich auch Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring für die Möglichkeit an seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rüdiger Hein für seine grossartige Unterstützung.

10 Anhang

Quantifizierung IL-17 Immunhistchemien in 289 Einzelschnitten der 30 häufigsten histologisch diagnostizierten Erkrankungen

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.	
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granul oz.	IL-17+ Lymph.		
307/08	ACA	14	0		1	0	16	0	1	0
307/08	ACA	15	4		0	0	21	4	3	0
1090/08	ACA	25	1		11	1	28	1	12	0
1090/08	ACA	9	1		3	0	14	2	4	0
1737/08	ACA	11	0		3	0	14	0	4	0
2720/08	ACA	51	0		3	0	49	1	3	0
2556/08	ACA	67	0		4	0	79	3	5	0
107/09	ACA	23	0		5	0	21	2	5	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM	
Acrodermatitis chronica atrophicans		28,5625	7,70693	1,1875	0,452547	4,1875	1,1492	0,0625	0,0625	

Lymphozyten	Mittelwert		IL-17+ Gran.	Lymphozyten	SEM		IL-17+ Gran.
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.			Granulozyten	IL-17+ Lymph.	
15	0	1	0	1,414213	6	0	0
18	4	1,5	0	4,242640	7	0	2,1213203
26,5	1	11,5	0,5	2,121320	3	0	0,7071068
11,5	1,5	3,5	0	3,535533	9	0,707107	0,7071068
12,5	0	3,5	0	2,121320	3	0	0,7071068
50	0,5	3	0	1,414213	6	0,707107	0
73	1,5	4,5	0	8,485281	4	2,12132	0,7071068
22	1	5	0	1,414213	6	1,414214	0
IL-17-lymph.	SEM	IL-17-gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
24,375		1,125		14,66083	2		
					5,2631579		

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.	
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granuloz .	IL-17+ Lymph.		
4481/08	AFX	13	49		1	49	12	41	1	40
571/08	AFX	12	8		3	4	19	8	3	3
571/08	AFX	23	14		3	5	21	17	4	3
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM	
Atypisches Fibroxanthom		14	2,80377	22,83333	11,2928	2	2,5	0,76376	17,3333	13,5841

Lymphozyten	Mittelwert		IL-17+ Gran.	Lymphozyten	SEM		IL-17+ Gran.	
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.			Granulozyte n	IL-17+ Lymph.		
12,5	45	1	44,5	0,707106	8	5,656854	0	6,363961

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

15,5	8	3	3,5	4,949747	5	0	0	0,707107
22	15,5	3,5	4	1,414213	6	2,12132	0,7071068	1,414214
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.			
11,5		5,5		17,85714	3		75,912409	

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	
167/08	AK	24	4	1	1	21	3	1	1
125/08	AK	19	3	3	0	17	2	2	0
259/08	AK	51	0	3	0	47	1	4	0
199/08	AK	nicht auswertbar							
241/08	AK	47	4	6	0	48	3	5	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Aktinische Keratose		34,25	8,14069	13,5	11,35048	2,625	0,59073	1,625	1,313

Lymphozyten	Mittelwert		IL-17+ Gran.	Lymphozyten	SEM		IL-17+ Gran.
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.			Granulozyten	IL-17+ Lymph.	
22,5	3,5	1	1	2,1213203	0,707107	0	0
18	2,5	2,5	0	1,4142136	0,707107	0,7071068	0
49	0,5	3,5	0	2,8284271	0,707107	0,7071068	0
47,5	47,5	3,5	5,5	0,7071068	0,707107	0,7071068	0,707107

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
31,625		11,875		7,6642336	12,037037

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	
789/08	AZ	54	23	3	5	51	19	3	4
1286/08	AZ	26	2	3	0	28	3	3	0
586/08	AZ	100	43	14	21	59	94	6	43
897/08	AZ	73	39	6	3	69	41	7	4
1286/08	AZ	34	10	3	1	45	20	3	2
789/08	AZ	78	24	4	11	69	31	4	16
784/08	AZ	104	21	7	5	78	15	3	3
784/08	AZ	92	8	2	4	78	9	3	3
586/08	AZ	53	21	6	18	47	19	4	15
897/08	AZ	36	14	2	5	31	12	3	4
1867/08	AZ	39	18	2	17	38	20	3	17
1683/08	AZ	49	20	5	10	51	15	5	9
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Arzneimittlexanthem		57,58333	6,23372	22,54167	4,966348	4,333333	0,63763	9,16667	2,65813

Lymphozyten	Mittelwert		IL-17+ Gran.	Lymphozyten	SEM		IL-17+ Gran.
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.			Granulozyten	IL-17+ Lymph.	
52,5	21	3	4,5	2,1213203	2,828427	0	0,707107
27	2,5	3	0	1,4142136	0,707107	0	0

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

79,5	68,5	10	32	28,991378	36,06245	5,6568542	15,55635
71	40	6,5	3,5	2,8284271	1,414214	0,7071068	0,707107
39,5	15	3	1,5	7,7781746	7,071068	0	0,707107
73,5	27,5	4	13,5	6,363961	4,949747	0	3,535534
91	18	5	4	18,384776	4,242641	2,8284271	1,414214
85	8,5	2,5	3,5	9,8994949	0,707107	0,7071068	0,707107
50	20	5	16,5	4,2426407	1,414214	1,4142136	2,12132
33,5	13	2,5	4,5	3,5355339	1,414214	0,7071068	0,707107
38,5	19	2,5	17	0,7071068	1,414214	0,7071068	0
50	17,5	5	9,5	1,4142136	3,535534	0	0,707107

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
53,25		13,375		7,5253256	40,665434

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granuloz	IL-17+ Lymph.	
2630/08	BP	51	43	4	29	48	41	5	30
3700/08	BP	32	18	5	16	37	16	4	14
1523/08	BP	41	1	1	0	32	2	1	0
724/08	BP	41	23	3	15	38	21	3	16
724/08	BP	112	66	16	24	91	47	17	8
781/08	BP	130	50	30	20	145	41	27	7
326/08	BP	79	35	20	12	85	55	17	8
1523/08	BP	53	40	2	3	71	28	4	3
781/08	BP	31	5	7	2	36	4	7	1
326/08	BP	24	21	2	15	23	18	2	11
2279/08	BP	110	21	9	6	109	20	12	8
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Bullöses Pemphigoid		64,5	11,3664	28	5,376295	9	2,62592	11,2727	2,53194

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
49,5	42	4,5	29,5	2,1213203	1,414214	0,7071068	0,707107
34,5	17	4,5	15	3,5355339	1,414214	0,7071068	1,414214
36,5	1,5	1	0	6,363961	0,707107	0	0
39,5	22	3	15,5	2,1213203	1,414214	0	0,707107
101,5	56,5	16,5	16	14,849242	13,43503	0,7071068	11,31371
137,5	45,5	28,5	13,5	10,606602	6,363961	2,1213203	9,192388
82	45	18,5	10	4,2426407	14,14214	2,1213203	2,828427
62	34	3	3	12,727922	8,485281	1,4142136	0
33,5	4,5	7	1,5	3,5355339	0,707107	0	0,707107
23,5	19,5	2	13	0,7071068	2,12132	0	2,828427
109,5	20,5	10,5	7	0,7071068	0,707107	2,1213203	1,414214

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
55,5		16,72727		13,953488	40,25974

Gesichtsfeld 1

Gesichtsfeld 2

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Nummer	Diagnose	Lymph.	Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granul oz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
340/08	oberfl. BCC	6	1	1	0	12	2	3	0
386/08	oberfl. BCC	41	0	9	0	31	2	7	0
347/08	oberfl. BCC	31	1	5	0	29	2	4	0
319/08	oberfl. BCC	105	3	25	0	125	0	28	0
280/08	oberfl. BCC	37	6	4	2	43	5	4	1
347/08	oberfl. BCC	58	11	6	0	63	7	7	0
386/08	oberfl. BCC	54	9	9	2	48	8	7	1
148/08	oberfl. BCC	31	5	3	2	27	5	3	1
196/08	oberfl. BCC	48	3	7	0	43	2	6	1
280/08	oberfl. BCC	90	7	14	2	87	5	8	1
196/08	oberfl. BCC	19	3	4	0	27	4	4	1
280/08	oberfl. BCC	89	4	15	0	91	3	12	0
280/08	oberfl. BCC	37	12	4	5	39	9	6	4
319/08	oberfl. BCC	41	9	16	7	44	1	12	0
386/08	oberfl. BCC	27	0	7	0	25	1	4	0
Rom1		53	0	21	0	59	1	20	0
Rom2		31	0	10	0	37	0	9	0
Mittelwert oberflächliches Basalzellkarzinom		Gesamt- lymph. 47,88235	SEM 6,63596	Gesamt- tgran. 3,852941	SEM 0,782112	IL-17+ lymph. 8,941176	SEM 1,5880	IL-17+ gran. 0,88235	SEM 0,3252

Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
9	1,5	2	0	4,2426407	0,707107	1,4142136	0
36	1	8	0	7,0710678	1,414214	1,4142136	0
30	1,5	4,5	0	1,4142136	0,707107	0,7071068	0
115	1,5	26,5	0	14,142136	2,12132	2,1213203	0
40	5,5	4	1,5	4,2426407	0,707107	0	0,707107
60,5	9	6,5	0	3,5355339	2,828427	0,7071068	0
51	8,5	8	1,5	4,2426407	0,707107	1,4142136	0,707107
29	5	3	1,5	2,8284271	0	0	0,707107
45,5	2,5	6,5	0,5	3,5355339	0,707107	0,7071068	0,707107
88,5	6	11	1,5	2,1213203	1,414214	4,2426407	0,707107
23	3,5	4	0,5	5,6568542	0,707107	0	0,707107
90	3,5	13,5	0	1,4142136	0,707107	2,1213203	0
38	10,5	5	4,5	1,4142136	2,12132	1,4142136	0,707107
42,5	5	14	3,5	2,1213203	5,656854	2,8284271	4,949747
26	0,5	5,5	0	1,4142136	0,707107	2,1213203	0
56	0,5	20,5	0	4,2426407	0,707107	0,7071068	0
34	0	9,5	0	4,2426407	0	0,7071068	0
IL-17- lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
38,94118		2,970588		18,673219	22,900763		

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.
			Granuloz	IL-17+ Lymph.		Granulo z.	IL-17+ Lymph.	

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

254/08	skl. BCC	43	3	6	0	41	2	7	0
304/08	skl. BCC	71	4	6	1	63	5	5	1
901/08	skl. BCC	103	8	30	2	91	4	19	1
910/08	skl. BCC	23	31	1	7	26	21	2	5
910/08	skl. BCC	31	9	2	4	29	4	3	1
183/08	skl. BCC	51	16	4	4	48	19	5	5
901/08	skl. BCC	39	5	9	0	45	4	9	1
183/08	skl. BCC	18	6	2	3	24	7	3	3
304/08	skl. BCC	43	2	6	0	46	3	5	1
04. Aug	skl. BCC	21	1	1	0	20	1	2	0
Rom3	skl. BCC	53	0	21	0	59	1	20	0
Rom4	skl. BCC	31	0	10	0	37	0	9	0
Mittelwert sklerodermiformes Basalzell-CA		Gesamt- lymph.	SEM	Gesamt- tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
		44	6,32336	6,5	2,219063	7,791667	2,13774	1,625	0,57447

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
42	2,5	6,5	0	1,4142136	0,707107	0,7071068	0
67	4,5	5,5	1	5,6568542	0,707107	0,7071068	0
97	6	24,5	1,5	8,4852814	2,828427	7,7781746	0,707107
24,5	26	1,5	6	2,1213203	7,071068	0,7071068	1,414214
30	6,5	2,5	2,5	1,4142136	3,535534	0,7071068	2,12132
49,5	17,5	4,5	4,5	2,1213203	2,12132	0,7071068	0,707107
42	4,5	9	0,5	4,2426407	0,707107	0	0,707107
21	6,5	2,5	3	4,2426407	0,707107	0,7071068	0
44,5	2,5	5,5	0,5	2,1213203	0,707107	0,7071068	0,707107
20,5	1	1,5	0	0,7071068	0	0,7071068	0
56	0,5	20,5	0				
34	0	9,5	0				

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
36,20833		4,875		17,708333	25

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.
			Granuloz.	IL-17+ Lymph.			Granuloz.	IL-17+ Lymph.	
392/08	BCC	89	19	11	1	77	11	8	0
741/08	BCC	49	12	3	1	58	10	5	1
311/08	BCC	140	9	54	0	99	11	14	1
325/08	BCC	49	3	11	1	68	4	14	2
94/08	BCC	31	5	5	2	36	4	4	1
119/08	BCC	19	3	3	0	21	2	3	0
94/08	BCC	28	3	2	1	31	2	2	0
741/08	BCC	21	1	3	0	19	1	2	0
392/08	BCC	39	8	8	7	31	4	7	3
325/08	BCC	12	0	2	0	14	1	1	0
311/08	BCC	28	14	3	4	21	4	3	2
Rom5	BCC	53	0	21	0	59	1	20	0

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Rom6	BCC	31	0	10	0	37	0	9	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
sonstiges Basalzellkarzinom		44,61538	8,26468	5,076923	1,326319	8,769231	2,5774	1,03846	0,41006

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
83	15	9,5	0,5	8,4852814	5,656854	2,1213203	0,707107
53,5	11	4	1	6,363961	1,414214	1,4142136	0
119,5	10	34	0,5	28,991378	1,414214	28,284271	0,707107
58,5	3,5	12,5	1,5	13,435029	0,707107	2,1213203	0,707107
33,5	4,5	4,5	1,5	3,5355339	0,707107	0,7071068	0,707107
20	2,5	3	0	1,4142136	0,707107	0	0
29,5	2,5	2	0,5	2,1213203	0,707107	0	0,707107
20	1	2,5	0	1,4142136	0	0,7071068	0
35	6	7,5	5	5,6568542	2,828427	0,7071068	2,828427
13	0,5	1,5	0	1,4142136	0,707107	0,7071068	0
24,5	9	3	3	4,9497475	7,071068	0	1,414214
56	0,5	20,5	0				
34	0	9,5	0				

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
35,84615		4,038462		19,655172	20,454545

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Lymph.	Gesichtsfeld 2		
			Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.		Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
3367/08	CA	21	0	2	0	25	0	1	0
3633/08	CA	41	0	2	0	31	0	0	0
3678/08	CA	18	23	3	10	20	16	3	5
2250/08	CA	21	3	2	0	18	2	1	0
2931/08	CA	7	4	1	3	16	3	1	1
3258/08	CA	11	5	1	1	9	4	1	1
1059/08	CA	85	39	5	2	79	42	7	3
1059/08	CA	63	5	7	0	56	3	6	1

Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Condyloma		32,5625	9,04376	9,3125	4,966798	2,6875	0,8125	1,6875	0,89611

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
23	0	1,5	0	2,8284271	0	0,7071068	0
36	0	1	0	7,0710678	0	1,4142136	0
19	19,5	3	7,5	1,4142136	4,949747	0	3,535534
19,5	2,5	1,5	0	2,1213203	0,707107	0,7071068	0
11,5	3,5	1	2	6,363961	0,707107	0	1,414214
10	4,5	1	1	1,4142136	0,707107	0	0
82	40,5	6	2,5	4,2426407	2,12132	1,4142136	0,707107
59,5	4	6,5	0,5	4,9497475	1,414214	0,7071068	0,707107

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

29,875

7,625

8,2533589

18,120805

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	
406/08	DFP	17	5	4	1	28	8	6	1
329/08	DFP	101	6	9	0	89	7	11	0
1452/08	DFP	40	3	9	0	41	4	2	0
1452/08	DFP	19	0	5	0	24	1	6	0
329/08	DFP	23	1	4	0	25	1	4	0
406/08	DFP	11	1	2	0	13	2	2	1
4440/08	DFP	43	3	5	0	49	4	5	1
5774/08	DFP	41	0	9	0	31	2	6	0
5788/08	DFP	36	0	4	0	39	2	5	0
Mittelwert Dermatofibrosarcoma protuberans		Gesamt- lymph.	SEM	Gesamt- tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM 0,7474	IL-17+ gran.	SEM
		37,22222	8,08166	2,777778	0,791057	5,444444	2	0,22222	0,12108

Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
22,5	6,5	5	1	7,7781746	2,12132	1,4142136	0
95	6,5	10	0	8,4852814	0,707107	1,4142136	0
40,5	3,5	5,5	0	0,7071068	0,707107	4,9497475	0
21,5	0,5	5,5	0	3,5355339	0,707107	0,7071068	0
24	1	4	0	1,4142136	0	0	0
12	1,5	2	0,5	1,4142136	0,707107	0	0,707107
46	3,5	5	0,5	4,2426407	0,707107	0	0,707107
36	1	7,5	0	7,0710678	1,414214	2,1213203	0
37,5	1	4,5	0	2,1213203	1,414214	0,7071068	0

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
31,77778		2,555556		14,626866	8

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	
385/08	Ekzem	131	5	12	1	110	6	11	0
373/08	Ekzem	89	3	7	0	91	5	9	0
360/08	Ekzem	115	6	8	0	123	9	11	0
289/08	Ekzem	185	11	6	8	163	18	5	4
289/08	Ekzem	71	6	1	6	63	5	2	4
385/08	Ekzem	67	1	8	0	78	1	7	0
373/08	Ekzem	78	0	6	0	79	1	8	0
360/08	Ekzem	41	0	2	0	37	1	2	0
270/08	Ekzem	61	3	8	0	51	4	7	0
235/08	Ekzem	59	3	4	1	63	2	6	1
Mittelwert Ekzem		Gesamt- lymph.	SEM	Gesamt- tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
		87,75	12,6237	4,5	1,335415	6,5	0,98319	1,25	0,71976

Mittelwert

SEM

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
120,5	5,5	11,5	0,5	14,849242	0,707107	0,7071068	0,707107
90	4	8	0	1,4142136	1,414214	1,4142136	0
119	7,5	9,5	0	5,6568542	2,12132	2,1213203	0
174	14,5	5,5	6	15,556349	4,949747	0,7071068	2,828427
67	5,5	1,5	5	5,6568542	0,707107	0,7071068	1,414214
72,5	1	7,5	0	7,7781746	0	0,7071068	0
78,5	0,5	7	0	0,7071068	0,707107	1,4142136	0
39	0,5	2	0	2,8284271	0,707107	0	0
56	3,5	7,5	0	7,0710678	0,707107	0,7071068	0
61	2,5	5	1	2,8284271	0,707107	1,4142136	0
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
81,25		3,25		7,4074074	27,777778		

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
3310/08	Erysipel	28	10	3	2	25	7	2	2
4407/08	Erysipel	61	3	11	0	56	2	7	0
4526/08	Erysipel	73	31	9	22	68	36	10	25
3559/08	Erysipel	21	48	3	40	30	2	3	1
3749/08	Erysipel	28	9	2	1	31	8	2	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Erysipel		42,1	9,36269	15,6	5,836095	5,2	1,66283	9,3	5,2168

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
26,5	8,5	2,5	2	2,1213203	2,12132	0,7071068	0
58,5	2,5	9	0	3,5355339	0,707107	2,8284271	0
70,5	33,5	9,5	23,5	3,5355339	3,535534	0,7071068	2,12132
25,5	25	3	20,5	6,363961	32,52691	0	27,57716
29,5	8,5	2	0,5	2,1213203	0,707107	0	0,707107
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
36,9		6,3		12,351544	59,615385		

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
1707/08	GA	46	2	6	0	41	3	8	1
1830/08	GA	15	25	1	20	21	19	2	15
316/08	GA	59	7	4	1	71	8	3	0
1389/08	GA	67	4	8	0	55	6	5	0
1505/08	GA	102	19	9	4	93	8	9	1
1641/08	GA	65	3	11	0	59	2	8	0
3657/08	GA	26	2	5	0	29	4	6	0
111/08	GA	15	0	4	0	18	3	4	0
316/08	GA	16	1	1	0	12	1	1	0
1641/08	GA	24	1	5	0	28	1	3	0

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

1389/08	GA	15	1	3	0	13	1	3	0
1505/08	GA	41	1	3	0	37	2	3	1
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Granuloma anulare		40,33333	7,59219	5,166667	1,85898	4,791667	0,79167	1,79167	1,44266

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
43,5	2,5	7	0,5	3,5355339	0,707107	1,4142136	0,707107
18	22	1,5	17,5	4,2426407	4,242641	0,7071068	3,535534
65	7,5	3,5	0,5	8,4852814	0,707107	0,7071068	0,707107
61	5	6,5	0	8,4852814	1,414214	2,1213203	0
97,5	13,5	9	2,5	6,363961	7,778175	0	2,12132
62	2,5	9,5	0	4,2426407	0,707107	2,1213203	0
27,5	3	5,5	0	2,1213203	1,414214	0,7071068	0
16,5	1,5	4	0	2,1213203	2,12132	0	0
14	1	1	0	2,8284271	0	0	0
26	1	4	0	2,8284271	0	1,4142136	0
14	1	3	0	1,4142136	0	0	0
39	1,5	3	0,5	2,8284271	0,707107	0	0,707107

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
35,54167		3,375		11,880165	34,677419

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
3620/08	Lentigo maligna	23	8	4	2	28	1	4	0
3052/08	Lentigo maligna	26	1	4	0	18	2	3	0
3051/08	Lentigo maligna	15	9	2	6	21	1	2	0
2826/08	Lentigo maligna	21	2	0	1	23	3	1	1
4587/08	Lentigo maligna	21	2	2	0	16	1	2	0
4587/08	Lentigo maligna	57	4	7	1	48	3	4	0
4369/08	Lentigo maligna	14	1	1	0	17	2	2	0

Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Lentigo maligna		24,85714	4,77059	2,857143	0,563939	2,714286	0,64418	0,78571	0,40616

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
25,5	4,5	4	1	3,5355339	4,949747	0	1,41421
22	1,5	3,5	0	5,6568542	0,707107	0,7071068	4
18	5	2	3	4,2426407	5,656854	0	4,24264
22	2,5	0,5	1	1,4142136	0,707107	0,7071068	1
18,5	1,5	2	0	3,5355339	0,707107	0	0
52,5	3,5	5,5	0,5	6,363961	0,707107	2,1213203	0,70710
15,5	1,5	1,5	0	2,1213203	0,707107	0,7071068	7

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
22,14286		2,071429		10,91954	27,5

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.	
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granuloz .	IL-17+ Lymph.		
804/08	Lichen ruber	209	43	4	3	178	69	7	6	
800/08	Lichen ruber	40	3	7	0	38	1	5	0	
92/08	Lichen ruber	93	5	6	0	81	4	5	1	
169/08	Lichen ruber	74	3	2	0	89	6	2	1	
367/08	Lichen ruber	89	7	2	0	93	8	3	0	
92/08	Lichen ruber	121	11	4	1	93	9	4	2	
188/08	Lichen ruber	109	16	5	2	101	19	6	4	
188/08	Lichen ruber	61	6	1	2	58	7	2	2	
804/08	Lichen ruber	131	3	3	1	91	1	2	1	
800/08	Lichen ruber	37	2	3	0	41	2	3	0	
367/08	Lichen ruber	63	2	2	0	59	3	2	0	
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamtgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM	
Lichen ruber		88,59091	13,0387	10,45455	4,76466	9	3,636364	0,51386	1,18182	0,4435

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
193,5	56	5,5	4,5	21,92031 1,414213	18,38478	2,1213203	2,12132
39	2	6	0	6	1,414214	1,4142136	0
87	4,5	5,5	0,5	8,485281	4	0,707107	0,707107
81,5	4,5	2	0,5	10,60660	2	2,12132	0
91	7,5	2,5	0	2,828427	1	0,707107	0,7071068
107	10	4	1,5	19,79899 5,656854	1,414214	0	0,707107
105	17,5	5,5	3	2	2,12132	0,7071068	1,414214
59,5	6,5	1,5	2	2,121320	3	0,707107	0,7071068
111	2	2,5	1	28,28427	1	1,414214	0,7071068
39	2	3	0	2,828427	1	0	0
61	2,5	2	0	2,828427	1	0,707107	0
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
84,95455		9,272727		4,104669	1	11,304348	

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granuloz .	IL-17+ Lymph.	
96/08	LSA	8	2	1	1	11	0	1	0
1031/08	LSA	53	5	3	0	45	3	4	1
1031/08	LSA	24	1	3	0	28	1	3	0
1781/08	LSA	31	0	6	0	15	0	4	0
1890/08	LSA	nicht auswertbar							
4325/08	LSA	15	4	2	3	9	1	2	1

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Mittelwert	Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Lichen sclerosus atrophicus	23,9	7,01498	1,7	0,7	2,9	0,67823	0,6	0,36742

Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
9,5	1	1	0,5	2,1213203	1,414214	0	0,707107
49	4	3,5	0,5	5,6568542	1,414214	0,7071068	0,707107
26	1	3	0	2,8284271	0	0	0
23	0	5	0	11,313708	0	1,4142136	0
12	2,5	2	2	4,2426407	2,12132	0	1,414214

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
21		1,1		12,133891	35,294118

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
1025/08	LE	93	15	1	0	78	7	2	0
1100/08	LE	174	10	31	2	163	6	27	1
1025/08	LE	124	5	9	2	136	11	7	1
182/08	LE	91	7	1	2	83	4	2	1
1100/08	LE	67	4	9	0	78	3	11	0
2511/08	LE	119	3	5	0	138	4	6	0
2710/08	LE	59	2	9	0	63	3	11	0
2688/08	LE	103	7	4	3	96	3	5	1
303/08	LE	110	21	1	12	93	18	1	16

Mittelwert	Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Lupus erythematoses	103,7778	11,1399	7,388889	1,763397	7,888889	2,88889	2,27778	1,49097

Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
85,5	11	1,5	0	10,606602	5,656854	0,7071068	0
168,5	8	29	1,5	7,7781746	2,828427	2,8284271	0,707107
130	8	8	1,5	8,4852814	4,242641	1,4142136	0,707107
87	5,5	1,5	1,5	5,6568542	2,12132	0,7071068	0,707107
72,5	3,5	10	0	7,7781746	0,707107	1,4142136	0
128,5	3,5	5,5	0	13,435029	0,707107	0,7071068	0
61	2,5	10	0	2,8284271	0,707107	1,4142136	0
99,5	5	4,5	2	4,9497475	2,828427	0,7071068	1,414214
101,5	19,5	1	14	12,020815	2,12132	0	2,828427

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
95,88889		5,111111		7,6017131	30,827068

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
62/08	Lymphom	513	3	12	0	469	5	8	0
388/08	Lymphom	679	15	16	4	783	21	19	4

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

958/08	Lymphom	1430	4	1	2	1250	3	2	0
958/08	Lymphom	1693	20	2	1	1236	15	3	2
62/08	Lymphom	653	10	15	2	541	18	12	1
388/08	Lymphom	311	8	4	6	293	12	4	5
4150/08	Lymphom	219	6	12	0	136	3	11	0

Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Lymphom		729	187,39	10,21429	2,412411	8,642857	2,30092	1,92857	0,78246

Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
491	4	10	0	31,112698	1,414214	2,8284271	0
731	18	17,5	4	73,539105	4,242641	2,1213203	0
1340	3,5	1,5	1	127,27922	0,707107	0,7071068	1,414214
1464,5	17,5	2,5	1,5	323,1478	3,535534	0,7071068	0,707107
597	14	13,5	1,5	79,195959	5,656854	2,1213203	0,707107
302	10	4	5,5	12,727922	2,828427	0	0,707107
177,5	4,5	11,5	0	58,689863	2,12132	0,7071068	0

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
720,3571		8,285714		1,1855771	18,881119

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
380/08	MB	34	8	4	1	31	6	5	0
187/08	MB	39	38	2	31	25	16	1	9
732/08	MB	29	14	2	9	21	8	2	5
835/08	MB	41	26	2	14	37	18	2	9
835/08	MB	63	21	3	18	69	15	4	12
380/08	MB	126	15	4	1	113	7	6	1
732/08	MB	60	71	5	43	63	45	5	31
124/08	MB	15	3	3	0	21	4	4	0
187/08	MB	98	31	6	25	77	23	3	15
211/08	MB	61	2	9	0	69	2	10	0
212/08	MB	51	3	3	0	49	2	2	2
247/08	MB	39	8	1	2	49	5	4	1

Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Mb. Bowen		53,33333	8,32697	16,29167	4,606262	3,833333	0,62563	9,54167	3,35662

Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
32,5	7	4,5	0,5	2,1213203	1,414214	0,7071068	0,707107
32	27	1,5	20	9,8994949	15,55635	0,7071068	15,55635
25	11	2	7	5,6568542	4,242641	0	2,828427
39	22	2	11,5	2,8284271	5,656854	0	3,535534
66	18	3,5	15	4,2426407	4,242641	0,7071068	4,242641
119,5	11	5	1	9,1923882	5,656854	1,4142136	0
61,5	58	5	37	2,1213203	18,38478	0	8,485281
18	3,5	3,5	0	4,2426407	0,707107	0,7071068	0

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

87,5	27	4,5	20	14,849242	5,656854	2,1213203	7,071068
65	2	9,5	0	5,6568542	0	0,7071068	0
50	2,5	2,5	1	1,4142136	0,707107	0,7071068	1,414214
44	6,5	2,5	1,5	7,0710678	2,12132	2,1213203	0,707107

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
49,5		6,75		7,1875	58,567775

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz	IL-17+ Lymph.	
891/08	Melanom	11	4	1	2	13	1	2	0
816/08	Melanom	21	2	5	0	25	2	6	1
822/08	Melanom	21	0	1	0	18	1	2	0
52/08	Melanom	18	9	1	5	15	8	1	4
822/08	Melanom	9	1	1	0	11	1	1	0
100/08	Melanom	19	2	4	0	26	4	5	0
43/08	Melanom	48	3	2	0	36	3	3	0
42/08	Melanom	19	3	2	0	20	2	1	0
52/08	Melanom	39	15	2	7	38	14	4	7
816/08	Melanom	41	5	8	3	37	4	5	2
891/08	Melanom	21	1	2	0	25	1	3	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Melanom		26,25	3,84595	3,909091	1,248305	3,145833	0,64158	1,40909	0,70652

Lymphozyten	Mittelwert				SEM			
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	
12	2,5	1,5	1	1,4142136	2,12132	0,7071068	1,414214	
23	2	5,5	0,5	2,8284271	0	0,7071068	0,707107	
19,5	0,5	1,5	0	2,1213203	0,707107	0,7071068	0	
16,5	8,5	1	4,5	2,1213203	0,707107	0	0,707107	
10	1	1	0	1,4142136	0	0	0	
22,5	3	4,5	0	4,9497475	1,414214	0,7071068	0	
42	3	2,5	0	8,4852814	0	0,7071068	0	
19,5	2,5	1,5	0	0,7071068	0,707107	0,7071068	0	
38,5	14,5	3	7	0,7071068	0,707107	1,4142136	0	
39	4,5	6,5	2,5	2,8284271	0,707107	2,1213203	0,707107	
23	1	2,5	0	2,8284271	0	0,7071068	0	

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
23,10417		2,5		11,984127	36,046512

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz	IL-17+ Lymph.	
3385/08	MF	212	0	4	0	269	2	4	0
215/08	MF	67	0	1	0	98	2	3	0
1493/08	MF	930	19	573	6	825	232	315	7
1493/08	MF	412	53	14	45	336	49	21	41
1706/08	MF	301	2	1	0	276	3	2	0

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

1705/08	MF	1080	11	4	0	975	2	5	0
2194/08	MF	156	0	5	0	139	3	4	0
302/08	MF	671	4	3	0	553	8	4	0

Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Mycosis fungoides		456,25	122,802	24,375	15,63357	60,1875	54,8597	6,1875	5,32006

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		Lymphozyten	Granulozyten	SEM	
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.			IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
240,5	1	4	0	40,305087	1,414214	0	0
82,5	1	2	0	21,92031	1,414214	1,4142136	0
877,5	125,5	444	6,5	74,246212	150,6137	182,43355	0,707107
374	51	17,5	43	53,740115	2,828427	4,9497475	2,828427
288,5	2,5	1,5	0	17,67767	0,707107	0,7071068	0
1027,5	6,5	4,5	0	74,246212	6,363961	0,7071068	0
147,5	1,5	4,5	0	12,020815	2,12132	0,7071068	0
612	6	3,5	0	83,4386	2,828427	0,7071068	0

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
396,0625		18,1875		13,191781	25,384615

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Lymph.	Gesichtsfeld 2		
			Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.		Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
3333/08	Morphea	23	0	5	0	28	1	4	0
2708/08	Morphea	69	0	11	0	65	1	9	0
2022/08	Morphea	61	0	11	0	53	1	7	0
2051/08	Morphea	20	0	2	0	18	0	1	0
2774/08	Morphea	23	0	5	0	19	1	4	0
2221/08	Morphea	31	0	2	0	39	2	2	0
1527/08	Morphea	51	3	13	0	56	4	11	1
851/08	Morphea	68	4	11	0	61	5	7	0
1527/08	Morphea	27	1	4	0	23	1	4	0
851/08	Morphea	36	1	5	0	39	2	5	0

Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Morphea		40,5	5,83714	1,35	0,465773	6,15	1,13297	0,05	0,05

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		Lymphozyten	Granulozyten	SEM	
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.			IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
25,5	0,5	4,5	0	3,5355339	0,707107	0,7071068	0
67	0,5	10	0	2,8284271	0,707107	1,4142136	0
57	0,5	9	0	5,6568542	0,707107	2,8284271	0
19	0	1,5	0	1,4142136	0	0,7071068	0
21	0,5	4,5	0	2,8284271	0,707107	0,7071068	0
35	1	2	0	5,6568542	1,414214	0	0
53,5	3,5	12	0,5	3,5355339	0,707107	1,4142136	0,707107
64,5	4,5	9	0	4,9497475	0,707107	2,8284271	0
25	1	4	0	2,8284271	0	0	0
37,5	1,5	5	0	2,1213203	0,707107	0	0

IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.
--------------	-----	--------------	-----	-----------------------	----------------------

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

		34,35	1,3	15,185185	3,7037037				
Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granuloz	IL-17+ Lymph.	
3235/08	PV	48	29	6	20	41	27	5	18
5049/08	PV	31	18	4	17	26	19	5	15
4964/08	PV	45	24	4	18	36	23	4	15
4964/08	PV	43	65	3	18	59	51	5	15
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Pemphigus vulgaris		41,125	4,73187	32	8,88116	4,5	0,35355	17	0,677

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
44,5	28	5,5	19	4,9497475	1,414214	0,7071068	1,414214
28,5	18,5	4,5	16	3,5355339	0,707107	0,7071068	1,414214
40,5	23,5	4	16,5	6,363961	0,707107	0	2,12132
51	58	4	16,5	11,313708	9,899495	1,4142136	2,12132
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
36,625		15		10,942249		53,125	

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		IL-17+ Gran.	Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.			Granuloz	IL-17+ Lymph.	
357/08	Psoriasis	56	25	5	12	43	15	5	9
146/08	Psoriasis	43	1	4	0	48	3	4	0
357/08	Psoriasis	81	35	7	18	75	23	6	11
165/08	Psoriasis	44	21	5	2	49	15	4	2
150/08	Psoriasis	39	5	3	1	49	12	4	1
273/08	Psoriasis	45	0	7	0	43	3	5	0
236/08	Psoriasis	30	2	5	0	28	2	4	1
239/08	Psoriasis	36	19	6	8	45	16	7	9
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Psoriasis		47,125	4,91694	12,3125	3,637525	5,0625	0,40573	4,625	2,01279

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
49,5	20	5	10,5	9,1923882	7,071068	0	2,12132
45,5	2	4	0	3,5355339	1,414214	0	0
78	29	6,5	14,5	4,2426407	8,485281	0,7071068	4,949747
46,5	18	4,5	2	3,5355339	4,242641	0,7071068	0
44	8,5	3,5	1	7,0710678	4,949747	0,7071068	0
44	1,5	6	0	1,4142136	2,12132	1,4142136	0
29	2	4,5	0,5	1,4142136	0	0,7071068	0,707107
40,5	17,5	6,5	8,5	6,363961	2,12132	0,7071068	0,707107
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
42,0625		7,6875		10,742706		37,563452	

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	
1840/08	PG	20	89	4	89	19	123	3	123
3740/08	PG	26	70	4	68	29	56	4	53
2147/08	PG	51	61	7	60	54	71	6	70
3984/08	PG	57	58	14	39	63	39	19	29
3979/08	PG	41	48	3	40	39	38	3	30
2147/08	PG	20	60	3	60	15	56	3	50
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Pyoderma gangraenosum		36,16667	7,18988	64,08333	9,103494	6,083333	2,15026	59,25	10,7453

Lymphozyten	Mittelwert				SEM			
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	
19,5	106	3,5	106	0,7071068	24,04163	0,7071068	24,04163	
27,5	63	4	60,5	2,1213203	9,899495	0	10,6066	
52,5	66	6,5	65	2,1213203	7,071068	0,7071068	7,071068	
60	48,5	16,5	34	4,2426407	13,43503	3,5355339	7,071068	
40	43	3	35	1,4142136	7,071068	0	7,071068	
17,5	58	3	55	3,5355339	2,828427	0	7,071068	
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.			
30,08333		4,833333		16,820276	92,457737			

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	
3685/08	Rosazea	30	32	2	10	31	18	2	5
5784/08	Rosazea	41	29	4	21	29	17	3	12
3911/08	Rosazea	21	7	1	5	28	11	2	8
4030/08	Rosazea	43	0	7	0	51	3	8	0
4561/08	Rosazea	91	19	15	4	110	15	17	3
4940/08	Rosazea	109	36	5	24	76	35	5	13
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Rosazea		55	13,5043	18,5	4,943009	5,916667	2,20385	8,75	2,977

Lymphozyten	Mittelwert				SEM			
	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	
30,5	25	2	7,5	0,7071068	9,899495	0	3,535534	
35	23	3,5	16,5	8,4852814	8,485281	0,7071068	6,363961	
24,5	9	1,5	6,5	4,9497475	2,828427	0,7071068	2,12132	
47	1,5	7,5	0	5,6568542	2,12132	0,7071068	0	
100,5	17	16	3,5	13,435029	2,828427	1,4142136	0,707107	
92,5	35,5	5	18,5	23,334524	0,707107	0	7,778175	
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.			
49,08333		9,75		10,757576	47,297297			

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz .	IL-17+ Lymph.	

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

5134/08	Sarkoidose	39	3	5	1	41	5	5	1	
2368/08	Sarkoidose	53	1	4	0	59	1	5	0	
2429/08	Sarkoidose	34	2	6	0	39	3	5	0	
2947/08	Sarkoidose	61	5	1	0	56	4	2	0	
3702/08	Sarkoidose	29	0	5	0	36	1	6	0	
3688/08	Sarkoidose	61	2	2	0	41	1	2	0	
3317/08	Sarkoidose	28	0	5	0	31	2	5	1	
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM	
Sarkoidose		43,42857	4,40701	2,142857	0,59476	2	4,142857	0,63353	0,21429	0,14869

		Mittelwert				SEM			
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.		
40	4	5	1	1,414213	6	1,414214	0	0	
56	1	4,5	0	4,242640	7	0	0,7071068	0	
36,5	2,5	5,5	0	3,535533	9	0,707107	0,7071068	0	
58,5	4,5	1,5	0	3,535533	9	0,707107	0,7071068	0	
32,5	0,5	5,5	0	4,949747	5	0,707107	0,7071068	0	
51	1,5	2	0	14,14213	6	0,707107	0	0	
29,5	1	5	0,5	2,121320	3	1,414214	0	0,707107	
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.				
39,28571		1,928571		9,539473	7		10		

Nummer	Diagnose	Gesichtsfeld 1				Gesichtsfeld 2			
		Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
856/08	SCC	90	12	0	2	73	18	2	1
399/08	SCC	79	35	15	4	63	31	9	1
305/08	SCC	42	21	3	12	59	27	4	11
293/08	SCC	78	34	5	9	66	28	4	7
293/08	SCC	60	30	3	8	55	35	3	9
856/08	SCC	41	3	2	0	31	2	1	0
305/08	SCC	5	6	0	5	6	4	1	3
399/08	SCC	31	8	3	6	29	6	3	5
240/08	SCC	69	2	7	0	58	2	7	0
268/08	SCC	58	6	6	2	67	3	7	1
198/08	SCC	41	0	1	0	49	2	2	0
Rom1	SCC	33	1	5	0	36	0	7	0
Rom2	SCC	29	0	6	0	39	1	7	0
Rom3	SCC	57	1	14	0	63	0	19	0
Rom4	SCC	31	1	8	0	35	1	6	0
Rom5	SCC	46	2	8	0	51	0	9	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-tgran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Spinozelluläres CA		49,0625	4,91042	10,0625	3,15927	5,53125	1,06797	2,6875	0,93528

Mittelwert

SEM

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
81,5	15	1	1,5	12,020815	4,242641	1,4142136	0,707107
71	33	12	2,5	11,313708	2,828427	4,2426407	2,12132
50,5	24	3,5	11,5	12,020815	4,242641	0,7071068	0,707107
72	31	4,5	8	8,4852814	4,242641	0,7071068	1,414214
57,5	32,5	3	8,5	3,5355339	3,535534	0	0,707107
36	2,5	1,5	0	7,0710678	0,707107	0,7071068	0
5,5	5	0,5	4	0,7071068	1,414214	0,7071068	1,414214
30	7	3	5,5	1,4142136	1,414214	0	0,707107
63,5	2	7	0	7,7781746	0	0	0
62,5	4,5	6,5	1,5	6,363961	2,12132	0,7071068	0,707107
45	1	1,5	0	5,6568542	1,414214	0,7071068	0
34,5	0,5	6	0	2,1213203	0,707107	1,4142136	0
34	0,5	6,5	0	7,0710678	0,707107	0,7071068	0
60	0,5	16,5	0	4,2426407	0,707107	3,5355339	0
33	1	7	0	2,8284271	0	1,4142136	0
48,5	1	8,5	0	3,5355339	1,414214	0,7071068	0
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.		
43,53125		7,375		11,273885	26,708075		

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.		
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.		Granuloz	IL-17+ Lymph.			
3998/08	Sweet		56	31	6	2	49	28	5	2
3942/08	Sweet		12	69	1	53	15	73	2	63
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM	
Sweet Syndrom		33	19,5	50,25	20,75	3,5	2	30	28	

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM		Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten				
52,5	29,5	5,5	2	4,9497475	2,12132	0,7071068	0		
13,5	71	1,5	58	2,1213203	2,828427	0,7071068	7,071068		
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.				
29,5		20,25		10,606061	59,701493				

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		Lymph.	Gesichtsfeld 2		IL-17+ Gran.		
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.		Granuloz	IL-17+ Lymph.			
3264/08	Tinea		27	25	1	20	23	21	1	18
2670/08	Tinea		73	9	9	1	61	8	9	1
2406/08	Tinea		65	7	8	3	61	6	9	3
1670/08	Tinea		41	0	6	0	37	2	4	0
3346/08	Tinea		30	21	3	20	32	2	4	1
3251/08	Tinea		30	0	6	0	26	2	5	0
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM	
Tinea		42,16667	7,48517	8,583333	3,345187	5,416667	1,23435	5,58333	3,1316	

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM		Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+	IL-17+
		IL-17+	IL-17+	Lymphozyten	Granulozyten				

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

ten	en	Lymph.	Gran.	en	en	Lymph.	Gran.
25	23	1	19	2,8284271	2,828427	0	1,414214
67	8,5	9	1	8,4852814	0,707107	0	0
63	6,5	8,5	3	2,8284271	0,707107	0,7071068	0
39	1	5	0	2,8284271	1,414214	1,4142136	0
31	11,5	3,5	10,5	1,4142136	13,43503	0,7071068	13,43503
28	1	5,5	0	2,8284271	1,414214	0,7071068	0
IL-17-lymph.		SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.	
36,75			3		12,84585	65,048544	

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1		Gesichtsfeld 2		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	
			Granulo z.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Granuloz			
47/08	Vaskulitis	35	3	4	0	29	2	3	0
4561/08	Vaskulitis	21	29	2	14	23	11	2	5
35/08	Vaskulitis	14	18	2	14	19	14	2	8
341/08	Vaskulitis	71	3	8	2	51	3	6	1
282/08	Vaskulitis	11	18	1	17	15	19	2	17
170/08	Vaskulitis	21	48	1	31	17	39	1	27
102/08	Vaskulitis	18	15	1	4	15	12	1	3
138/08	Vaskulitis	16	21	2	15	26	12	2	7
47/08	Vaskulitis	33	5	3	1	28	9	3	2
38/08	Vaskulitis	29	15	2	8	23	18	2	9
35/08	Vaskulitis	27	31	2	25	28	22	2	17
282/08	Vaskulitis	23	27	2	18	28	35	2	19
341/08	Vaskulitis	71	19	3	4	78	17	4	4
283/08	Vaskulitis	85	18	3	18	75	16	4	14
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Vasculitis		33,21429	5,86611	17,82143	2,881643	2,571429	0,40889	10,8571	2,29214

Lymphozyten	Granulozyten	Mittelwert		SEM			
		IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.
32	2,5	3,5	0	4,2426407	0,707107	0,7071068	0
22	20	2	9,5	1,4142136	12,72792	0	6,363961
16,5	16	2	11	3,5355339	2,828427	0	4,242641
61	3	7	1,5	14,142136	0	1,4142136	0,707107
13	18,5	1,5	17	2,8284271	0,707107	0,7071068	0
19	43,5	1	29	2,8284271	6,363961	0	2,828427
16,5	13,5	1	3,5	2,1213203	2,12132	0	0,707107
21	16,5	2	11	7,0710678	6,363961	0	5,656854
30,5	7	3	1,5	3,5355339	2,828427	0	0,707107
26	16,5	2	8,5	4,2426407	2,12132	0	0,707107
27,5	26,5	2	21	0,7071068	6,363961	0	5,656854
25,5	31	2	18,5	3,5355339	5,656854	0	0,707107
74,5	18	3,5	4	4,9497475	1,414214	0,7071068	0
80	17	3,5	16	7,0710678	1,414214	0,7071068	2,828427
IL-17-lymph.		SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.	

Die IL-17 Expression in Hauterkrankungen – Doktorarbeit Mattias Fischer-Stabauer

30,64286

6,964286

7,7419355

60,921844

Nummer	Diagnose	Lymph.	Gesichtsfeld 1			Gesichtsfeld 2			IL-17+ Gran.
			Granuloz.	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymph.	Granuloz.	IL-17+ Lymph.	
588/08	Verruca	56	13	1	0	63	15	0	0
711/08	Verruca	40	2	7	0	35	15	5	4
10/08 H	Verruca	48	3	3	0	31	2	2	0
190/08	Verruca	123	5	2	0	97	3	1	0
886/08	Verruca	27	0	1	0	21	1	1	0
190/08	Verruca	71	5	1	2	63	4	0	0
886/08	Verruca	24	0	0	0	19	1	0	0
588/08	Verruca	21	0	0	0	23	1	0	0
711/08	Verruca	36	2	1	1	39	3	0	0
2404/08	Verruca	71	0	6	0	69	1	5	0
244/08	Verruca	24	0	3	0	21	2	2	0
227/08	Verruca	67	9	4	2	61	7	5	2
Mittelwert		Gesamt-lymph.	SEM	Gesamt-gran.	SEM	IL-17+ lymph.	SEM	IL-17+ gran.	SEM
Verruca vulgaris		47,91667	7,77253	3,916667	1,227577	2,083333	0,62107	0,45833	0,22578
		Mittelwert		SEM					
Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.	Lymphozyten	Granulozyten	IL-17+ Lymph.	IL-17+ Gran.		
59,5	14	0,5	0	4,9497475	1,414214	0,7071068	0		
37,5	8,5	6	2	3,5355339	9,192388	1,4142136	2,828427		
39,5	2,5	2,5	0	12,020815	0,707107	0,7071068	0		
110	4	1,5	0	18,384776	1,414214	0,7071068	0		
24	0,5	1	0	4,2426407	0,707107	0	0		
67	4,5	0,5	1	5,6568542	0,707107	0,7071068	1,414214		
21,5	0,5	0	0	3,5355339	0,707107	0	0		
22	0,5	0	0	1,4142136	0,707107	0	0		
37,5	2,5	0,5	0,5	2,1213203	0,707107	0,7071068	0,707107		
70	0,5	5,5	0	1,4142136	0,707107	0,7071068	0		
22,5	1	2,5	0	2,1213203	1,414214	0,7071068	0		
64	8	4,5	2	4,2426407	1,414214	0,7071068	0		
IL-17-lymph.	SEM	IL-17- gran.	SEM	% IL-17+ Gesamtlymph.	% IL-17+ Gesamtgran.				
45,83333		3,458333		4,3478261	11,702128				