

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. Ch. Marsch)



Ultraviolett-B (311nm)-Phototherapie in Kombination mit Calcipotriol zur Behandlung der  
Vitiligo und die Untersuchung des somatopsychischen Aspektes dieser Erkrankung

## D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Burkhard Dietrich Pfeiffer  
geb. am 28.12.1973 in Aschersleben

Betreuer: Prof. Dr. med. K.-M. Taube

Gutachter: Prof. Dr. med. E. Fikentscher  
PD Dr. med. K. Seikowski

05.10.2004  
31.05.2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000009182**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009182>]

## Referat

In der vorliegenden Arbeit sollte zum einen die Effektivität einer neuen Kombinationstherapie von UVB (311nm) mit Calcipotriol zur Behandlung der Vitiligo geprüft, zum anderen die psychosozialen Aspekte dieser Erkrankung objektiviert werden. Es wurden 25 Patienten (19w,6m) für 4-8 Monate 2x wöchentlich mit UVB (311nm) behandelt. Auf eine ausgewählte Läsion im Rumpfbereich wurde zusätzlich 2x täglich Calcipotriol-Creme appliziert. Nach Therapieabschluß wiesen 22,2% der Patienten mit Gesichtsbefall, 19,1% der Patienten mit Rumpf-Läsionen und 4% der Patienten mit akralem Befall eine sehr gute Abheilung von über 75% der erkrankten Haut auf. Ein differentes Ansprechen der verschiedenen Körperregionen auf die UVB-Therapie wurde deutlich (Gesicht > Rumpf > Akren). Ein positiver Effekt von Calcipotriol auf die Repigmentierung der ausgewählten Areale gegenüber den Referenzherden ließ sich nicht sicher nachweisen. Die erhoffte gesteigerte Pigmentzunahme durch die Kombinationstherapie war nicht eindeutig nachweisbar. Ein Jahr nach Therapieende blieb bei über 80% der Patienten die erzielte Repigmentation stabil. Dunklere Hauttypen scheinen besser auf die UVB (311nm)-Therapie anzusprechen als hellhäutige Patienten. Unter Berücksichtigung der individuellen Unterschiede stellt UVB (311nm) eine effektive Therapieoption zur Behandlung der Vitiligo dar. Für eine abschließende Beurteilung der möglichen Wirksamkeit von Calcipotriol werden kontrollierte Studien größeren Umfangs notwendig sein. Zur Beurteilung der psychosozialen Aspekte der Vitiligo wurden 315 Betroffene mittels eines Fragebogens zur Lebensqualität, zur Alltagsbelastung und zur psychischen Befindlichkeit befragt. Die Selbsteinschätzung ergab für die Mehrheit der Befragten eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Frauen leiden hierbei deutlich stärker als Männer. Auch hinsichtlich des Alltagslebens und des psychischen Befindens erreichten Frauen höhere Belastungswerte. Männer sind v.a. dann in der Lebensqualität und im Alltagsleben beeinträchtigt, wenn das Gesicht von Läsionen betroffen ist. Mit zunehmender Erkrankungsdauer war häufig das Ausmaß der empfundenen Belastung ausgeprägter. Gegenüber der Kontrollgruppe war das psychische Befinden der Vitiligo-Patienten signifikant schlechter. Verglichen mit anderen chronischen Dermatosen erwies sich die psychische Belastung sogar als hoch. Der ausgeprägte Leidensdruck der Vitiligo-Betroffenen sollte frühzeitig durch die behandelnden Ärzte beachtet werden, zusätzliche psychotherapeutische Unterstützung kann notwendig sein.

Pfeiffer, Burkhard: Die UVB (311nm)-Phototherapie in Kombination mit Calcipotriol zur Behandlung der Vitiligo und die Untersuchung des somatopsychischen Aspektes dieser Erkrankung.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2004

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Vitiligo – Definition des Krankheitsbildes	1
1.2.	Epidemiologie und genetische Aspekte	1
1.3.	Klinik	1
1.4.	Verlauf	3
1.5.	Diagnostik und Differentialdiagnose	3
1.5.1.	Histologie	4
1.6.	Begleiterkrankungen	5
1.7.	Hautmalignome und Vitiligo	6
1.8.	Ätiopathogenese	7
1.9.	Therapie	9
1.9.1.	Verbergen der Läsionen – Camouflage	10
1.9.2.	Irreversible Depigmentation	10
1.9.3.	Photo- und Photochemotherapie	11
1.9.4.	Kortikosteroide	13
1.9.5.	Operative Therapie	14
1.9.6.	Calcipotriol	14
1.10.	Somatopsychische Aspekte der Vitiligo	15
1.11.	Zielstellung der Arbeit	16
<b>2.</b>	<b>Patientengut und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1.	Patientengut und Therapiebedingungen der klinischen Studie (Teil A)	18
2.1.1.	Phototherapie mit Schmalband-UVB (311nm)	20
2.1.2.	Calcipotriol-Behandlung	21
2.1.3.	Dokumentation und Meßmethode	21
2.1.4.	Auswertung der Therapiedaten	22
2.2.	Umfrage zur Lebensqualität von Vitiligo-Betroffenen (Teil B)	23
2.2.1.	Aufbau des Vitiligo-Fragebogens	24
2.2.2.	Auswertung der Befragung	26
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1.	Ergebnisse der Therapiestudie (Teil A)	27
3.1.1.	Therapieverlauf	27
3.1.2.	Differenzierung des Therapieerfolges der Körperzonen	28

3.1.3.	Einstufung der Repigmentierung nach Therapieabschluß	29
3.1.4.	Befundstabilität ein Jahr nach Therapieabschluß	31
3.1.5.	Therapieerfolg in Abhängigkeit des Hauttyps	31
3.1.6.	Therapieerfolg in Abhängigkeit der Krankheitsdauer	32
3.1.7.	Nebenwirkungen der Therapie	32
3.2.	Ergebnisse der Umfrage zur Lebensqualität (Teil B)	33
3.2.1.	Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung durch die Vitiligo	33
3.2.2.	Einflußkriterien auf die Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung	33
3.2.3.	Zusammenhang zwischen allgemeiner Beeinträchtigung und der Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“	36
3.2.4.	Zusammenhang zwischen allgemeiner Beeinträchtigung und der Beantwortung des Fragenkomplexes „Psychisches Befinden“	37
3.2.5.	Allgemeine Aussagen zum Fragenkomplex „Alltags- und Sozialleben“	38
3.2.6.	Einflußkriterien auf die Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“	39
3.2.7.	Einflußkriterien auf den Fragenkomplex „Psychisches Befinden“	46
3.2.8.	Vergleich der Vitiligo-Gruppe mit der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Skala „Psychisches Befinden“	47
3.2.9.	Vergleich des Skalenwertes „Psychisches Befinden“ von Vitiligo mit anderen Hauterkrankungen	49
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
4.1.	Erörterung der Therapieergebnisse (Teil A)	50
4.2.	Bewertung der Ergebnisse der Umfrage zur Lebensqualität (Teil B)	58
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Anlagen</b>	
<b>8.</b>	<b>Thesen</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AK	Altersklasse
ED	Erkrankungsdauer
FLQA	Freiburg Life Quality Assessment
h	Stunde
LSF	Lichtschutzfaktor
LQ	Lebensqualität
n	Menge, Anzahl
p	Signifikanz
PUVA	Psoralen und UVA-Phototherapie
PUVAsol	orale Psoralen-Gabe mit anschließender Sonnenbestrahlung
$r_s$	Spearman-Korrelationskoeffizient
s	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for Social Science
syn.	synonym
UV	Ultraviolette Strahlung
v. a.	vor allem
vs.	versus
MW	Mittelwert

# 1. Einleitung

## 1.1. Vitiligo – Definition des Krankheitsbildes

Die Vitiligo ist eine erworbene idiopathische, hypomelanotische Hautveränderung, die durch den Verlust oder eine völlige Inaktivierung von Melanozyten in Haut und Haarbulbus charakterisiert ist. Schleimhautbefall ist ebenfalls möglich. Typische klinische Symptome sind scharf begrenzte depigmentierte Makulae unterschiedlicher Größe, Form und Ausdehnung, die an jeder Körperstelle lokalisiert sein können [64, 106].

Der Begriff Vitiligo leitet sich etymologisch wahrscheinlich aus dem lateinischen Wort vitellus (Scheckung des Kälbchens) ab und wurde vermutlich erstmals von dem römischen Arzt Celsus im 2. Jahrhundert u. Z. geprägt. Bereits 1400 J. v. u. Z. wurde das Krankheitsbild in einem indischen Heiligenbuch beschrieben. Im Alten Testament wurden Vitiligo und Lepra als Varianten der gleichen Erkrankung angesehen [40]. Dieser schwerwiegende Irrtum trug zu einer bleibenden sozialen Stigmatisierung, v.a. in asiatischen Ländern wie Indien, bei.

## 1.2. Epidemiologie und genetische Aspekte

Vitiligo ist mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 1 bis 2% eine relativ häufige Hauterkrankung und betrifft alle Hauttypen und Geschlechter gleichermaßen [54]. Die Krankheit kann in jedem Alter, bevorzugt aber in der Kindheit und Adoleszenz, auftreten. Zu etwa 50% liegt der Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr [43]. In ca. 30% der Fälle wird über eine positive Familienanamnese bei Vitiligo berichtet, ohne dass ein genauer Erbgang bekannt ist [106]. Einerseits wird ein autosomal dominanter Vererbungsmodus mit variabler Expression und Penetration diskutiert, andererseits davon ausgegangen, dass rezessive Allele von vier nicht verbundenen diallelen Loci einbezogen sind [59]. Vererbt wird jeweils nur die Disposition zur Vitiligo, nicht die Krankheit selbst [11].

## 1.3. Klinik

Die **Primärläsion** der Vitiligo ist eine meist scharf begrenzte depigmentierte Makula, deren Rand oft hyperpigmentiert ist. Selten kann ein leicht geröteter Rand der Läsion gesehen werden, der histologisch einem monozytären Infiltrat entspricht [6].

Gelegentlich wird die sogenannte trichrome Vitiligo beobachtet, bei der, neben normal pigmentierter gesunder Haut, am Rand von vollkommen depigmentierten Arealen, hypopigmentierte Bereiche zu sehen sind. Dieses Erscheinungsbild wird als besonderes Übergangsstadium einer aktiven Vitiligo angesehen, dessen Bedeutung noch unklar ist [30].

Als auslösende Faktoren der Erkrankung werden beispielsweise Sonnenbrand oder andere Hauttraumata (Köbner-Phänomen), starker psychischer oder physischer Streß angegeben. Eine akute Verschlechterung kann auch medikamentös, z.B. durch Einnahme von  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern, verursacht werden [76].

**Prädilektionsstellen** für Vitiligo-Läsionen sind v.a. zug- und druckbelastete Stellen, wie die Streckseiten der großen Gelenke und akrale Haut. Außerdem sind häufig periorifizielle Bereiche (periorbital, perioral, perianogenital) betroffen. Auffällig ist die symmetrische Anordnung der Makulae bei der generalisierten Vitiligo (häufigste Form). Bei fortgeschrittener Vitiligo können auch die auf den Läsionen befindlichen Haare ihr Pigment verlieren und somit zu einer lokalisierten Weißfärbung von Kopf- oder Körperhaar führen (Poliosis circumscripta). In bis zu 21% der Fälle findet man neben der Vitiligo auch Halonaevi. Die Bedeutung hierfür ist nicht geklärt [106].

Relativ häufig (etwa 1/3 der Fälle) wird bei Vitiligo-Patienten nach physischen Traumata der Haut (Sonnenbrand, Schnittverletzung) ein positives **Köbner-Phänomen** beobachtet [54]. Einige Autoren gehen davon aus, dass ein positives Köbner-Phänomen für eine aktive Vitiligo spricht [24, 29, 57]. Das Köbner-Phänomen scheint zwar eine erhöhte Krankheitsaktivität anzuzeigen, aber im Gegensatz zur Psoriasis geht dies bei der Vitiligo nicht mit einer großen Ausdehnung der Läsionen einher [57]. Es wird berichtet, dass bei segmentaler Ausbreitung der Vitiligo das Köbner-Phänomen noch nicht nachgewiesen werden konnte [38, 57].

Die Vitiligo ist weitestgehend symptomlos. Manche Patienten geben allerdings zeitweise einen Juckreiz an den depigmentierten Hautarealen an, v.a. wenn eine längere Sonnenexposition vorausging [11]. Vermutlich spricht der Juckreiz an den depigmentierten Arealen für eine progressive Vitiligo. Ein Grund könnte die vermehrte Akkumulation von Wasserstoffperoxid in der betroffenen Haut sein [78].

Anhand der Verteilung und Lokalisation der depigmentierten Läsionen läßt sich die Vitiligo unterschiedlich klassifizieren. In der folgenden Tabelle ist die häufig verwendete Klassifikation nach Ortonne wiedergegeben.

**Tab. 1:** Klassifikation der Vitiligo nach Ortonne [64]

<b>Lokalisierte Vitiligo</b>	<b>Generalisierte Vitiligo</b>	<b>Universelle Vitiligo</b>
<b>Fokal</b> nur 1 oder 2 Makulae in einem Areal, aber nicht in segmentaler oder zosteriformer Verteilung	<b>Akrofazial</b> Distale Extremitäten und Gesicht	Mehr als 80% Depigmentation
<b>Segmental</b> Eine oder mehrere Makulae in dermatomaler Anordnung	<b>Vitiligo vulgaris</b> Verstreute Makulae über dem gesamten Körper mit einem symmetrischen Verteilungstyp	
<b>Schleimhauttyp</b> Nur die Schleimhäute befallen	Gemischt akrofazialer und/oder vulgärer und/oder segmentaler Typ	

#### 1.4. Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist meist spontan und unvorhersehbar. Es überwiegt allerdings die Progredienz. Häufig wird ein schubhafter Verlauf mit plötzlichem Beginn und rascher Ausbreitung beobachtet, gefolgt von u. U. jahrelanger Stabilität und erneuter Verschlechterung. Jedoch kann es sowohl bei schubhaftem Verlauf, als auch bei langsamer Progredienz zu permanentem Stillstand kommen. Eine spontane Repigmentation der Läsionen ist möglich, betrifft aber meist nur einige wenige Makulae und tritt am ehesten in den Sommermonaten infolge der erhöhten Sonnenexposition auf. Wenn Patienten eine spontane, meist perifollikuläre Repigmentierung zeigen, spricht dies für ein gutes Ansprechen auf eine UV-Therapie.

Die segmentale Vitiligo ist häufig zu Beginn durch eine rasche Ausbreitung charakterisiert, bleibt dann, wie die fokale Vitiligo, in der Regel stabil [64]. Als prognostisch ungünstiges Zeichen werden neben dem Köbner-Phänomen auch eine Schleimhautbeteiligung angesehen. Wenn die initialen Läsionen an Händen, Füßen oder Rücken lokalisiert sind, vermutet man ebenso eine ungünstige Prognose [31].

#### 1.5. Diagnostik und Differentialdiagnose

Neben dem in vielen Fällen sehr eindeutigen klinischen Bild, dem Verlauf und zusätzlichen anamnestischen Hinweisen (Familienanamnese, Triggerfaktoren) gilt es, mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen. Zur Sicherung der Diagnose kann die

Untersuchung der betroffenen Haut mit Wood-Licht (UVA; 351nm) erfolgen: Es zeigt sich eine typische grün-gelbe Fluoreszenz, die durch eine erhöhte Konzentration von 6- und 7-Tetrahydrobiopterin in der Epidermis der Vitiligo-Herde verursacht wird. Wegen des häufigen Mitbefalls der Anogenitalregion ist eine Inspektion dieses Bereiches diagnostisch hilfreich. Eine Biopsie aus dem Randbereich eines Vitiligo-Herdes (Dopa-Färbung) kann die Diagnose sichern [20].

In der folgenden Übersicht sind die Differentialdiagnosen der Vitiligo aufgeführt. Bei kongenitalen Leukodermien und Hypomelanosen ist die Verteilung oft typisch (z.B. Piebaldismus) und die Läsionen sind stationär. Viele entzündliche Dermatosen, wie Psoriasis, Lupus erythematoses, Ekzeme u.a., können eine postinflammatorische Hypopigmentierung bedingen. Eine verhältnismäßig häufige Ursache der Hypopigmentierung im Rumpfbereich ist sicher die Pityriasis versicolor. Ein postinfektiöses Leukoderm wie es die Lepra oder die Lues verursachen kann, ist in Europa selten, aber wegen der dringenden Behandlungsindikation doch wichtig auszuschließen.

**Tab. 2:** Übersicht über die wichtigsten Differentialdiagnosen der Vitiligo [nach 103]

<b>Differentialdiagnosen der Vitiligo</b>	
<b>Kongenital/genetisch bedingte Hypo- und Amelanosen</b>	Piebaldismus, van Waardenburg-Syndrom, tuberöse Sklerose, Incontinentia pigmenti achromians, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Naevus depigmentosus, N. anemicus, Albinismus
<b>Infektiöses Leukoderm</b>	Pityriasis versicolor (alba)
<b>Postinfektiöses Leukoderm</b>	Lepra, Lues II, Pinta, Frambösie, Impetigo, Herpes zoster
<b>Postinflammatorisches Leukoderm</b>	Mykosis fungoides, Psoriasis, Ekzeme, Lupus erythematoses
<b>Chemisch induziertes Leukoderm</b>	Katechole, Hydrochinone, Phenole, Thioverbindungen
<b>Physikalisch induziertes Leukoderm</b>	Kryotherapie, Dermabrasio, Verbrennung
<b>Medikamentös induziertes Leukoderm</b>	topische Retinoide, Kortikosteroide, 5-Fluoruracil, Chloroquin
<b>Andere</b>	Idiopathische Hypomelanosis guttata, Sklerodermie, Lichen sklerosus et atrophicus

### 1.5.1. Histologie

Man ging lange davon aus, dass der charakteristische histologische Befund eines Vitiligo-Herdes das völlige Fehlen von Melanin und Melanozyten sei. In neueren Studien konnte

jedoch gezeigt werden, dass in den Läsionen noch inaktive, Dopa-negative Melanozyten nachweisbar sind [18, 81, 98]. Aktive Melanozyten (Dopa-positiv) sind hingegen nur in der Epidermis der normalen Haut vorhanden. Die wenigen inaktiven Melanozyten, häufig abgerundet und durch verkürzte bzw. fehlende Dendriten gekennzeichnet, findet man v.a. in der äußeren Haarwurzelscheide der Haarfollikel. Diese degenerativ veränderten Zellen bilden das Reservoir für eine erneute Repigmentierung der Haut und können sich, bei entsprechender Stimulation (z.B. PUVA), wieder teilen, proliferieren und entlang der Haarwurzelscheide in die umgebende Epidermis migrieren, so dass eine folliculäre Repigmentierung resultiert [18]. Im Randbereich der Makulae kann man ebenfalls veränderte Melanozyten mit zytoplasmatischer Vakuolisierung, Melanosomenaggregation und pyknischen Zellkernen nachweisen. Zusätzlich kann in der dermoepidermalen Junctionszone ein mononukleäres Infiltrat vorhanden sein [43]. Außerdem wurde bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine Dilatation des rauhen endoplasmatischen Retikulums in betroffener und erscheinungsfreier Haut von Vitiligo-Patienten nachgewiesen [10]. Degenerative Veränderungen sind auch an benachbarten Keratinozyten (intrazelluläres Ödem, zytoplasmatische Vakuolisierung) nachweisbar [9, 53]. Die peripheren Nervenendigungen in den depigmentierten Arealen scheinen hiervon ebenfalls betroffen zu sein [2].

## **1.6. Begleiterkrankungen**

Sowohl Augen- als auch Innenohranomalien werden aufgrund des Melanozytendefizites in diesen Organen beschrieben. Am Auge können u.a. Hypo- und Depigmentationen des Retinaepithels (meist in der Peripherie), Uveitis, Chorioretinitis und Heterochromia iridis auftreten. Doch kommt es nur selten zu klinischen Symptomen und Visuseinschränkung [43, 102]. Über das gehäufte Auftreten von milder Hypakusis bei Vitiligo-Patienten wird ebenfalls berichtet. Man vermutet eine Innenohrschädigung durch den fehlenden Schutz des Melanins [100]. Umfangreichere Studien, die ein signifikant häufigeres Auftreten von Hypakusis bei Vitiligo bestätigen könnten, stehen leider noch aus.

Eine Reihe von Autoimmunerkrankungen werden mit der Vitiligo in Verbindung gebracht. Hierzu zählen Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Addison, Morbus Crohn, autoimmun bedingter Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus Typ I, Alopecia areata und perniziöse Anämie [20]. In Einzelfällen wird auch von der Assoziation mit Myasthenia gravis [25], Sarkoidose [96] und Sklerodermie berichtet. Ob diese Erkrankungen im

Vergleich zur Normalbevölkerung bei Vitiligo-Patienten wirklich vermehrt anzutreffen sind, ist umstritten. Es scheinen v.a. Schilddrüsenerkrankungen ohne autoimmune Genese zu sein, die deutlich mit der Vitiligo assoziiert sind [79].

### **1.7. Hautmalignome und Vitiligo**

Die Schutzfunktion des Melanins hinsichtlich der Vermeidung von aktinischen Schäden der Haut ist bekannt. Bei vielen Vitiligo-Patienten ist auch erwartungsgemäß eine erhöhte Sonnenempfindlichkeit der betroffenen Haut und die Neigung zur Dermatitis solaris in diesen Arealen zu verzeichnen. Um so erstaunlicher, dass es in der Literatur nur wenige Fallbeschreibungen gibt, die für ein erhöhtes Risiko von aktinischen Langzeitschäden (aktinische Präkanzerosen, Spinaliome, Basaliome) an den Vitiligo-Läsionen sprechen [1, 44, 73, 110]. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass, neben dem Schutz durch Melanin, noch andere Mechanismen für eine suffiziente UV-Protektion der Vitiligo-Haut bestehen.

Gniadecka et al. konnten bei einer Untersuchung von Vitiligo-Patienten eine deutliche Verdickung des Stratum corneum an den depigmentierten Makulae feststellen und dem Stratum corneum einen hohen photoprotektiven Effekt nachweisen. Allerdings zeigte sich, dass mit der Verdickung dieser Hautschicht nicht die photoprotektive Kapazität vom Stratum corneum und dem Melanin der normalen Haut erreicht werden konnte [27]. Das seltene Auftreten von chronischen Lichtschäden kann auch durch das Verhalten der Vitiligo-Betroffenen erklärbar sein (Vermeiden starker Sonnenexposition wegen der Neigung zum Sonnenbrand; Tragen langer Kleidung, um das Stigma zu verdecken). Andere Autoren gehen deshalb davon aus, dass durchaus ein erhöhtes karzinogenes Risiko besteht, v.a. dann, wenn eine hohe UV-Exposition aufgrund der Lebensumstände (Beruf) oder erfolgter Lichttherapien (PUVA) nicht vermieden wurden [110].

Immer wieder wird die Assoziation zwischen dem malignen Melanom und der Vitiligo beschrieben, wobei die Beziehung dieser beiden Erkrankungen zueinander weiterhin unklar ist. Das Auftreten einer Vitiligo bei einem Patienten mit malignem Melanom soll für ein besseres Ansprechen der Therapie und eine günstigere Prognose sprechen [13, 60]. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte unter Einbeziehung von 623 Melanom-Patienten eine 180 fach höhere Melanomprävalenz errechnet werden [80]. Eine Kohortenstudie konnte bei einer noch umfangreicheren Stichprobe dieses erhöhte Melanomrisiko für Vitiligo-Patienten nicht bestätigen (1 von 1052 Patienten mit langjähriger Vitiligo entwickelte ein Melanom) [48].

Eine Erklärung für das gleichzeitige Auftreten von Melanom und Vitiligo besteht vielleicht darin, dass beide Erkrankungen Antikörper gegen die gleichen Oberflächenantigene bilden, die sowohl auf Melanomzellen als auch auf Melanozyten exprimiert werden [17].

## **1.8. Ätiopathogenese**

Vor allem in den letzten Jahren sind viele neue pathophysiologische Aspekte entdeckt und diskutiert worden. Trotzdem ist die genaue Interaktion der verschiedenen pathogenetischen Faktoren nicht endgültig geklärt. Im Folgenden werden die drei klassischen Hypothesen zur Krankheitsentstehung aufgeführt. Es zeichnet sich jedoch ab, dass eine Kombination verschiedener Aspekte dieser 3 Theorien am ehesten die Schädigung und Zerstörung von genetisch prädisponierten Melanozyten erklären kann [14].

### *1. Die Autoimmunhypothese*

Einige indirekte und direkte Beobachtungen führten zu der weit verbreiteten Vermutung, dass Vitiligo aufgrund von Veränderungen des Immunsystems entsteht.

So kommt es möglicherweise nach Untergang von Melanozyten (z.B. infolge einer Verletzung der Haut) zur Freisetzung von antigenen Substanzen, gegen die zytotoxische Autoantikörper gebildet werden. Zirkulierende Autoantikörper können dann eine weitere Destruktion der Melanozyten verursachen.

Als indirekter Hinweis für Autoimmunität wird die Beobachtung angesehen, dass verschiedene Autoimmunerkrankungen mehr oder weniger häufig mit einer Vitiligo assoziiert sind (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Morbus Addison, perniziöse Anämie, juveniler Diabetes mellitus, Alopecia areata). Das Ansprechen auf immunsuppressive Therapieformen (PUVA, Korticoide, 5-Fluoruracil) könnte ebenfalls bedeuten, dass durch Unterdrückung der lokalen Immunreaktionen die Proliferation der Melanozyten wieder ermöglicht wird [12]. Weiterhin wurden verschiedene Autoantikörper gegen einige Organe nachgewiesen (gegen Parietalzellen im Magen, Nebennieren-AK und v.a. Schilddrüsen-AK). Sie hatten aber nur selten Krankheitswert. Eine besondere Bedeutung für die Stützung der Autoimmuntheorie kommt dem Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Oberflächenantigene der Melanozyten zu, die *in vitro* eine Zytolyse der Melanozyten verursachen [16, 111]. Die Inzidenz und Höhe der Antikörpertiter korreliert außerdem direkt mit der Krankheitsaktivität und dem Ausmaß der Depigmentierung [32, 55]. Allerdings ist der Nachweis der Antikörper bei ca. 25-30% der Vitiligo-Patienten nicht

möglich, so dass die Bedeutung der Autoantikörper weiterhin diskutiert wird [14]. Andere Untersuchungen vermuten eine T-Zell-vermittelte Autoimmunität, die sich teilweise in periläsionalen zellulären Infiltraten von aktiven Vitiligo-Herden zeigt [46].

In letzter Zeit wird wiederholt diskutiert, ob die nachweisbaren Veränderungen des Immunsystems die Ursache oder lediglich die Folge der Erkrankung sind. Es gibt Berichte, dass bei einigen Autoimmunkrankheiten metabolische Vorgänge (oxidativer Stress) primäre Ursache sind, und die Immunantwort erst in deren Folge entsteht [89]. Auch bei der Vitiligo wurden Zeichen für erhöhten oxidativen Stress nachgewiesen. Infolge eines gestörten Tetrahydrobiopterin-Recyclings kommt es zur Akkumulation von Wasserstoffperoxid und Spaltprodukten des Pterinstoffwechsels und infolge dessen zur Melanozytenzerstörung. Eine sekundäre Immunantwort auf diese Vorgänge wird angenommen [8].

## *2. Die Neuralhypothese*

Neurochemische Mediatoren aus benachbarten Nervenendigungen sollen bei dieser Theorie für die Zerstörung von Melanozyten in den entsprechend innervierten Segmenten verantwortlich sein. Für diese Theorie sprechen folgende Beobachtungen:

Bei lokalisierter Vitiligo findet man den segmentalen Verteilungstyp, der die Körpermittellinie nicht überschreitet und somit der Hautbefall den Verlauf peripherer Nerven widerspiegelt. Starker emotionaler Stress als Triggerfaktor der Vitiligo wird ebenfalls häufig beschrieben. Außerdem ist festgestellt worden, dass denervierte Hautregionen (nach Unfällen mit ZNS-Schädigung oder Verletzung peripherer Nerven) von den Vitiligo-Läsionen nicht betroffen wurden. Unterstützt wurden diese Beobachtungen durch Studien, die morphologische Veränderungen an peripheren Nervenendigungen im Zentrum und der Peripherie von depigmentierten Arealen nachwiesen (degenerative und regenerative Prozesse an Axonen und Schwann-Zellen) [2, 28]. Gesteigerter dermaler Blutfluß in Vitiligo-Läsionen und erhöhte Konzentrationen von Metaboliten des Katecholamin-Stoffwechsels im Blut deuten zusätzlich auf eine erhöhte Sympathikusaktivität hin [87, 108].

## *3. Selbstzerstörungshypothese*

Man nimmt an, dass durch die Akkumulation von melanotoxischen Metaboliten bzw. Vorstufen der Melaninsynthese der Untergang der Melanozyten verursacht wird. Zusätzlich scheint der vorhandene Mechanismus zur Elimination solcher

Stoffwechselzwischenprodukte gestört zu sein, so dass die Melanozytendestruktion nicht verhindert werden kann. Bereits 1982 zogen Nordlund und Lerner in Erwägung, dass durch das Fehlen des Melanins der natürliche Schutz vor freien Radikalen, die unter UV-Exposition vermehrt entstehen, deutlich vermindert ist und deshalb eine Akkumulation von freien Radikalen die Melanozytenzerstörung verursachen kann [61]. Durch intensive Erforschung des Melaninstoffwechsels ergaben sich viele Hinweise hinsichtlich der Bedeutung von oxidativem Stress für die Melanozytendestruktion [34, 52, 84, 86].

So konnte festgestellt werden, dass es infolge eines defekten Tetrahydrobiopterin-Recyclings zu deutlich erhöhten Konzentrationen von 6- und 7-Tetrahydrobiopterin (starke Inhibitoren der Phenylalaninhydroxylase) in der betroffenen Haut kommt. Bei zusätzlich gesteigerter Monoamin-Oxidase-A-Aktivität entsteht vermehrt Wasserstoffperoxid, welches normalerweise über das Enzym Katalase abgebaut werden kann. Allerdings ist das detoxifizierende Enzym Katalase sowohl in betroffenen Arealen als auch in erscheinungsfreier Haut zu einem großen Teil inaktiviert. Des Weiteren fiel ein Mangel an epidermalem Kalzium auf, welches ebenfalls für einen ausgeglichenen Redoxstatus notwendig ist. Die Zwischenprodukte des Pterinstoffwechsels, 6- und 7-Tetrahydrobiopterin, die bereits melanotoxisch sind, in Verbindung mit der Kumulation des Wasserstoffperoxids, welches nur unzureichend durch erniedrigte Katalasespiegel abgebaut werden kann, führen zum Melanozytenuntergang [77].

Es ist wohl anzunehmen, dass die Kombination verschiedener Faktoren aus allen Erklärungsmodellen, unter Berücksichtigung der individuellen Ausprägung, in der Pathogenese der Erkrankung Bedeutung hat. Die unterschiedliche klinische Ausprägung, die Besonderheiten der anamnestischen Angaben sowie das differente interindividuelle Ansprechen auf die Therapien, macht es wahrscheinlich, dass die Krankheitsursachen von Patient zu Patient variieren können. Le Poole et al. beschreiben deshalb in ihrer Konvergenztheorie ein Zusammenwirken von Autoimmunität, oxidativem Stress und toxischen Substanzen, gestörte Melanozytenmigration und -proliferation und genetische Prädisposition, das zur unterschiedlichen Ausprägung der Vitiligo führt [45].

## **1.9. Therapie**

Aufgrund der unklaren Ätiologie der Vitiligo ist eine kausale Behandlung noch nicht möglich. Prinzipiell bestehen 3 Behandlungsstrategien: Das Verbergen der Läsionen, die

irreversible Depigmentierung der verbliebenen unbetroffenen Epidermis oder die Repigmentierung der betroffenen Haut.

Ein konsequenter Sonnenschutz ist für alle Patienten eine wichtige zusätzlich Maßnahme, da nur sehr selten eine komplette Repigmentierung und damit ein adäquater normaler UV-Schutz erreicht wird. Bereits kurze Sonnenexposition kann genügen, um einen ausgeprägten Sonnenbrand an den depigmentierten Arealen zu entwickeln. Bei Patienten mit positivem Köbner-Phänomen kann dies einen weiteren Melanozytenuntergang provozieren. Sonnenschutzmittel mit hohem LSF, auch im UVA-Bereich, werden empfohlen, da zusätzlich durch Verringerung der Bräunung der normalen Haut der Kontrast zwischen Vitiligo-Läsion und erscheinungsfreier Haut gering bleibt.

Von der Vielzahl der Therapieoptionen sollen im Weiteren die wichtigsten aufgeführt werden [106].

### **1.9.1. Verbergen der Läsionen – Camouflage**

Das Verwenden von speziellem pigmenthaltigen wasserfesten Make-up kann als adjuvante Therapie bei hellhäutigen Patienten für kleinere depigmentierte Areale bereits zu einem kosmetisch zufriedenstellenden Ergebnis führen. Selbstbräunungscremes enthalten Dihydroxyaceton, das das Stratum corneum durch eine chemische Reaktion mit den Proteinen der Hornschicht gelblich-braun färbt. Eine orangefarbene bis bräunliche Färbung der Haut kann durch die Einnahme von Beta-Carotin (wird in die Epidermis eingelagert) erreicht werden, allerdings ist der Farbton kosmetisch meist nicht zufriedenstellend.

Camouflage stellt jeweils nur eine Ergänzung dar, bei entsprechender Ausprägung der Vitiligo und Leidensdruck des Patienten sollten andere Behandlungsmöglichkeiten Priorität haben.

### **1.9.2. Irreversible Depigmentation**

Bei Patienten mit generalisierter Vitiligo und einem Befall von mehr als 80% und entstellenden Läsionen im Gesicht, die auf repigmentierende Therapien nicht angesprochen haben, kann eine irreversible Depigmentierung mit Hydrochinon-Monobenzylether erwogen werden. Die relativ langwierige Behandlung (6 Mon. bis 2 J.) kann von Pruritus, Dermatitis, aber auch von Pigmentablagerungen der Kornea begleitet sein.

Eine nebenwirkungsärmere und schnellere Methode ist die Verwendung des QRS-Lasers (Rubinlaser, 694nm) [97]. Insgesamt ist diese Behandlung sehr selten und nur dem Einzelfall vorbehalten.

### **1.9.3. Photo- und Photochemotherapie**

#### *PUVA (Psoralen plus UVA)*

Da eine UVA-Therapie allein nur wenig wirksam ist, kann die Effektivität mittels eines Photosensibilisators erheblich gesteigert werden. Die Repigmentierung der Vitiligo mittels Photochemotherapie ist eine der ältesten schriftlich überlieferten Therapien. Bereits 1500 v. u. Z. wurde ein psoralenhaltiger Pflanzenextrakt und zusätzliche Sonnenexposition als Repigmentierungsbehandlung angewandt. Untersuchungen ergaben, dass PUVA die Tyrosinase-Aktivität stimuliert und die DNA- und Proteinsynthese hemmt [35]. So stimuliert die PUVA die Hypertrophie und Proliferation der folliculären Melanozyten in den Läsionen, zusätzlich wird auch periläsionär eine Melanozytenmigration ausgelöst. Außerdem wirkt die Therapie infolge des hemmenden Effekts auf die zytotoxischen T-Lymphozyten immunsuppressiv auf die Haut [22]. Man unterscheidet die systemische PUVA-Therapie (orale Gabe von 8-Methoxypsoralen oder Trimethylpsoralen) von der topischen Anwendung des Psoralens (als Suspension oder Creme, oder aber auch als Bade-PUVA). Insgesamt betrachtet ist die PUVA-Therapie eine langwierige Behandlung, bei der neben der Psoralen-Gabe Bestrahlungen 2-3 mal pro Woche für mindestens 6-12 Monate notwendig werden. Entscheidende Nachteile der systemischen PUVA-Therapie sind die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen. So muß ein suffizienter Augenschutz mit UVA-Sonnenschutzgläsern für mindestens 8 h nach Psoraleneinnahme gewährleistet sein, um eine mögliche Kataraktentstehung zu vermeiden. Zu den Nebenwirkungen zählen neben Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen und Pruritus auch phototoxische Reaktionen wie Erythem- und Blasenbildung, Schuppung und Teleangiektasien. Durch die hohen kumulativen UVA-Dosen in Kombination mit Psoralen erhöht sich, wie von der Psoriasis-Behandlung bereits bekannt, auch bei Vitiligo-Patienten das Risiko von aktinischen Spätschäden (z.B. Spinaliome). Kumulative UVA-Dosen bis zu 1000 J/cm<sup>2</sup> gelten noch als relativ unbedenklich [107].

Bei der topischen PUVA sind geringere UVA-Dosen erforderlich und systemische Effekte können vermieden werden. Allerdings ist diese Therapieform nur bei einer Depigmentierung bis zu 20% sinnvoll. Bei zu hohen UVA-Dosen kann es zu schwerer

Blasenbildung kommen. Eine periläsionale Hyperpigmentierung ist hier ein häufiges temporäres Phänomen, das durch genaues Auftragen des Agens auf die Läsion und zusätzliches Abdecken des Randes mit Zinkpaste reduziert werden kann.

Hinsichtlich des therapeutischen Effektes gibt es, wie bei anderen Therapieformen auch, eine bemerkenswerte Streubreite. Eine Repigmentierung von mehr als 75% kann bei 30-50% der Patienten mit generalisierter oder lokalisierter Vitiligo erreicht werden [58].

#### *Khellin und UVA (KUVA)*

Khellin, ein Furanochrom, kann sowohl systemisch als auch topisch in Kombination mit UVA zur Repigmentierung angewandt werden. Im Gegensatz zu Psoralen ist Khellin nicht phototoxisch und wahrscheinlich weniger mutagen [62].

Hinsichtlich der Wirksamkeit gibt es widersprüchliche Angaben: Ortel et al. berichteten über eine Effektivität, die mit PUVA vergleichbar ist [63], andererseits wird auch fehlende relevante Wirksamkeit beschrieben [62]. Derzeit gibt es keine pharmakologische Präparation des Khellins, so daß auch keine Zulassung für diese Therapieform in Deutschland vorliegt. Zudem ist von einem transitorischen Anstieg der Leberfunktionsparameter und von Karzinogenität im Tierversuch berichtet worden [20].

#### *Phenylalanin und UVA (PAUVA)*

Die Kombination der oralen Gabe der essentiellen Aminosäure L-Phenylalanin mit UVA wird unterschiedlich beurteilt, scheint aber in ihrer Wirksamkeit der PUVA nicht gleichzukommen. Von Vorteil ist die fehlende Phototoxizität des Phenylalanins und die verbesserte UV-Toleranz durch die Therapie [20].

#### *UVB (311nm)-Therapie*

Nachdem erstmals 1989 Breitband-UVB (280-320nm) zur Behandlung der Vitiligo eingesetzt wurde, hat sich mittlerweile die Schmalband-UVB-Therapie (311nm) als erfolgreiche Therapieoption durchgesetzt. Ein Vorteil gegenüber Breitspektrum-UVB ist ein möglicherweise geringeres Risiko von Langzeitschäden, da bei 311nm-UVB auf Wellenlängen nahe des DNA-Absorptionsmaximums verzichtet wird [91]. Die UVB (311nm)-Therapie erwies sich als effektiver als die topische PUVA-Behandlung und führt durch eine raschere Repigmentierung zur Verkürzung der Therapiedauer [104]. Nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ scheint UVB der PUVA überlegen: So wird von einer homogeneren und kosmetisch günstigeren Repigmentierung gesprochen [42]. Wie bei

anderen Phototherapien auch, reagiert der Gesichts-/Halsbereich am besten auf die Behandlung. Rumpf und proximale Extremitäten weisen ein mäßiges und distale Extremitäten sowie periorifizielle Regionen nur einen geringes Ansprechen der Therapie auf. Möglicherweise wird dies durch spärlichere Melanozytenreservoirs in diesen Regionen bedingt, aber auch eine höhere Lichtschwiele durch ein stärker ausgeprägtes Stratum corneum in diesen Arealen wäre denkbar, um den geringeren Effekt der Phototherapie zu erklären. Von einer Repigmentierung von mehr als 75% der betroffenen Flächen konnten bis zu 63% der so behandelten Patienten profitieren [56].

Der Wirkmechanismus des UVB bei der Vitiligo ist vermutlich vergleichbar mit dem anderer Phototherapien: Die verbliebenen inaktivierten Melanozyten der Haarfollikel werden zur Proliferation und Migration angeregt, zusätzlich wirkt auch hier ein hemmender Einfluß auf die T-Lymphozyten [22].

Neben der üblichen Ganzkörperbestrahlung bei generalisierter Vitiligo ist auch eine lokalisierte UVB (311nm)-Therapie möglich. Diese Mikrophototherapie (syn. Ratoktherapie) ist durch den kleinen Lichtkegel von 1cm Durchmesser für die Behandlung der umschriebenen Vitiligo-Herde geeignet [49]. Auch von der erfolgreichen Anwendung eines Xenon-Chlorid-UVB-Lasers (308nm) zur Therapie der lokalisierten Vitiligo ist berichtet worden [7].

#### *Pseudokatalase und UVB*

Mit den neuen Erkenntnissen über den oxidativen Stress und die Kalziumdysregulation bei der Vitiligo wurde als Ersatz der fehlenden Katalase und des verminderten Kalziums eine Creme entwickelt, die sowohl Kalzium als auch die sogenannte Pseudokatalase enthält. Hierbei handelt es sich um einen Mangankomplex, der die erhöhten Wasserstoffperoxidkonzentrationen eliminieren soll. Neben der zweimal täglichen Applikation der Creme wird 2-3 mal pro Woche mit niedrig dosiertem UVB-Licht bestrahlt. Das UVB dient in diesem Fall nicht der Stimulation der Melanozyten, sondern soll lediglich die Pseudokatalase aktivieren [81]. Eine Pilotstudie erbrachte vielversprechende Resultate, die Ergebnisse einer multizentrischen Doppel-Blind-Placebo-Studie stehen noch aus.

#### **1.9.4. Kortikosteroide**

Auch hier wird die topische von der systemischen Anwendung unterschieden. Die topische Applikation (Betamethason-17-Valerat, Clobetasolpropionat) ist v.a. für die lokalisierte

Vitiligo geeignet, allerdings sind regelmäßige Kontrollen zur Vermeidung lokalisierter Steroidnebenwirkungen (Striae, Atrophie, Teleangiektasien) notwendig. Um eine systemische Wirkung der potenten Kortikoide zu verhindern, sollte sie nur in geringem Umfang aufgetragen werden. Bei rascher Progression der Vitiligo kann eine systemische Gabe von Betamethason (5mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen/Woche über einen Monat; sog. Minipulstherapie) die Depigmentation stoppen. Die Kombination von Fluticasonpropionat (lokal) mit einer UVA-Therapie erwies sich als sehr effektiv und nebenwirkungsarm. Sie war der Einzeltherapie mit Fluticasonpropionat oder UVA deutlich überlegen [105].

### **1.9.5. Operative Therapie**

Voraussetzung für die Anwendung operativer Verfahren ist der Stillstand der Erkrankung (mindestens 6 Monate). Außerdem muß ein positives Köbner-Phänomen bei den Patienten ausgeschlossen werden. Die zu behandelnde Fläche sollte nicht mehr als 30% der Körperoberfläche einnehmen. Die autologe Transplantation von Stanzbiopsien, epidermalen Saugblasendächern, Spalthaut oder isolierten Melanozyten wird häufig mit einer nachfolgend durchgeführten UV-Bestrahlung kombiniert. An dieser Stelle soll auch die Möglichkeit der Exzision kleinerer stabiler Läsionen und die Mikropigmentation mit Eisenoxid (z.B. für Lippen) erwähnt werden [106].

### **1.9.6. Calcipotriol**

Calcipotriol, ein Vitamin D<sub>3</sub>-Analogon, wird wegen seines antiproliferativen Effektes bereits seit längerem erfolgreich in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. 1995 wurde erstmals von Hyperpigmentierungen in den mit Calcipotriol behandelten psoriatischen Herden bei einer Kombinationstherapie (Heliotherapie und Calcipotriol) berichtet [39]. Später häuften sich Fallbeschreibungen, in denen eine Hyperpigmentation nach Calcipotriol-Therapie auftrat [26, 72].

Von Sacerdote wurde dieser Hinweis auf eine positive Beeinflussung der Melanozytensynthese durch Calcipotriol dann aufgegriffen und eine kleine Gruppe von Vitiligo-Patienten 2 mal täglich mit Calcipotriol-Creme behandelt. Er berichtete von einer sehr guten Repigmentation innerhalb von 6 Monaten (80-100% der behandelten Areale) [74].

Parallel zur vorliegenden Untersuchung wurden weitere Studien veröffentlicht, die einen positiven Effekt von Calcipotriol auf die Repigmentierung von Vitiligo-Läsionen postulierten [67, 109].

Bereits 1988 konnten In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Vitamin D<sub>3</sub> die Aktivität der Tyrosinase, das Schlüsselenzym der Melanogenese, und damit die Melaninproduktion induzieren kann [99]. Bei Vitiligo-Patienten konnte eine gestörte Kalzium-Homöostase festgestellt werden. So kommt es infolge von erniedrigtem intrazellulären Kalzium auch zur Inhibierung der Tyrosinaseaktivität [82]. Möglicherweise wirkt Calcipotriol durch Modifizierung der gestörten Kalzium-Homöostase auch positiv auf die Tyrosinaseaktivität und führt somit zur Melaninproduktion. Eine andere Erklärung für eine mögliche Wirksamkeit des Calcipotriols könnte die Aktivierung von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> - Rezeptoren an den Melanozyten sein. Die Expression dieser Rezeptoren durch die Melanozyten konnte nachgewiesen werden, ihre Rolle für die Melanogenese ist aber noch unklar. Man vermutet allerdings, dass 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> an der Regulation der Melaninsynthese beteiligt ist [66].

An dieser Stelle soll noch der topische Immunmodulator **Tacrolimus** erwähnt werden. Tacrolimus wird seit kurzem zur Behandlung der atopischen Dermatitis erfolgreich angewendet. Grimes et al. konnten in einer kleinen Studie bei Vitiligo-Patienten eine moderate bis gute Repigmentierung bereits nach einmonatiger Behandlung mit Tacrolimus-Salbe (2 mal tgl. appliziert) erzielen. Die Repigmentation scheint durch die immunsuppressive Wirkung von Tacrolimus bedingt zu sein (Verringerung der Zytokin-Produktion und somit Hemmung der T-Zell-Aktivierung) [28A].

Neben den oben beschriebenen, gab es viele andere experimentelle Therapieansätze, u.a. mit Alpha-MSH, L-Dopa, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Levamisol, Melangenina, Isoprinosin, Minoxidil oder Polypodium leucotomos, die sich aber aufgrund fehlender weiterführender Studien (Polypodium), ihrer unbewiesenen Wirkung (Melangenina) oder aber ihres beträchtlichen Nebenwirkungspotentials (Cyclophosphamid) nicht etablieren konnten [51].

### **1.10. Somatopsychische Aspekte der Vitiligo**

Auch wenn die physischen Auswirkungen der Vitiligo relativ gering sind (erhöhte Sonnenempfindlichkeit, selten aktinische Spätschäden bei durchschnittlicher UV-Exposition), handelt es sich aufgrund des psychosozialen Stellenwertes, um eine ernst zu

nehmende Erkrankung. Infolge der Entstellungproblematik, die mit gesellschaftlichen Vorurteilen und Ausgrenzung einhergeht, kann der Leidensdruck der Betroffenen enorm sein. Ein großer Teil der Patienten erkrankt in der Pubertät, und kosmetische Störungen sind in dieser Phase der Persönlichkeitsentwicklung stark belastend. Die Sichtbarkeit des Pigmentverlustes bei der Mehrzahl der Betroffenen, der sozial interaktive Areale wie Gesicht und Hände bevorzugt, kann zu sozialer Isolation und vermindertem Selbstwertgefühl führen [69]. Die Stigmatisierung durch die Vitiligo betrifft viele Bereiche des täglichen Lebens, es konnte auch ein negativer Einfluß auf die Partnerschaftssuche und die sexuellen Beziehungen der Vitiligo-Patienten gezeigt werden [71].

Die Einstellung und Haltung der Gesellschaft als Gesamtheit zur Vitiligo kann infolge kultureller Unterschiede erhebliche Bedeutung gewinnen. Gerade in Ländern mit überwiegend dunklen Hauttypen, fallen Depigmentierungen der Haut wesentlich stärker auf und haben auch aufgrund der Geschichte und des Bildungsstandes der Bevölkerung eine größere Diskriminierung zur Folge. So wird in Indien die Vitiligo auch als „weiße Lepra“ bezeichnet, da durch flüchtiges Betrachten der Läsionen die Vitiligo leicht mit der in diesem Land noch häufig auftretenden Lepra verwechselt werden kann. Frauen mit Vitiligo können dort fast nie heiraten. Tritt die Vitiligo nach einer Heirat auf, darf der Ehemann die Ehe annullieren. Häufig finden Vitiligo-Betroffene, unabhängig von ihrer Qualifikation, keine Arbeitsstelle. Der ehemalige indische Premierminister Nehru bezeichnete die Vitiligo, neben Malaria und Lepra, als eines der drei größten medizinischen Probleme seines Landes und sah in der gesellschaftlichen Diskriminierung von Millionen Betroffener einen Hauptgrund für die schlechte wirtschaftliche Entwicklung Indiens [33].

### **1.11. Zielstellung der Arbeit**

Mit der vorliegenden Arbeit sollen zwei unterschiedliche Aspekte der Vitiligo untersucht werden. Im ersten Teil (Teil A) wird aufgrund von einigen Hinweisen aus der Literatur die Effektivität einer neuen Therapiemodalität geprüft. Im zweiten Teil (Teil B) werden die somatopsychischen Aspekte der Vitiligo und der Einfluß auf die Lebensqualität untersucht.

Im Vorfeld der hier vorgestellten Studie gab es vielversprechende erste Untersuchungen, die einen positiven Effekt von UVB (311nm)-Phototherapie und Calcipotriol auf die Melanogenese und mögliche Ursachen dafür zeigten [42, 104, 74].

So sollten folgende Fragen im **Teil A** dieser Arbeit geklärt werden:

### **Teil A – Therapiestudie**

1. Wie effektiv ist die UVB (311nm)-Monotherapie über einen Behandlungszeitraum von bis zu 8 Monaten?
2. Kann durch die Kombination der etablierten UVB (311nm)-Phototherapie mit Calcipotriol eine zusätzliche Steigerung der Repigmentierung erzielt werden?
3. Wirken sich Faktoren wie die Krankheitsdauer und der Hauttyp auf die Effizienz der Kombinationstherapie aus?
4. Wie ausgeprägt ist das häufig nur qualitativ beschriebene differente therapeutische Ansprechen topographisch unterschiedlicher Hautregionen (Gesichtsbereich, Rumpf und Akren)?
5. Welche Aussagen lassen sich 12 Monate nach der Behandlung über die Stabilität des Therapieeffektes und die Rezidivhäufigkeit treffen?

Im Vergleich mit anderen chronischen Dermatosen gibt es nur wenig Erfahrungen über die Beeinflussung der Lebensqualität und deren genaue Einflußfaktoren durch die Vitiligo. Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit durch eine eingehende Befragung von Vitiligo-Betroffenen dieser Problematik gezielt Beachtung geschenkt werden.

Im **Teil B** galt es folgende Fragen zu klären:

### **Teil B – Umfrage zur Lebensqualität Vitiligo-Betroffener**

1. Wie stark wird die Einschränkung der Lebensqualität durch die Vitiligo-Betroffenen empfunden?
2. Welche Probleme im Alltags- und Sozialleben stehen bei dieser Erkrankung im Vordergrund?
3. Wie ausgeprägt ist die psychische Belastung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe?
4. Welche Faktoren nehmen Einfluß auf das Alltagsleben, das psychische Befinden und die Einschätzung der Lebensqualität?

## 2. Patientengut und Methoden

### 2.1. Patientengut und Therapiebedingungen der klinischen Studie (Teil A)

In die Therapie zur vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 31 Patienten, davon 24 Frauen und 7 Männer, einbezogen. Es handelt sich dabei in der Mehrzahl um Patienten der Hautambulanz des Universitätsklinikums, ein kleinerer Teil wurde von niedergelassenen Dermatologen für die entsprechende Behandlung überwiesen. Nachträglich wurden 6 Probanden wegen vorzeitigen Therapieabbruchs von der Untersuchung ausgeschlossen, so dass letztlich die Daten von 25 Patienten (19 Frauen, 6 Männer) ausgewertet werden konnten. Überwiegend erfolgte der Therapieabbruch aus persönlichen Gründen, wie z.B. Wohnort- bzw. Arbeitsstellenwechsel, erschwerte Anreise zur Klinik und ungünstige Bestrahlungstermine. In einem Fall allerdings musste die Behandlung aufgrund einer deutlichen Befundprogredienz unter der Lichttherapie abgebrochen werden.

Es wurden Patienten im Alter zwischen 14 und 82 Jahren (MW = 40,5; s = 16,0) behandelt, deren Erkrankungsdauer (ED) von 5 Monaten bis zu 36 Jahren reichte (MW = 18,2 Jahre; s = 8,82).

In der Therapiegruppe zeigten sich folgende Verteilungstypen der Vitiligo (Klassifikation nach Ortonne [64], siehe Tab.1):

Die Mehrzahl der 25 Patienten litten an einer generalisierten Vitiligo (n=22). Diese Gruppe ließ sich nochmals unterteilen: 18 dieser Patienten waren von einer Vitiligo vulgaris und 4 von einer gemischten akrofazial vulgären Vitiligo betroffen. Insgesamt zwei Patienten hatten einen rein akralen Befall und bei lediglich einem Patienten war eine lokalisierte fokale Vitiligo zu verzeichnen.

In der nachfolgenden Übersicht ist die Hauttypverteilung der Gruppe aufgeführt.

**Tab. 3:** Verteilung der Hauttypen der Therapiegruppe (n=25)

Hauttyp (Fitzpatrick-Klassifikation)	Anzahl der Patienten
II	12
III	9
IV	4

Bezüglich des Krankheitsverlaufes konnte man bei 14 Erkrankten eine langsame Progredienz in den letzten 5 Jahren feststellen. Bei insgesamt 11 war der Befund der Vitiligo innerhalb des letzten Jahres stabil geblieben.

Die familiäre Häufung der Erkrankung ist bekannt, in unserer Therapiegruppe hatten 11 Patienten eine positive Familienanamnese hinsichtlich der Vitiligo. Mit Blick auf die mit Vitiligo assoziierten Erkrankungen fanden sich bei 4 Vitiligo-Patienten Autoimmunitätsstörungen, bei drei Alopecia areata und bei einem Colitis ulcerosa in der Anamnese.

Auslösefaktoren für die Krankheit ließen sich bei 8 Studienteilnehmern erfassen. Die Triggerung erfolgte bei 3 Patientinnen infolge von Schwangerschaft, bei weiteren 3 Betroffenen nach einem ausgeprägten Erythema solare und bei 2 Patienten nach einer Hautverletzung (Köbner-Phänomen).

In unserer Gruppe hatten sich bereits 9 Teilnehmer in der Vergangenheit einer Lichttherapie unterzogen (8 Patienten UVA/PUVA; 1 Patient Breitband-UVB).

Kriterien für die Auswahl der Patienten waren:

- Einschlusskriterien:
  - freiwillige Teilnahme
  - schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach eingehender Aufklärung über Wesen, Risiken und Tragweite der klinischen Studie
  - Volljährigkeit des Patienten bzw. Einverständniserklärung der Eltern
  - Therapiedauer von mindestens 4 Monaten
- Ausschlusskriterien:
  - schwere Allgemeinerkrankungen (z.B. Krebsleiden)
  - Einnahme von phototoxisch bzw. photoallergisch wirksamen Medikamenten
  - früher bestandene oder derzeit bestehende maligne Hauttumore einschließlich des Verdachts auf Entartungstendenz
  - zusätzliche starke Sonnenexposition
  - bekannte Progredienz der Vitiligo unter Sonnenexposition
  - Vorliegen von lichtprovozierbaren Dermatosen (Lupus erythematosus, polymorphe Lichtdermatose, Rosazea)
  - bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels
  - schwere Nieren- und Lebererkrankungen

Der Behandlungszeitraum erstreckte sich von März 1998 bis September 1999, wobei die Therapiedauer der jeweiligen Patienten mindestens 4 und maximal 8 Monate betrug.

Nach 4 Monaten beendeten 8% (n=2) die Behandlung, 92% (n=23) erhielten die Behandlung mindestens 6 Monate und 60% (n=15) der Patienten nahmen die gesamten 8 Monate der Therapie in Anspruch.

### **2.1.1. Phototherapie mit Schmalband-UVB (311 nm)**

Für die Schmalband-UVB-Bestrahlung wurde die Stehkabine UV-1000 der Firma Waldmann (Schwenningen, Deutschland) genutzt, wobei das Spektrum der Leuchtstoffröhren (Philips TL 100W/01) 310 bis 315 nm (maximale Wellenlänge 311 nm) beträgt. Routinemäßig wurde die Strahlung der Kabine mit einem UVB-Messgerät (Waldmann AG, Schwenningen, Deutschland) im Verlauf überprüft.

Zweimal pro Woche wurde die Bestrahlung vorgenommen, wobei darauf zu achten war, dass ein zeitlicher Abstand von mindestens 48 Stunden zwischen den Bestrahlungen eingehalten werden musste.

Wir begannen mit einer Initialdosis von 0,1 J/cm<sup>2</sup> und steigerten die Dosis um 0,1 J/cm<sup>2</sup> pro Bestrahlung. Nach Erreichen von 0,8 J/cm<sup>2</sup> wurde die Intensität nur noch wöchentlich um 0,1 J/cm<sup>2</sup> bis zu einer maximalen Einzeldosis von 1,3 J/cm<sup>2</sup> erhöht.

Neben diesem Schema war die Dosissteigerung erheblich von den interindividuellen Unterschieden (Hauttyp und UV-Verträglichkeit) abhängig, so dass die Dosisanpassung anhand eines minimalen Erythems in den Läsionen erfolgte. Die optimale Dosis war erreicht, wenn durch die jeweilige Einzelbestrahlung ein leichtes Erythem der Hautläsionen ausgelöst werden konnte. Bei Ausbleiben des Erythems wurde eine Dosissteigerung bis zu der maximalen Einzeldosis von 1,3 J/cm<sup>2</sup> wie oben beschrieben vorgenommen.

Bei länger anhaltendem Erythem (länger als 24 Stunden) wurde um 0,1 J/cm<sup>2</sup> reduziert oder gegebenenfalls die Bestrahlung kurzzeitig ausgesetzt und mit entsprechend langsamerer Dosissteigerung fortgeföhren. Auch hier galt wieder die Erythemschwellendosis als Parameter.

Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten die Phototherapie ohne Camouflage und Sonnenschutzcreme erhielten. Zur UV-Protektion der Augen standen UV-Lichtschutzbrillen zur Verfügung. Bei Depigmentierung der Periorbitalregion bestand die Möglichkeit, die Augen während der Bestrahlung nur geschlossen zu halten, wobei über potentielle Gefahren für die Augen (Kataraktentstehung) bei inkomplettem Lidschluß unter der Lichttherapie (z.B. durch Blinzeln) ausführlich im Vorfeld gesprochen worden war.

War der Genitalbereich frei von Vitiligo-Läsionen, wurde hier ebenfalls auf UV-Schutz geachtet und das Tragen der Unterwäsche unter der Lichttherapie empfohlen. Um die zusätzliche UV-Exposition insgesamt so gering wie möglich zu halten, wurde den Patienten vor allem an sonnigen Tagen zur Verwendung von Sonnenschutzcreme mit hohem Lichtschutzfaktor geraten.

### **2.1.2. Calcipotriol-Behandlung**

Die Applikation der Calcipotriol-Creme (Daivonex<sup>®</sup>, LEO GmbH; Neu Isenburg) erfolgte 2 mal täglich, nach Möglichkeit früh und abends.

Die Creme sollte auf einen vorher bestimmten Herd dünn aufgetragen werden. Es wurde ein Vitiligo-Herd im Rumpfbereich ausgesucht, damit ein späterer Vergleich mit einem ausschließlich bestrahlten Rumpfherd möglich war. Um eine iatrogene Hyperkalzämie durch das Präparat auszuschließen, waren die behandelten Areale in jedem Fall deutlich kleiner als 30% der Körperoberfläche.

### **2.1.3. Dokumentation und Meßmethode**

Aufgrund des bekannten unterschiedlichen Ansprechens der Vitiligo-Läsionen unter bisherigen Therapieformen in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Lokalisation wurden insgesamt 3 Körperzonen definiert:

1. Gesichts-, Halsbereich
2. Rumpfbereich
3. distaler Extremitätenbereich (Akren)

Da sich die Erfassung aller Hautläsionen eines jeden Patienten als technisch sehr schwierig erwies, wurden jeweils 1-4 depigmentierte Areale pro Körperzone ausgewählt.

Vor Beginn der Therapie (Zeitpunkt  $t_0$ ) wurde die Begrenzung der entsprechenden Makulae unter standardisierten Bedingungen auf Klarsichtfolie mit einem wasserfesten Faserstift der Stärke 0,7 mm im Maßstab 1:1 aufgezeichnet. Im Abstand von 2 Monaten wurde diese Dokumentation wiederholt ( $t_0$  bis maximal  $t_4$ ). Ein Jahr nach Beendigung der Therapie wurden nochmals die Hautareale erfasst, um das Andauern des möglichen Therapieerfolges zu beurteilen. Die Dokumentation erfolgte stets durch den gleichen Untersucher.

Parallel hierzu erfolgte eine qualitative Fotodokumentation mit Ganzkörperaufnahmen unter reproduzierbaren Aufnahmebedingungen.

Die Messung des Flächeninhaltes der Läsionen wurde mit einem digitalen Längen- und Flächenmessgerät (Planix 5000; Firma Riefer - LSI Technik, Deutschland) vorgenommen. Um den Meßfehler zu reduzieren, wurde jede Messung 5 mal pro Herd wiederholt und danach das arithmetische Mittel gebildet.

Da nicht jeder Patient Vitiligo-Läsionen an allen drei Körperregionen (Gesicht, Rumpf und Akren) aufwies bzw. die Ausmessung dieser Herde nicht bei jedem aufgrund ungünstiger Lokalisation und Größe möglich war, ergab sich folgende Aufteilung:

**Tab. 4:** Befall unterschiedlicher Körperregionen bei insgesamt 25 Vitiligo-Patienten

	<b>Körperregionen</b>			zusätzlich:
	Gesicht	Rumpf	Akren	Calcipotriol-Herd
Patientenanzahl (von insgesamt n=25)	18	21	24	25 (alle Patienten)

#### **2.1.4. Auswertung der Therapiedaten**

Bei den Patienten, bei denen mehr als ein Vitiligo-Herd je Körperzone erfasst war, wurden die Flächeninhalte durch Mittelwertbildung zusammengefasst.

Die weitere Bearbeitung der erhobenen Daten wurde mit dem Statistikpaket für Sozialwissenschaften (SPSS), Standardversion 10.0 für Windows (SPSS Inc., USA) und unter Verwendung des Programmes Microsoft ® Excel 97 der Microsoft Corporation, USA, durchgeführt.

Die statistische Analyse des Therapieverlaufs wurde mittels der Varianzanalyse mit Meßwertwiederholungen durchgeführt und der Prae-Post-Vergleich mittels des t-Testes für gepaarte Stichproben geprüft. Für den Vergleich des Therapieerfolges der jeweiligen Körperzonen miteinander wurde ebenfalls der t-Test für gepaarte Stichproben herangezogen. Das Signifikanzniveau für alle Berechnungen wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Der Therapieerfolg, in diesem Fall die Repigmentierung der Läsionen in Prozent, wurde einer Abstufung unterzogen:

geringe Repigmentierung	0 – 25%
moderate Repigmentierung	26 – 75%
sehr gute Repigmentierung	>75%

## 2.2. Umfrage zur Lebensqualität von Vitiligo-Betroffenen (Teil B)

Um den Einfluß und die Bedeutung der Erkrankung auf das Alltagserleben und die Lebensqualität zu untersuchen, wurde in Anlehnung an den Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität Hautkranker (**Freiburg Life Quality Assessment; FLQA** [4, 5]) ein Fragebogen für Vitiligo-Patienten erstellt und hinsichtlich des spezifischen Krankheitsbildes modifiziert.

Der Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität wurde für verschiedene Dermatosen entwickelt (z.B. chronisch venöse Insuffizienz, Herpes, Allergien, Psoriasis und Neurodermitis) und dient u.a. der Einschätzung der Einschränkungen im Alltag und Beruf, des Soziallebens und des psychischen Befindens.

Durch die Unterstützung der **Deutschen Vitiligo-Selbsthilfegemeinschaft** war eine umfangreiche anonyme Befragung von Betroffenen über den Zeitraum von Februar bis August 2000 möglich.

Von 500 versendeten Fragebögen konnten 309 Rückantworten (61,8%) erfasst werden. Außerdem sind die Patienten aus der Therapiestudie (Teil A) befragt worden, so dass 315 Fragebögen der Auswertung zur Verfügung standen. Die Rückantworten von Befragten mit einem Alter unter 14 Jahren wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei den 315 Befragten handelt es sich um 229 Frauen (72,7%) und 86 Männer (27,3%) im Alter von 14 bis 86 Jahren (MW = 43,79; s =14,59) und einer Erkrankungsdauer (ED) von 1 bis 80 Jahren (MW = 17,18; s = 11,72).

### 2.2.1. Aufbau des Vitiligo-Fragebogens

Der Fragebogen ist in 4 Rubriken aufgeteilt und umfasst insgesamt 37 Items. Im ersten Teil werden soziodemographische Angaben (Alter, Geschlecht, Beruf, Erkrankungsdauer) erfasst, des Weiteren werden ein krankheitsspezifischer Fragenkomplex zum Alltags- und Sozialleben, ein Fragenanteil zum psychischen Befinden und Fragen zur bisherigen Therapie unterschieden. Zum Abschluß des Fragebogens sollte mittels eines Körperschemas der Hautbefall und damit der Verteilungstyp eingezeichnet werden.

In der Rubrik „Alltags- und Sozialleben“ (12 Items) wurde v.a. auf die Einstellungsproblematik und die daraus möglicherweise resultierenden Einschränkungen im Alltag eingegangen.

Im Abschnitt „Psychisches Befinden“ wurden insgesamt 20 allgemeingültige Fragen zu verschiedenen psychischen Komponenten (z.B. Erschöpfung, Verzweiflung, Freude) erhoben. Dieser Fragenkomplex wurde komplett aus dem FLQA übernommen, so dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse dieser Fragen mit der gesunden Kontrollgruppe des FLQA möglich war [4,5].

Im letzten Abschnitt wurde die Belastung und der Erfolg bisheriger Behandlungen erörtert.

Zur Beantwortung der Fragen wurde ein Antwortschema mit einer 5-Punkt-Ordinalskala vorgegeben (siehe Tabelle 5).

**Tab. 5:** Abstufung des Antwortschemas auf einer 5-Punkt-Skala

<b>Abstufung</b>	1	2	3	4	5
	nie	selten	manchmal	häufig	immer
	gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr

Lediglich bei der Frage nach der allgemeinen Beeinträchtigung durch die Krankheit kam eine Abstufung auf einer Skala von 0 bis 10 zur Anwendung:

- 0 - keine Beeinträchtigung
- 10 - starke Beeinträchtigung

Die allgemeine Beeinträchtigung wurde zur Auswertung in Klassen eingeteilt:

- 0 - keine Beeinträchtigung
- 1-3 - geringe Beeinträchtigung
- 4-7 - mäßige Beeinträchtigung
- 8-10 - starke Beeinträchtigung

Die Kategorien Alter und Erkrankungsdauer wurden so klassifiziert:

- AK 1 - 14-30 Jahre
- AK 2 - 31-50 Jahre
- AK 3 - >50 Jahre
  
- ED 1 - 1-10 Jahre
- ED 2 - 11-20 Jahre
- ED 3 - >21 Jahre

Anhand des Körperschemas, welches über die Verteilung der Vitiligo-Herde Aufschluß gab, finden sich für die Befragten die in der Tabelle 6 wiedergegebenen Verteilungstypen der Vitiligo (Klassifikation nach Ortonne [64]).

**Tab. 6:** Einteilung der Befragten anhand des Verteilungsmusters der Vitiligo (Klassifikation nach Ortonne [64])

<b>Generalisierte Vitiligo</b> (95,6% ; n=301)		<b>Lokalisierte Vitiligo</b> (4,4%; n=14)	
<i>Akrofazial</i> (13%; n=41)	<i>Vitiligo vulgaris</i> (74%; n=233)	<i>fokal</i> (3,8%;n=12)	<i>segmental</i> (0,6%;n=2)
	- <i>Gemischt akrofazial-vulgärer Typ</i> (8,6%; n=27)		

Um den Einfluß von Vitiligo-Läsionen im Gesicht auf den Leidensdruck untersuchen zu können, wurden 2 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 - Gesicht betroffen (n=277)
- Gruppe 2 - Gesicht nicht betroffen (n=38)

### 2.2.2. Auswertung der Befragung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Universitätsrechenzentrum und unter Verwendung der bereits genannten Software (SPSS, Excel). Die Kategorien Geschlecht, Gesichtsbetroffenheit, Altersklassen und ED-Klassen wurden, bezogen auf die jeweiligen Fragen, mit Kreuztabellen untersucht. Zur Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Der Einfluß des Alters auf die Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung wurde mit einer Korrelationsberechnung geprüft.

Die Bedeutung der Gesichtsbetroffenheit und des Geschlechtes in Bezug auf die allgemeine Beeinträchtigung konnte mit dem U-Test von Mann und Whitney untersucht werden. Ebenfalls mit dem U-Test wurde der Einfluß bisheriger Behandlungsversuche auf die allgemeine Beeinträchtigung analysiert.

Außerdem wurde der H-Test von Kruskal und Wallis zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der allgemeinen Beeinträchtigung und den verschiedenen Fragen herangezogen.

Für die Auswertung der Fragen zum psychischen Befinden wurde der t-Test angewandt, um den Vergleich der Mittelwerte der gesunden Kontrollgruppe mit denen der Vitiligo-Patienten zu ermöglichen. Zusätzlich wurde ein Skalenwert gebildet, der dem Gesamtmittelwert der Fragen zum psychischen Befinden entspricht. Hierzu mussten die positiv formulierten Items (z.B. *Mut*, *Zuversicht*) recodiert, d.h. in ihrer Polung umgekehrt, werden.

Das Signifikanzniveau für alle Berechnungen wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

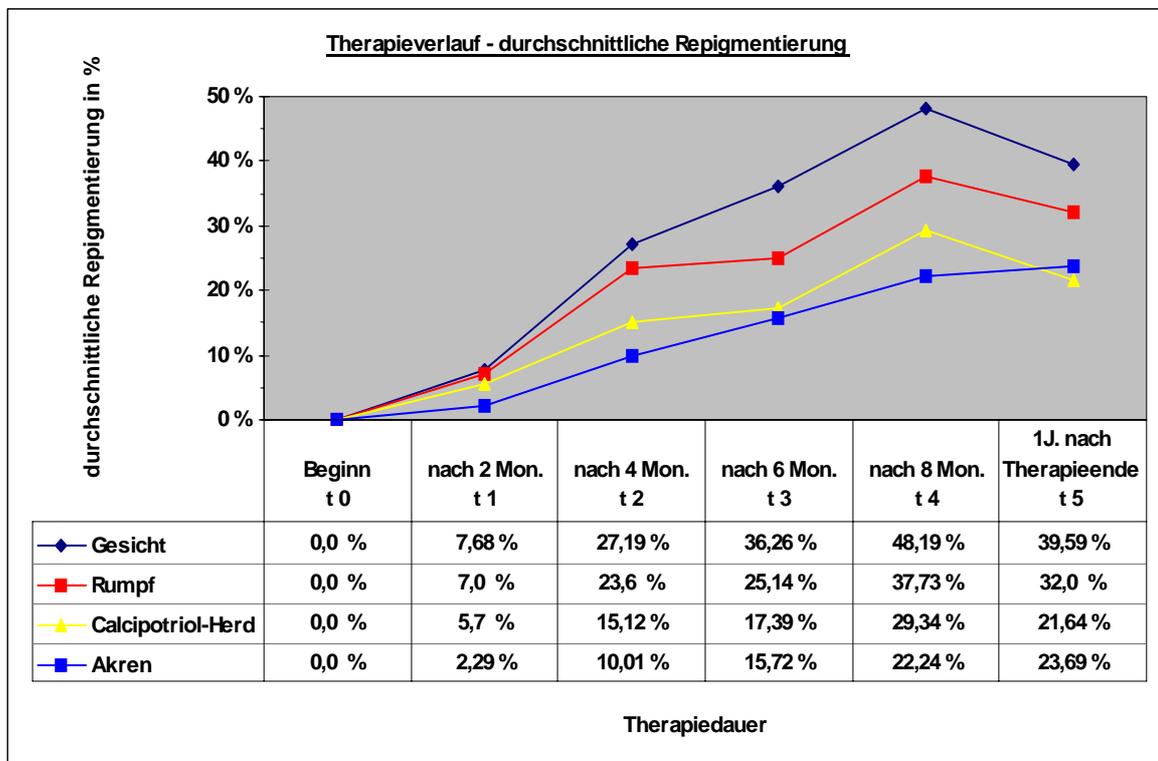
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ergebnisse der Therapiestudie (Teil A)

##### 3.1.1. Therapieverlauf

Anhand des folgenden Diagramms soll die durchschnittliche prozentuale Repigmentierung der jeweiligen Körperzonen über den gesamten Therapieverlauf dargestellt werden. Es zeigt sich eine annähernd kontinuierliche **Pigmentzunahme** bis zum Ende der Therapie nach 8 Monaten. In der Kontrollmessung ein Jahr nach Therapieende ist ein leichter Rückgang der Repigmentierung festzustellen. Lediglich bei den Läsionen an den Akren ist die durchschnittliche Repigmentierung nicht rückläufig gewesen.

Der Anstieg der Kurve in den ersten 2 Monaten der Behandlung ist etwas flacher. Dies entspricht etwa der Zeit, welche für die Stimulation und Reaktivierung der Pigmentzellen benötigt wird, um beginnende folliculäre Repigmentierung auszulösen.

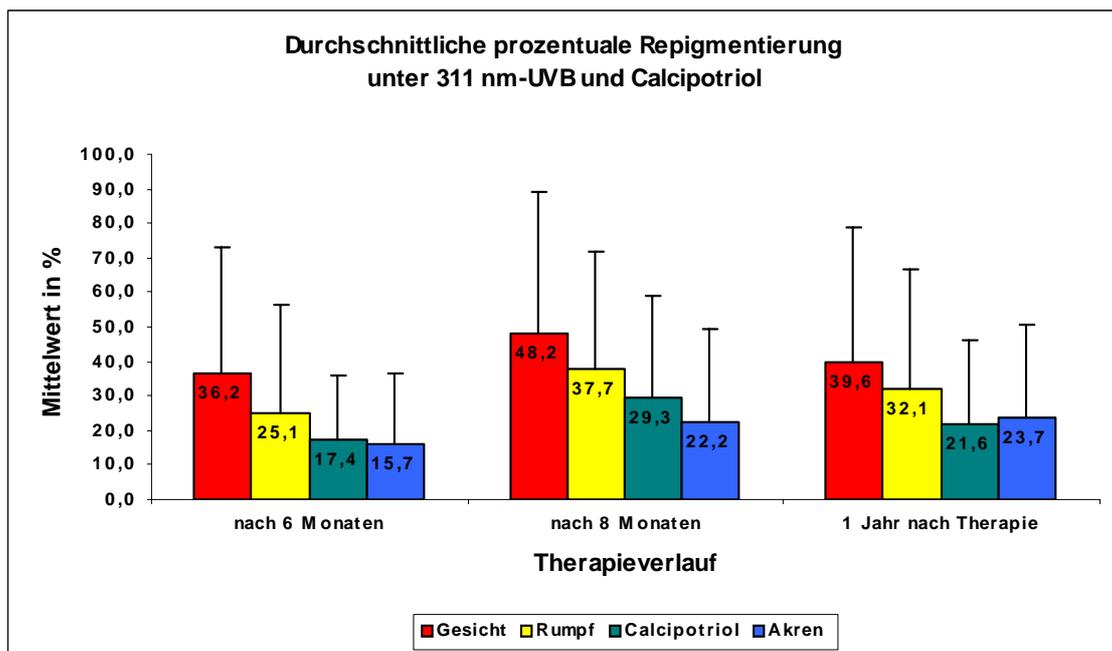


**Abb. 1:** Gemessene mittlere Repigmentierung in % nach 311nm-UVB-Therapie und zusätzlicher Calcipotriol-Behandlung eines Rumpfhernes bei 25 Vitiligo-Patienten

Mittels der Varianzanalyse mit Meßwiederholungen und dem Test für Innersubjekteffekte wurde geprüft, ob die prozentuale Zunahme des Pigments der jeweiligen Körperzonen über die gesamte Therapiedauer statistisch signifikant war. Für alle Körperzonen waren die Zunahme der pigmentierten Fläche hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Außerdem wurde ein Paarvergleich der Meßergebnisse zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_3$  (Therapiebeginn und nach 6 Monaten Therapie) für jede der Körperzonen mit dem gepaarte t-Test durchgeführt. Auch hier waren die Mittelwertunterschiede bei allen Körperzonen hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

In der Abbildung 2 ist das Behandlungsergebnis nach 6 Monaten, 8 Monaten und 1 Jahr nach abgeschlossener Therapie unter Berücksichtigung der einfachen Standardabweichung nochmals hervorgehoben. Die verhältnismäßig hohen Standardabweichungen sind ein Zeichen für das unterschiedliche Ansprechen der Therapie in dieser Stichprobe.



**Abb. 2:** Mittlere Repigmentierung in % nach 311nm-UVB-Therapie und zusätzlicher Calcipotriol-Behandlung eines Rumpferdes bei 25 Vitiligo-Patienten (Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung)

### 3.1.2. Differenzierung des Therapieerfolges der Körperzonen

Das unterschiedliche Ansprechen der Vitiligo-Herde auf verschiedene Therapieformen in **Abhängigkeit von ihrer Lokalisation** ist bekannt. Dies war auch der Grund, den möglichen Behandlungserfolg für die verschiedenen Körperzonen getrennt zu erfassen.

In dieser Studie läßt sich eine unterschiedlich gute Repigmentierung der entsprechenden Körperregionen ebenfalls zeigen.

So ergab sich nach 6 Monaten 311nm-UVB-Behandlung eine mittlere Repigmentierung der Gesichtsherde von 36,3%, gefolgt von 25,1% durchschnittlicher Repigmentierung des Rumpfes und 15,7% an den Akren. Vergleichbar mit anderen Therapiestudien sprach die Gesichts-/Halsregion besser als der Rumpfbereich und dieser wiederum besser als die Akren auf die Behandlung an. Die Rumpfareale, die UVB-Bestrahlung und zusätzlich Calcipotriol-Therapie erhielten, lagen mit einer mittleren Repigmentierung von 17,4% unter dem therapeutischen Erfolg der als Referenz dienenden anderen Rumpfläsionen. Der erhoffte Summationseffekt aus UVB- und Calcipotriol-Wirkung konnte nicht gezeigt werden.

Diese beschriebenen Unterschiede im Behandlungserfolg wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben zum Zeitpunkt t3 (6 Monate Behandlungsdauer) auf statistische Signifikanz geprüft. Hierbei ergaben sich bei den Paarvergleichen Gesicht → Rumpf, Rumpf → Akren, Rumpf → Calcipotriol-Herd und Calcipotriol-Herd → Akren keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Nur die durchschnittliche Repigmentierung des Gesichtes, verglichen mit den Calcipotriol-Herden, war signifikant höher ( $p=0,022$ ). Bei dem Mittelwertvergleich Gesicht → Akren wurde die Signifikanz nur knapp verfehlt ( $p=0,053$ ).

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass, wie in den vorangestellten Abbildungen ersichtlich, Unterschiede in der Repigmentierung der jeweiligen Körperzonen deutlich sind, und teilweise nachgewiesen werden konnten.

### **3.1.3. Einstufung der Repigmentierung nach Therapieabschluß**

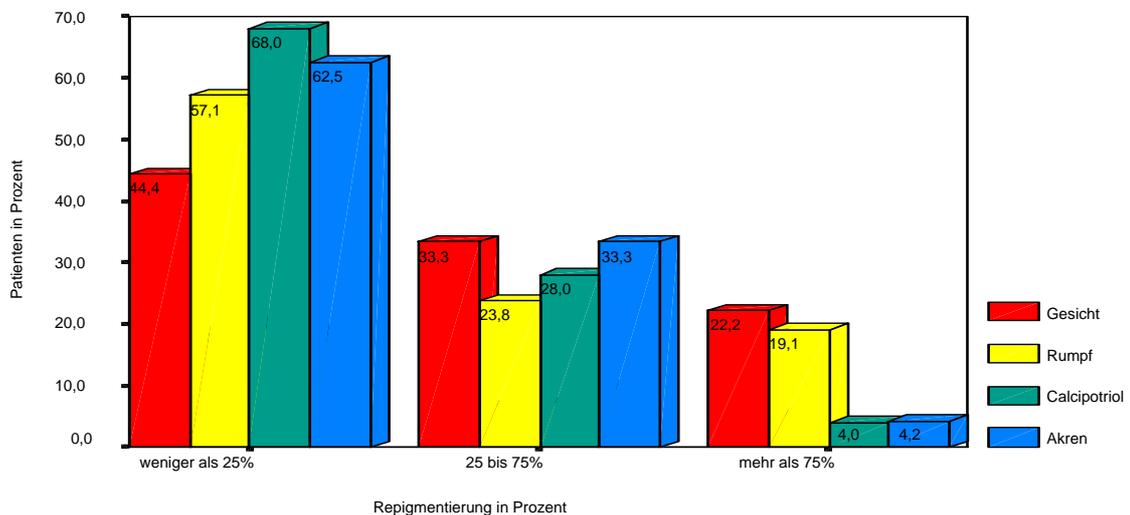
Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Gesichtsbefall (10 von 18; 55,6%) konnte nach Beendigung der Therapie eine Repigmentierung von mehr als 25% beobachtet werden. Bei den Patienten mit Vitiligo-Läsionen im Rumpfbereich waren es 42,9% (9 von 21), in der Calcipotriol-Gruppe 32% (8 von 25) und in der Gruppe mit akralem Befall 37,5% (9 von 24) der Behandelten, bei denen eine Repigmentierung von mehr als 25% erreicht werden konnte.

Ein sehr gutes Repigmentierungsergebnis von über 75% konnte nur ein geringer Anteil der Patienten aufweisen. So hatten 4 der Gesichtsbetroffenen und 4 der Patienten mit Rumpfherden eine entsprechend gute Repigmentierung von über 75%.

In der Calcipotriol-Gruppe und in der Gruppe mit akralem Befall stellte sich bei jeweils einem Patienten dieser Behandlungserfolg ein.

Eine komplette Repigmentierung trat lediglich in wenigen Fällen auf. Bei 3 Patienten mit Gesichtsläsionen und bei einem Patienten mit Rumpfbefall war eine vollständige Repigmentierung der erfassten Vitiligo-Areale möglich. Bei den zusätzlich mit Calcipotriol behandelten Herden und bei den akralen Makulae gab es keinen Patienten mit einem derartig guten Resultat.

In der nachfolgenden Grafik ist der therapeutische Effekt zum Therapieende nochmals dargestellt.



**Abb. 3:** Unterteilung des Behandlungserfolges – Patientenanzahl in Prozent mit geringer (<25%), moderater (25-75%) und sehr guter Repigmentierung (>75%) nach Abschluß der 311nm-UVB-Therapie und zusätzlicher Calcipotriol-Behandlung eines Rumpferdes (Patientenanzahl gesamt, der jeweiligen Körperzone: n Gesicht = 18; n Rumpf = 21; n Calcipotriol = 25; n Akren =24)

In der Gruppe mit Gesichtsbefall gab es insgesamt 6, bei denen jeglicher therapeutische Effekt ausblieb. Vergleichbar auch die ausbleibende Repigmentierung unter der Behandlung in den anderen Körperregionen: 7 Patienten mit Rumpfbeteiligung, 8 Patienten der Calcipotriol-Gruppe (n=8) und 9 Patienten mit akralem Befall wiesen keinen Behandlungseffekt auf.

### 3.1.4. Befundstabilität ein Jahr nach Therapieabschluß

Ein Jahr nach Therapieende sollte in einer Kontrollmessung überprüft werden, ob ein dauerhafter Behandlungserfolg erzielt werden konnte. Dies wird in der unten stehenden Tabelle wiedergegeben.

**Tab. 7:** Darstellung der Stabilität der Repigmentierung 1 Jahr nach Therapieabschluß

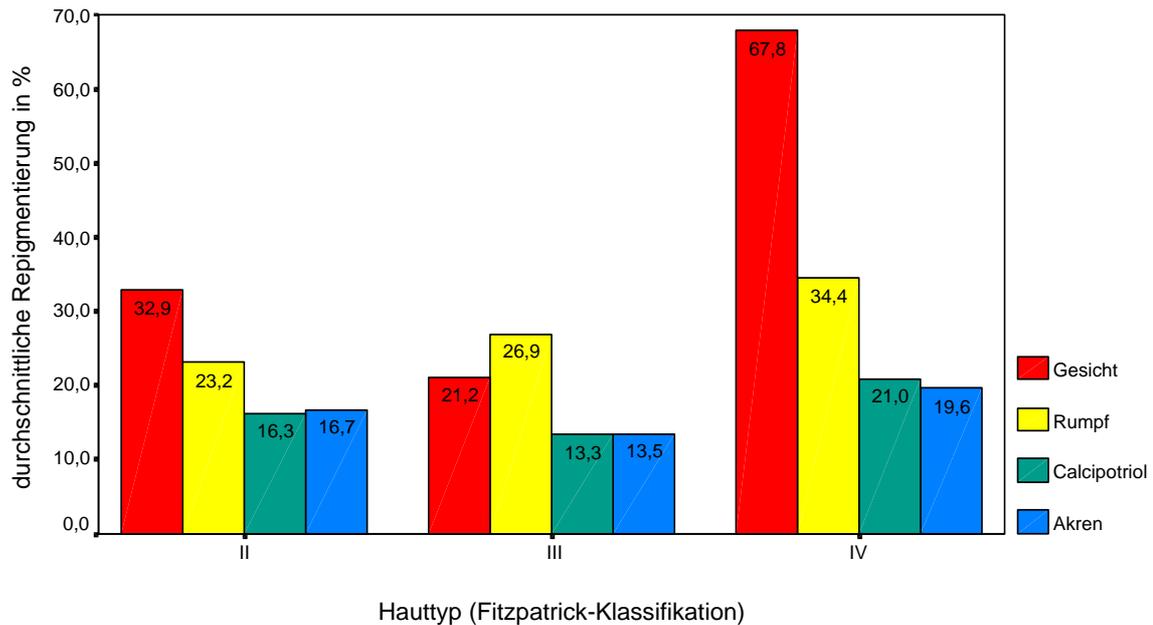
<b>Körperregion</b>	<b>Patientenanzahl mit Repigmentierung (n gesamt)</b>	<b>Patienten mit Befundstabilität (Anzahl und Prozent)</b>	<b>Patienten mit Pigmentverlust bis max. 35% (Anzahl und Prozent)</b>
Gesicht	12	10 (83,3%)	2 (16,7%)
Rumpf	14	12 (85,7%)	2 (14,3%)
Calcipotriol-Herd	17	15 (88,2%)	2 (11,8%)
Akren	15	15 (100%)	0

Man sieht, dass bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (>80%), die auf die Behandlung ansprachen, zumindest mittelfristig (über ein Jahr) die Repigmentierung der Areale stabil blieb. Es gab in der Gruppe mit akralem Befall keinen Patienten mit Rückgang des neu gebildeten Pigmentes, obwohl der therapeutische Effekt an den Akren insgesamt am geringsten war.

Vereinzelt war in dem Jahr nach der Behandlung auch eine weitere Zunahme der repigmentierten Fläche zu beobachten. So gab es eine Patientin, deren Gesichtsläsionen sich um zusätzlich 20% verringerten. Ein Patient mit Pigmentzunahme am Rumpf (um 12%) und 1 Patient mit Pigmentzunahme um 9,8% am Calcipotriol-Herd wurden registriert. Zwei Patienten mit akralem Befall zeigten eine Pigmentzunahme (8,7% und 36,5%).

### 3.1.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit des Hauttyps

Es ist bekannt, dass der Behandlungserfolg der Vitiligo auch vom jeweiligen Hauttyp und somit von der individuellen konstitutionellen Pigmentierungskapazität des Patienten beeinflusst wird. Dunklere Hauttypen verfügen über deutlich mehr Melanozyten in der Umgebung eines Vitiligo-Herdes und u.U. auch über mehr inaktive Melanozyten an den Haarfollikeln der Läsion, als Patienten mit hellem Hautkolorit. Somit ist das Potential an aktivierbaren und migrationsfähigen Melanozyten beim dunklen Hauttyp vergleichsweise höher [42]. Für unsere Probanden ist dieser Zusammenhang im folgenden Diagramm zu sehen.



**Abb. 4:** Durchschnittliche Repigmentierung der Hauttypen II-IV nach 6-monatiger Therapie

Vor allem bei den Patienten mit Hauttyp IV ist das Repigmentierungsergebnis in allen Körperregionen besser ausgefallen.

### 3.1.6. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Krankheitsdauer

Nach Einteilung der Erkrankungsdauer der Patienten in 2 Gruppen (kürzere ED: 1-10 Jahre; längere ED: >10Jahre) wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben geprüft, ob signifikante Mittelwertunterschiede in der Repigmentierung zum Zeitpunkt t3 (nach 6-monatiger Therapie) zwischen den beiden Gruppen bestehen. Für keine Körperzone ergaben sich signifikante Unterschiede. In dieser wenn auch relativ kleinen Stichprobe ließ sich somit kein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Therapieerfolg herstellen.

### 3.1.7. Nebenwirkungen der Therapie

Bei insgesamt 2 von 25 Patienten wurden im Therapieverlauf durch die Phototherapie einmalig ein leichtes Erythema solare ausgelöst, das unter symptomatischer Behandlung rasch verschwand. Gelegentlich beobachteten wir eine Xerosis cutis, die mit rückfettender Emulsion behandelt wurde. Unter der Calcipotriol-Behandlung zeigten sich keine Nebenwirkungen.

## 3.2. Ergebnisse der Umfrage zur Lebensqualität (Teil B)

### 3.2.1. Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung durch die Vitiligo

Die folgende Grafik zeigt, wie die allgemeine Beeinträchtigung durch die Krankheit beurteilt wird. Nach der eingangs dargestellten Klassifikation (vgl. Seite 24) empfindet sich ein großer Anteil der Betroffenen (36%) durch die Vitiligo stark beeinträchtigt. Lediglich rund 24% (n=75) schätzen ihre Beeinträchtigung als gering ein.

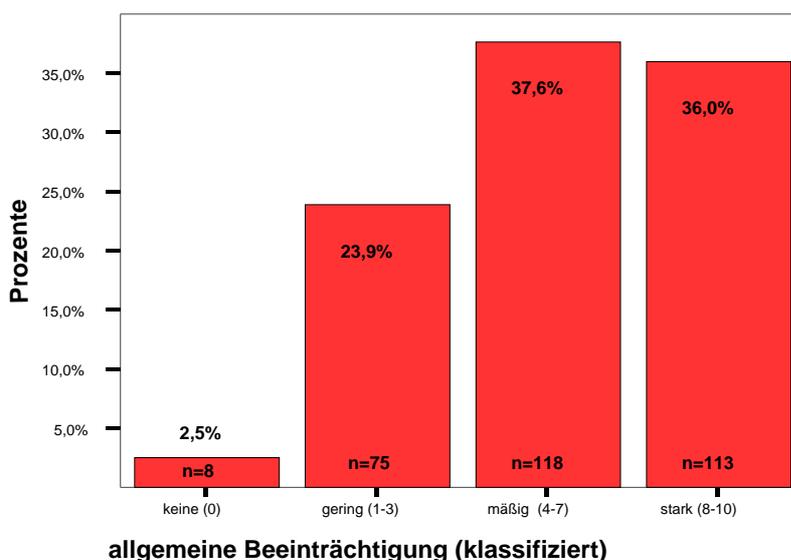


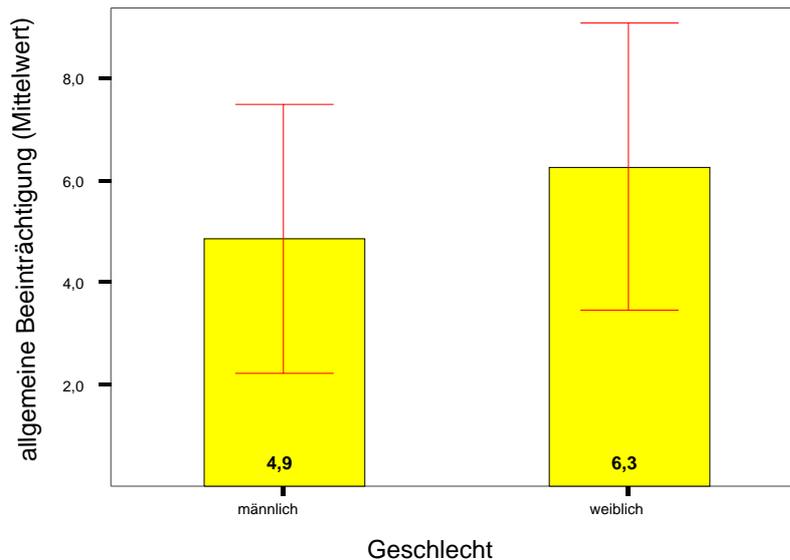
Abb. 5: Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung

### 3.2.2. Einflußkriterien auf die Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung

#### Geschlecht

Mit dem U-Test nach Mann und Whitney ließ sich ein hochsignifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied in der Beurteilung der allgemeinen Beeinträchtigung nachweisen ( $p < 0,001$ ). So schätzen sich 41,7% der Frauen (n=95) als stark beeinträchtigt ein, demgegenüber sehen sich nur 20,9% (n=18) der Männer durch die Weißfleckenkrankheit stark beeinträchtigt.

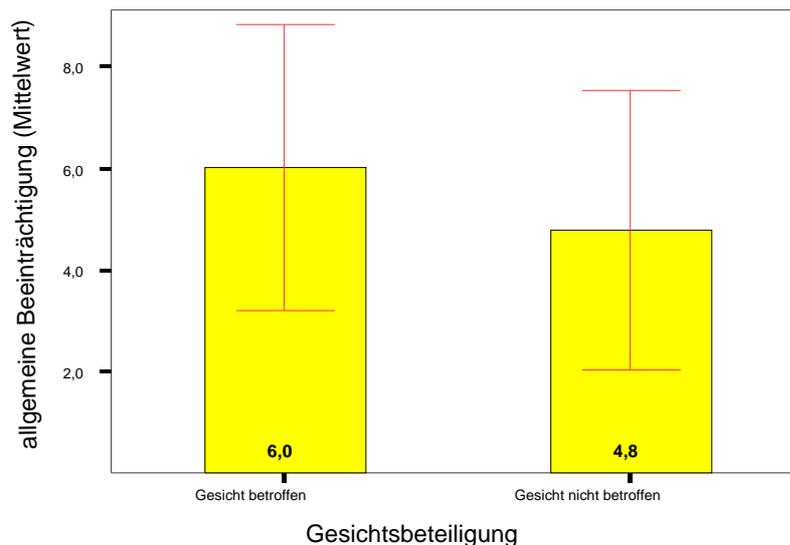
Zur Verdeutlichung des Geschlechtsunterschiedes sind die Mittelwerte der allgemeinen Beeinträchtigung (mit Standardabweichung) graphisch dargestellt.



**Abb. 6:** Geschlechtsunterschied bei der Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung durch die Erkrankung ( $p < 0,001$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes; Männer:  $n=86$ ; Frauen:  $n=229$ ; Merkmal „Beeinträchtigung“ rangiert auf einer Skala von 0 bis 10)

### Gesichtsbeteiligung

Hinsichtlich der Gesichtsbeteiligung ergab die Prüfung mittels des U-Tests einen signifikanten Unterschied ( $p=0,014$ ) zwischen den Patienten mit und ohne Vitiligo-Läsionen im Gesicht. Stark beeinträchtigt fühlen sich 38,4% ( $n=106$ ) der Patienten mit Gesichtsbeteiligung, hingegen nur 18,4% ( $n=7$ ) der Patienten ohne Gesichtsbefall. Nachfolgend sind die signifikanten Mittelwertunterschiede im Diagramm abgebildet.



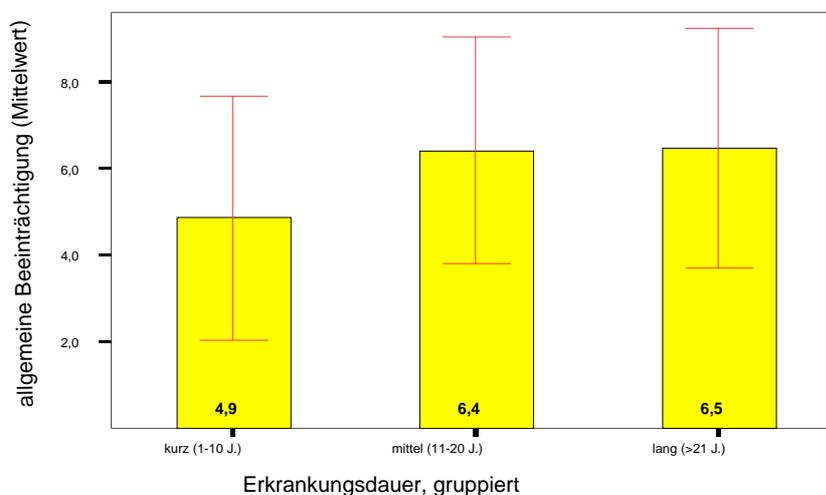
**Abb. 7:** Einfluß der Gesichtsbetroffenheit auf die allgemeine Beeinträchtigung der Befragten ( $p=0,014$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes; Gesicht betroffen:  $n=277$ ; Gesicht nicht betroffen:  $n=38$ )

Bei getrennter Betrachtung der Frauen und Männer hinsichtlich des Einflusses des Gesichtsbefalles auf die Beeinträchtigung zeigt sich, dass nur bei den Männern ein signifikanter Unterschied in der Einschätzung der Beeinträchtigung zu sehen ist (*Gesicht betroffen* versus *Gesicht nicht betroffen*:  $MW=5,2$ ;  $s=2,56$  vs.  $MW=2,8$ ;  $s=2,01$ ; Signifikanz:  $p=0,003$ ).

Bei den Frauen sind die Mittelwerte insgesamt höher als bei den Männern, aber sie unterscheiden sich nicht deutlich voneinander (*Gesicht betroffen* versus *Gesicht nicht betroffen*:  $MW=6,3$ ;  $s=2,85$  vs.  $MW=5,8$ ;  $s=2,49$ ; Signifikanz:  $p=0,36$ ).

### Erkrankungsdauer

Mit dem H-Test von Kruskal und Wallis läßt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der in drei Gruppen zusammengefassten Erkrankungsdauer (ED) und der allgemeinen Beeinträchtigung nachvollziehen ( $p<0,001$ ). Es fällt auf, dass Patienten mit mittlerer (11-20 J.) und langer ED (>21 J.) ein höheres Beeinträchtigungserleben angeben, als Vitiligo-Patienten mit kürzerer ED. In Abbildung 7 wird dies wiedergegeben.



**Abb. 7:** Einfluß der Erkrankungsdauer auf die allgemeine Beeinträchtigung der Befragten ( $p<0,001$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

### Alter

Um einen möglichen Einfluß des Alters auf die Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung zu prüfen, wurde der Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen mit einer Korrelationsberechnung untersucht. Es ergab sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,053 ( $p=0,35$ ). Damit läßt sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der allgemeinen Beeinträchtigung feststellen.

## Bisherige Therapien

Im Rahmen der Auswertung des Fragebogens fiel auf, dass insgesamt 80% (n=251) der Befragten wegen der Erkrankung bereits eine oder mehrere Therapien erhalten hatten. Demgegenüber stehen 20% (n=63) der Betroffenen, die zwar einen Hautarzt aufgrund der Vitiligo aufgesucht hatten, aber bisher noch keine Behandlung wahrgenommen bzw. angeboten bekommen haben. Deshalb war von Interesse, ob Differenzen im Beeinträchtigungserleben zwischen diesen beiden Gruppen bestehen.

Wie in Tabelle 8 gezeigt, geben Betroffene mit bereits vorausgegangener Behandlung signifikant höhere Werte der Beeinträchtigung an, als Patienten, die sich noch keiner Behandlung unterzogen haben (Signifikanzprüfung mittels U-Test von Mann und Whitney). Der Unterschied ist aber nur für die Männer deutlich. Frauen haben insgesamt höhere Mittelwerte im Belastungserleben, unabhängig von vorherigen Behandlungsversuchen.

**Tab. 8:** Einfluß bereits erfolgter Vitiligo-Behandlung auf die Einschätzung der Beeinträchtigung

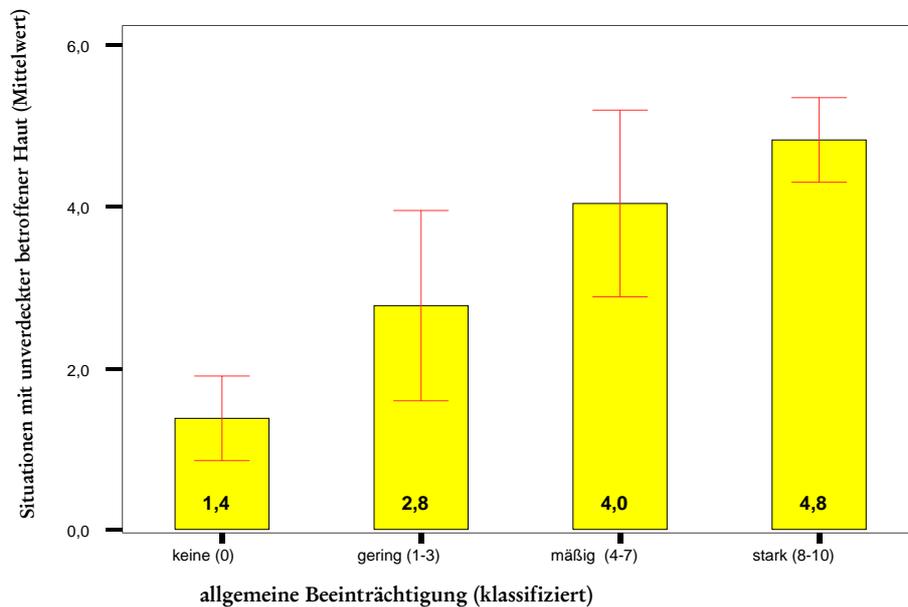
	allgemeine Beeinträchtigung (Mittelwert ± s)		Signifikanz p (U-Test)
	mit Therapie	ohne Therapie	
<b>Patienten, gesamt</b>	6,1 ± 2,80	5,2 ± 2,85	0,044
<b>Männer</b>	5,1 ± 2,71	3,7 ± 1,79	0,045
<b>Frauen</b>	6,4 ± 2,75	5,8 ± 2,97	0,24

### 3.2.3. Zusammenhang zwischen allgemeiner Beeinträchtigung und der Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“

In Hinblick auf die Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung interessierte uns, ob sich das Ausmaß der Beeinträchtigung in der Antworttendenz der jeweiligen Fragen widerspiegelt. Bei fast allen Items dieses Fragenkomplexes läßt sich folgender hochsignifikanter Zusammenhang feststellen (geprüft mit dem H-Test von Kruskal und Wallis): Die Befragten, die sich von der Erkrankung stark beeinträchtigt fühlen, geben auch eine stärkere Belastung in den jeweiligen Alltagssituationen infolge der Hauterscheinungen an.

In Abbildung 8 ist dieser hochsignifikante Zusammenhang beispielhaft für den Item „Empfinden Sie Situationen, in denen die betroffene Haut nicht verdeckt werden kann, als unangenehm (z.B. am Strand)?“ wiedergegeben (p<0,001).

So ergibt sich für die Patienten, die sich stark beeinträchtigt fühlen, ein sehr hoher Mittelwert von 4,8 bei dieser Frage (1= nie; 5 = immer).



**Abb. 8:** Darstellung des Zusammenhanges zwischen der allgemeinen Beeinträchtigung und des Items „Situationen mit ungedeckten Vitiligo-Läsionen“ ( $p < 0,001$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

### 3.2.4. Zusammenhang zwischen allgemeiner Beeinträchtigung und der Beantwortung des Fragenkomplexes „Psychisches Befinden“

Hinsichtlich der Skala „Psychisches Befinden“ läßt sich der gleiche Zusammenhang darstellen:

Patienten mit dem Gefühl hoher Beeinträchtigung durch die Vitiligo geben auch eine höhere psychische Belastung an. Dieser Zusammenhang wurde mit einer Korrelationsberechnung erfasst. Hierzu wurde der Skalenwert „Psychisches Befinden“ (= Gesamtmittelwert des Fragenkomplexes) gebildet und das Zusammenhangsmaß ermittelt. Es zeigte sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der allgemeinen Beeinträchtigung und der Skala „Psychisches Befinden“ (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,51;  $p < 0,001$ ).

### 3.2.5. Allgemeine Aussagen zum Fragenkomplex „Alltags- und Sozialleben“

Bei der Auswertung der Rubrik „Alltags- und Sozialleben“ fielen vor allem die hohen Mittelwerte der Frage „*Bevorzugen Sie spezielle Kleidung, um die Hautstellen zu verdecken?*“ (MW=3,4) und der Frage „*Empfinden Sie Situationen, in denen die betroffene Haut nicht verdeckt werden kann, als unangenehm?*“ (MW = 3,96) auf.

Im Folgenden soll auf die Antwortergebnisse der einzelnen Items eingegangen werden.

**Verständnis durch die behandelnden Hautärzte:** 35,7% (n=110) der Befragten empfanden die Hautärzte „gar nicht“ bis „etwas“ verständnisvoll. Nur 29,9% (n=92) gaben „ziemlich“ bis „sehr“ an. Somit beurteilten 70% der Befragten das entgegengebrachte Verständnis durch die Hautärzte als zu gering.

**Verständnis durch Familie und Freunde:** Hier gaben 72% (n=224) „ziemlich“ bis „sehr“ verständnisvoll an, d.h. im privaten Umfeld reagiert man überwiegend einfühlsam in Hinsicht auf die Erkrankung.

**Meiden von Körperkontakt:** Überwiegend verneint wird die Frage nach dem Meiden von körperlichem Kontakt Anderer gegenüber den Betroffenen aufgrund der Hauterscheinungen (82,4% ; n=257 gaben „nie“ bis „selten“ an).

**Verwenden von spezieller Kleidung:** Die Mehrzahl der Erkrankten (54,9%) tragen „häufig“ bis „immer“ Kleidung zum Verdecken der betroffenen Haut.

**Verwenden von Make-up für befallene Haut:** Immerhin etwas mehr als die Hälfte der Vitiligo-Patienten (51,4%) nehmen „häufig“ bis „immer“ Make-up zur Camouflage.

**Von Anderen mißachtet oder ausgegrenzt:** Diese Frage wurde überwiegend negiert: 81,2% der Patienten fühlten sich „gar nicht“ bis „etwas“ ausgegrenzt.

**Berufliche Benachteiligung:** Auch eine berufliche Benachteiligung wurde kaum empfunden (81,1% ; n=236 gaben „gar nicht“ bis „etwas“ an).

**Unsicher und gehemmt im Alltag:** Ein verhältnismäßig großer Anteil gab aber Unsicherheit und Gehemmtheit wegen der Vitiligo-Effloreszenzen an (30,8% ; n=97 gaben „ziemlich“ bis „sehr“ an).

**Einschränkungen der Freizeitaktivitäten:** 39,4% der Betroffenen (n=124) schränken laut Befragung ihre Freizeitaktivitäten „ziemlich“ bis „sehr“ infolge der Krankheit ein.

**Situationen mit unverdeckter betroffener Haut:** Situationen, wie z.B. der Aufenthalt am Strand oder im öffentlichen Bad, in denen die betroffene Haut nicht verdeckt werden kann,

werden meist als störend empfunden. 69,2% (n=218) der Befragten empfinden dies als „ziemlich“ bis „sehr“ unangenehm.

**Gehemmt beim Kennenlernen von Fremden:** Knapp die Hälfte der Betroffenen (48%; n=152) verhält sich in Situationen, in denen man fremde Personen kennenlernt „gar nicht“ bis „etwas“ gehemmt.

**Warum gehemmt beim Kennenlernen Fremder?:** Die Befragten, die z.T. Hemmungen bei der Kontaktaufnahme bejaht hatten, sahen den Grund v.a. in ihrer eigenen Unsicherheit (72,6%). Etwa 20% gaben als Grund das Verhalten der Anderen an.

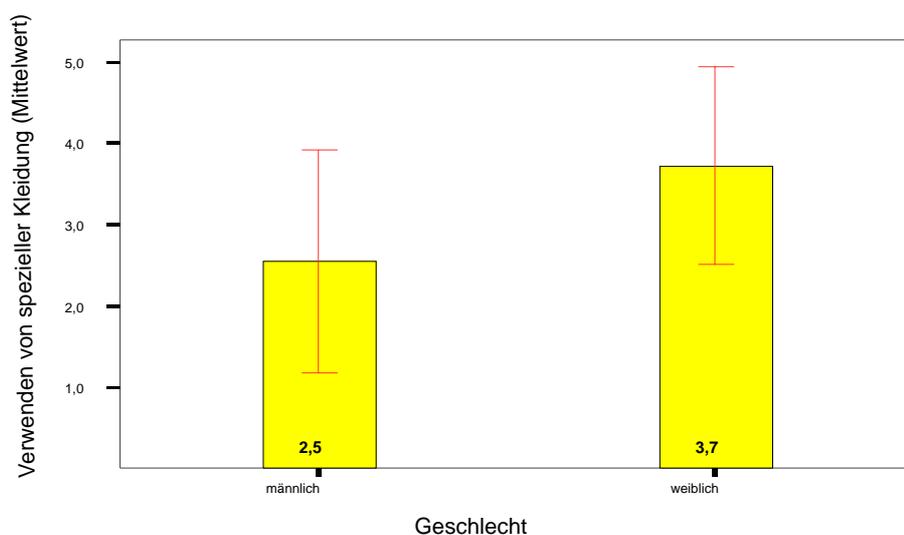
### 3.2.6. Einflußkriterien auf die Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“

#### Geschlecht

Geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede stellen sich bei insgesamt 3 der 12 Fragen zum Alltagsleben heraus. Bei den anderen Fragen war kein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Geschlechtes zu eruieren.

#### **Verwenden von spezieller Kleidung zum Verdecken der Hautveränderungen:**

Der überwiegende Teil der Frauen gibt an, „häufig bis „immer“ spezielle Kleidung zum Abdecken der Vitiligo-Herde zu verwenden (64,6%, n=148). Hingegen verwenden nur 29,1% (n=25) der Männer so häufig spezielle Kleidung zur Camouflage. Verdeutlicht wird dies auch durch Darstellung der Mittelwerte (Abb. 9).



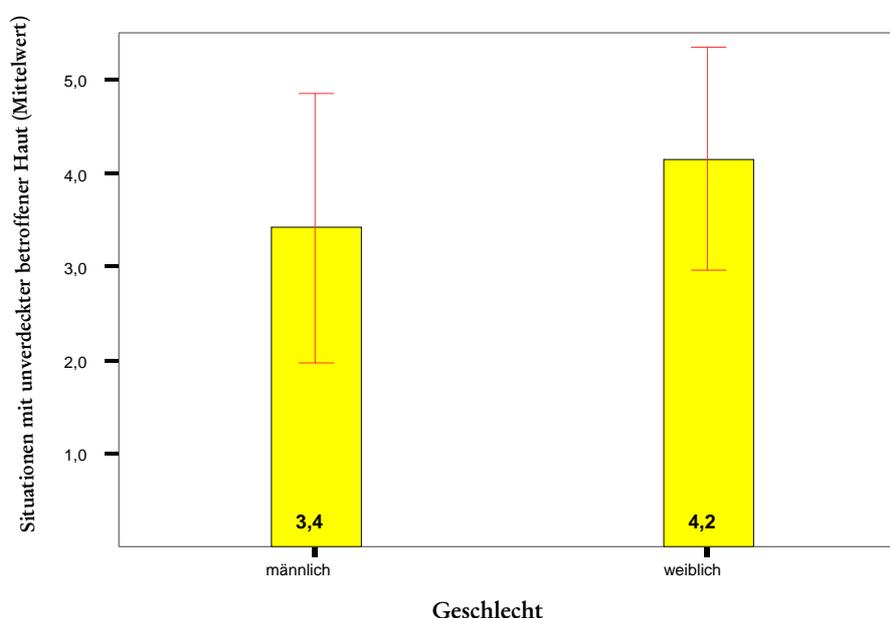
**Abb. 9:** Geschlechtsunterschied beim Verwenden spezieller Kleidung zum Abdecken der Hautveränderungen ( $p < 0,001$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

### ***Verwenden von Make-up zum Abdecken der Hautläsionen:***

Ähnlich wie in der vorausgegangenen Frage verwenden die Frauen auch hier wesentlich häufiger Make-up zum Verdecken der Vitiligo-Herde (w: 59%; n=135 versus m: 31,4%; n=27 mit der Angabe „häufig bis „immer). Der Unterschied war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

### ***Situationen mit unverdeckter betroffener Haut (z.B. am Strand):***

In gleicher Weise ist die Antworttendenz bei diesem Item ausgefallen. 76,4% (n=175) der Frauen empfinden es als „ziemlich“ bis „sehr“ unangenehm, die Hautveränderungen in der Öffentlichkeit zeigen zu müssen (versus m: 50%; n=43). Der hochsignifikante Unterschied ( $p < 0,001$ ) ist in Abbildung 10 wiedergegeben.



**Abb. 10:** Geschlechtsunterschied bei dem Item „Situationen mit unverdeckter betroffener Haut (Strand)“ ( $p < 0,001$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

### **Gesichtsbeteiligung**

Bei der Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Vitiligo-Läsionen im Gesicht und denen ohne Gesichtsbeteiligung hinsichtlich der Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“ heben sich 3 Fragen heraus:

#### ***Verwenden von Make-up für die Hautveränderungen:***

Deutlich mehr der Befragten mit Gesichtsbeteiligung (54,5%; n=151) geben gegenüber denen ohne Gesichtsbefall (29%; n=11) an, „häufig“ bis „immer“ Make-up zum Abdecken der Effloreszenzen zu verwenden. Im Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ) ergab sich eine hohe Signifikanz von  $p = 0,003$ . Bei getrennter Betrachtung der Frauen und Männer bezüglich

des Einflusses des Gesichtsbefalles auf die Verwendung von Make-up zeigte sich, dass nur bei den Frauen ein signifikanter Unterschied zu sehen ist. Bei den Männern hat die Gesichtsbetroffenheit keinen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit der Verwendung von Make-up zum Abdecken der Hauterscheinungen. Hier sind unabhängig vom Gesichtsbefall etwa gleich niedrige Mittelwerte hinsichtlich der Anwendung von Make-up zu verzeichnen (siehe Tabelle 9).

**Tab. 9:** Einfluß der Gesichtsbeteiligung auf das Verwenden von Make-up für die Hautveränderungen

	Verwenden von Make up (Mittelwert ± s)		Signifikanz p (x <sup>2</sup> -Test)
	Gesicht betroffen	Gesicht nicht betroffen	
<b>Patienten, gesamt</b>	3,4 ± 1,60	2,4 ± 1,41	0,003
<b>Männer</b>	2,6 ± 1,74	1,8 ± 1,24	0,38
<b>Frauen</b>	3,7 ± 1,45	2,8 ± 1,39	0,008

***Einschränkung der Freizeitaktivitäten:***

Es kann gezeigt werden, dass sich die Betroffenen mit Vitiligo-Herden im Gesicht offensichtlich durch die Krankheit im Alltag stärker eingeschränkt fühlen.

So schränken 42,2% (n=117) der Patienten mit Gesichtsbeteiligung ihre Freizeitaktivitäten „ziemlich“ bis „sehr“ ein. Nur 18,5% (n=7) der Befragten ohne Gesichtsbefall urteilen ebenso. Die Signifikanzprüfung mit dem Chi-Quadrat-Test bestätigte diesen deutlichen Unterschied (p=0,045).

Wenn man bei dieser Frage die Antworten der Frauen und Männer getrennt betrachtet, fällt folgendes auf: Bei den Männern ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und denen ohne Gesichtsbefall in Bezug auf die Einschränkung der Freizeitaktivität nachweisen. Bei den Frauen gab es diesen Zusammenhang nicht. Die Einschränkung der Freizeitaktivität der Frauen mit Gesichtsbeteiligung war zwar auch etwas häufiger, aber ohne die entsprechende Signifikanz (hierzu Tabelle 10).

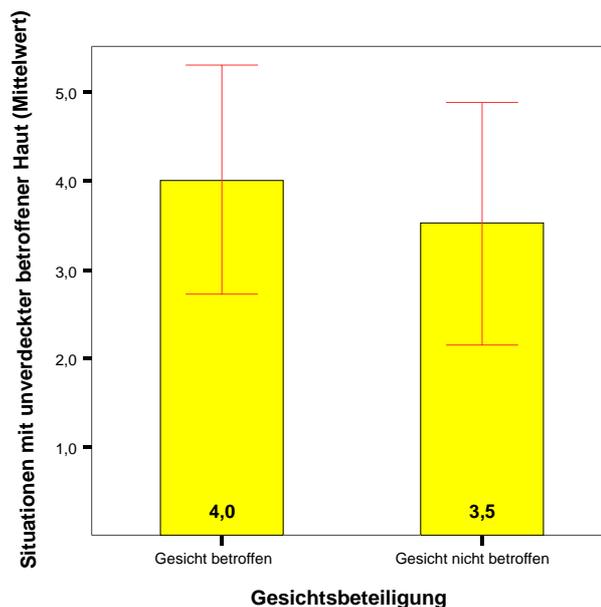
**Tab. 10:** Einfluß der Gesichtsbeteiligung auf die Einschränkung der Freizeitaktivitäten

	Einschränkung der Freizeitaktivitäten (Mittelwert ± s)		Signifikanz p (x <sup>2</sup> -Test)
	Gesicht betroffen	Gesicht nicht betroffen	
<b>Patienten, gesamt</b>	3,0 ± 1,50	2,2 ± 1,28	0,045
<b>Männer</b>	2,8 ± 1,42	1,5 ± 0,78	0,014
<b>Frauen</b>	3,1 ± 1,53	2,6 ± 1,32	0,078

### ***Situationen mit unverdeckten Vitiligo-Läsionen:***

Im Gegensatz zu Patienten bei denen das Gesicht erscheinungsfrei ist, empfinden Befragte mit Gesichtsbeteiligung signifikant häufiger Situationen unangenehm, in denen die betroffene Haut nicht abgedeckt werden kann (am Strand, im Schwimmbad):

Gesicht betroffen: 71,9%; n=199 vs. Gesicht nicht betroffen: 50%; n=19 mit der Angabe „ziemlich“ bis „sehr“. Die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test beträgt  $p=0,043$ . Ein zusätzlicher geschlechtsspezifischer Unterschied ergab sich nicht. In der Abbildung 11 sind die Mittelwertunterschiede wiedergegeben.



**Abb. 11:** Einfluß der Gesichtsbeteiligung auf Situationen mit unverdeckten Vitiligo-Läsionen [z.B. am Strand] ( $p=0,043$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

Bei einem Teil der bisher nicht besprochenen Fragen zum Alltagsleben sind ebenfalls Unterschiede bei Gesichtsbetroffenen und Personen ohne Gesichtsbeteiligung auffällig. Diese Unterschiede haben die gleiche Tendenz, d. h. Patienten mit Gesichtsbeteiligung empfanden die Alltagsbelastung durch die Erkrankung ebenfalls stärker als die Patienten, bei denen das Gesicht nicht mit einbezogen war. Es handelt sich um die Items *Im Alltag unsicher und gehemmt*, *Gehemmt beim Kennenlernen von Fremden* und *Verwenden von spezieller Kleidung*. Allerdings ergab sich hier keine statistische Signifikanz.

Bemerkenswert ist, dass wir keinen signifikanten Einfluß der Gesichtsbeteiligung auf das Berufsleben feststellen konnten ( $p=0,056$ ). Eine berufliche Benachteiligung durch die Vitiligo wurde weitestgehend verneint, unabhängig davon, ob das Gesicht erscheinungsfrei

war oder nicht. Auch getrennt nach dem Geschlecht untersucht, ließ sich kein signifikanter Einfluß der Gesichtsbeteiligung nachweisen.

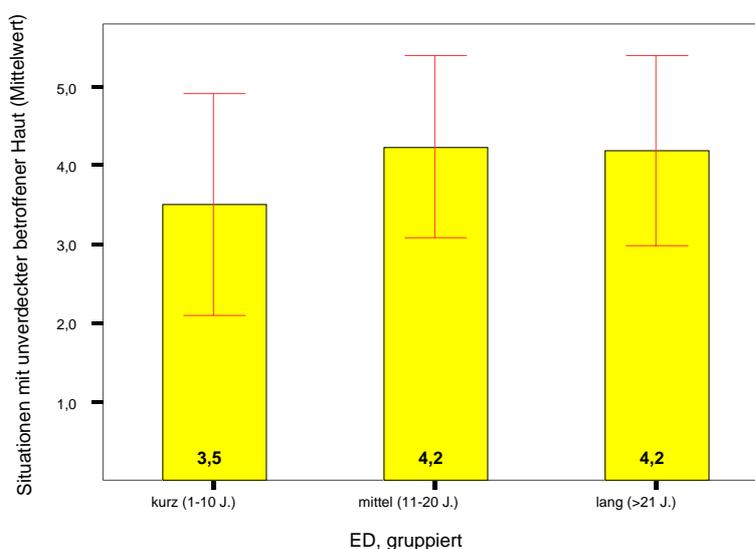
### Erkrankungsdauer

Bereits bei der Bewertung des Einflusses der Krankheitsdauer auf die allgemeine Beeinträchtigung fiel auf, dass die Patienten mit kürzerer ED sich geringer beeinträchtigt fühlen als die Befragten mit mittlerer und langer ED.

Diese Tendenz spiegelt sich auch in der Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“ wider. Bei 5 der 12 Items finden sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen ED-Gruppen und der Beantwortung. Hierbei handelt es sich um folgenden Fragen (Signifikanzprüfung im Chi-Quadrat-Test):

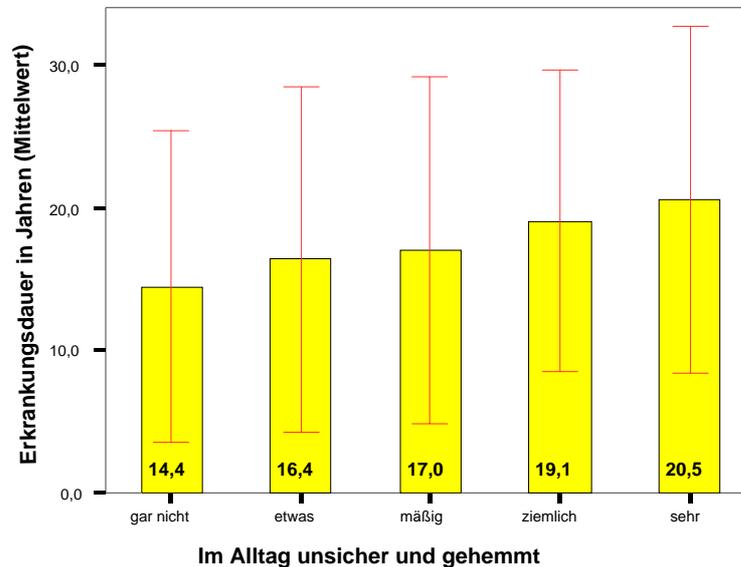
1. *Verwenden von spezieller Kleidung*
2. *Einschränkung der Freizeitaktivität*
3. *Situationen mit unverdeckten Vitiligo-Läsionen (Freibad, Strand)*
4. *Gehemmt beim Kennenlernen Fremder*
5. *Im Alltag unsicher und gehemmt*

Der Zusammenhang ist bei allen Fragen gleichsinnig: Die Befragten mit kürzerer Erkrankungsdauer (1-10 J.) empfinden die jeweiligen Alltagssituationen weniger störend bzw. belastend als die Personen mit mittlerer (11-20 J.) und langer ED (> 21 J.). Die Betroffenen mit mittlerer und langer ED haben annähernd gleich hohe Belastungswerte angegeben. Die Abbildungen 12 und 13 verdeutlichen dies beispielhaft für 2 Items.



**Abb. 12:** Bedeutung der Erkrankungsdauer in Situationen mit unverdeckten Vitiligo-Läsionen [z.B. am Strand] ( $p=0,006$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

In der Abbildung 13 wurde eine andere Form der Darstellung gewählt. Im H-Test nach Kruskal und Wallis ergab sich eine Signifikanz von  $p = 0,027$  (in diesem Fall unter der Verwendung der Erkrankungsdauer in Jahren).

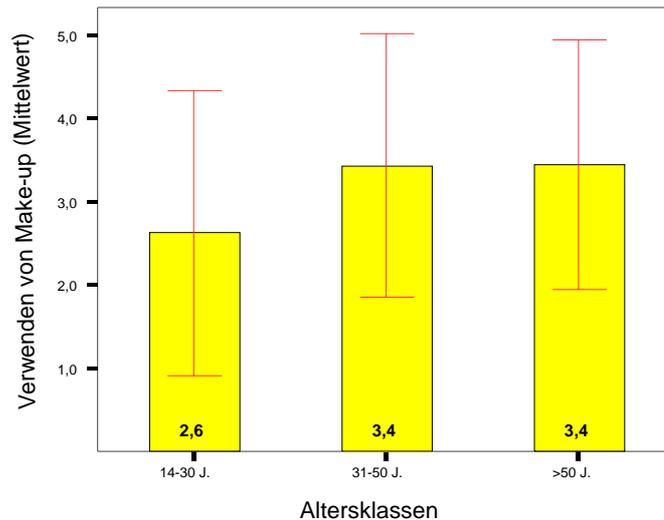


**Abb. 13:** Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Unsicherheit und Gehemtheit im Alltag ( $p=0,027$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

## Alter

Bereits bei der Prüfung des Alterseinflusses auf die allgemeine Beeinträchtigung ergab sich kein Zusammenhang. Zusammenfassend beurteilt, spielt bei der Beurteilung der Alltagsbelastungen das Alter ebenfalls keine wesentliche Rolle. Zur Überprüfung der Bedeutung des Alters für die Beantwortung der Alltags- und Sozialfragen wurden, wie im Methodikteil beschrieben, Altersklassen gebildet und dann mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Bis auf eine Frage lassen sich keine signifikanten Unterschiede bei der Beantwortung der Items in den jeweiligen Altersgruppen finden.

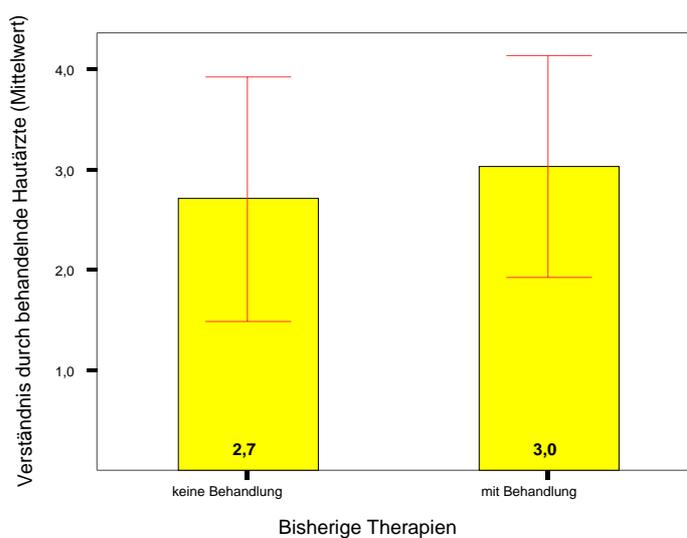
Der einzige signifikante Altersunterschied stellte sich bei dem Item „Verwenden von Make-up für die betroffene Haut“ heraus und ist in der Abbildung 14 erfasst.



**Abb. 14:** Altersunterschiede beim Verwenden von Make-up zum Abdecken der betroffenen Haut ( $p=0,008$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

### Bisherige Therapien

Bei der Untersuchung des Fragenkomplexes auf Unterschiede zwischen Befragten mit und ohne bereits erfolgter Vitiligo-Behandlung zeigte sich nur bei der Frage „Wie verständnisvoll gegenüber Ihrer Krankheit sind die Sie betreuenden Hautärzte?“ ein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test ( $p=0,007$ ). Die Personen mit Vitiligo-Therapie in der Vergangenheit empfanden die sie betreuenden Hautärzte verständnisvoller als die Betroffenen, die noch keine Behandlung wahrgenommen bzw. angeboten bekommen hatten (siehe Abbildung 15).



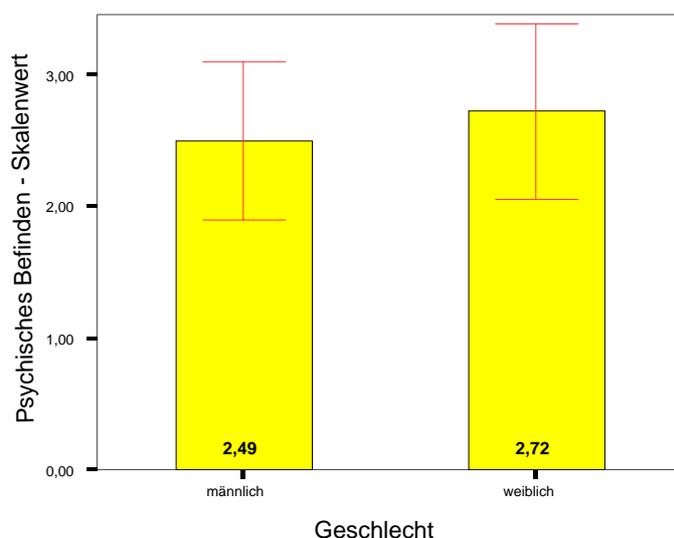
**Abb. 15:** Einfluß bisheriger Behandlungen auf die Beantwortung des Items: „Wie verständnisvoll sind die betreuenden Hautärzte?“ ( $p=0,007$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes)

### 3.2.7. Einflußkriterien auf den Fragenkomplex „Psychisches Befinden“

Da dieser Fragenkomplex vollständig aus dem FLQA übernommen wurde, bestand hier die Möglichkeit die Relevanz von Einflußgrößen auf die gebildete Skala „Psychisches Befinden“ zu untersuchen. Es stellen sich signifikante Unterschiede bei den Merkmalen Geschlecht und Alter heraus. Ein signifikanter Einfluß der Erkrankungsdauer oder der Gesichtsbeteiligung auf die Skala „Psychisches Befinden“ ist nicht nachweisbar.

#### Geschlechtsspezifischer Unterschied

Mit dem U-Test nach Mann und Whitney läßt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Skalenwerten von Frauen und Männern bestätigen: vergleichbar mit den Ergebnissen des Fragenkomplexes „Alltagsleben“ geben auch hier die Frauen eine höhere Belastung an (siehe Abbildung 16).



**Abb. 16:** Geschlechtsunterschied in Bezug auf die Skalenwert „Psychisches Befinden“ ( $p=0,007$ ; Fehlerbalken = einfacher Standardabweichung des Mittelwertes; höherer Skalenwert = stärkerer psychischer Belastung; Skala „Psychisches Befinden“ = 5-Punkt-Ordinalskala, 1= „nie“, 5 = „immer“)

#### Alter

Bei der Überprüfung eines Alterseinflusses auf die gesamte Skala „Psychisches Befinden“ ergaben sich im H-Test (Kruskal-Wallis) keine signifikanten Unterschiede in den gebildeten Altersklassen ( $p=0,1$ ). Zusätzlich wurden die Items auch einzeln mit dem H-Test auf Signifikanz geprüft. So waren für insgesamt 6 der 20 Items doch Altersklassenunterschiede bei der Beantwortung zu verzeichnen.

Die Ergebnisse haben jeweils die gleiche Aussagetendenz: die Gefühle von *Ärger*, *Niedergeschlagenheit*, *Unglücklich sein* und *Verzweiflung* wurden von älteren Befragten signifikant weniger häufig empfunden. Die Items mit positiver Grundaussage wie *Zuversicht* und *Mut* wurden von den Älteren häufiger im positiven Sinn gewählt. In der Tabelle 11 sind die signifikanten Altersklassenunterschiede unter Angabe der Mittelwerte dargestellt.

**Tab. 11:** Altersklassenunterschiede bei der Beantwortung einiger Items zum Komplex „Psychisches Befinden“ (Mittelwerte liegen auf 5-Punkt-Skala: 1 = nie; 5 = immer)

Item	Mittelwerte ( $\pm$ SD) der Items in den jeweiligen Altersklassen			Signifikanz p (H-Test)
	14-30 J.	31-50 J.	>50 J.	
<i>Ärger</i>	2,9 ( $\pm$ 0,86)	2,8 ( $\pm$ 0,88)	2,4 ( $\pm$ 0,92)	0,003
<i>Niedergeschlagenheit</i>	3,0 ( $\pm$ 1,06)	2,8 ( $\pm$ 0,96)	2,6 ( $\pm$ 1,08)	0,03
<i>Unglücklich sein</i>	3,0 ( $\pm$ 1,27)	2,7 ( $\pm$ 1,03)	2,4 ( $\pm$ 1,13)	0,043
<i>Verzweiflung</i>	2,5 ( $\pm$ 1,21)	2,3 ( $\pm$ 1,15)	2,0 ( $\pm$ 1,01)	0,045
<i>Zuversicht</i>	3,1 ( $\pm$ 1,09)	3,2 ( $\pm$ 0,80)	3,5 ( $\pm$ 1,02)	0,013
<i>Mut</i>	3,2 ( $\pm$ 0,98)	3,2 ( $\pm$ 0,77)	3,6 ( $\pm$ 0,97)	0,009

### 3.2.8. Vergleich der Vitiligo-Gruppe mit der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Skala „Psychisches Befinden“

Da der Fragenkomplex „Psychisches Befinden“ direkt aus dem FLQA übernommen wurde, ist ein unmittelbarer Vergleich der Vitiligo-Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe in Hinblick auf die psychische Belastung möglich. Hierzu wurde ein Mittelwertvergleich der 20 Items anhand des t-Tests durchgeführt. Bei allen Fragen ergaben sich hochsignifikante Unterschiede. Gegenüber der Kontrollgruppe war die psychische Belastung bei den Vitiligo-Patienten stets höher. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Gruppen unter Angabe der Signifikanz gegenübergestellt.

**Tab. 12:** Mittelwertvergleich zum Fragenkomplex „Psychisches Befinden“ zwischen Vitiligo-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe (negativ und positiv formulierte Items sind gleichsinnig gepolt; die Mittelwerte liegen auf der 5-Punkt-Skala: 1= nie , 5 = immer)

[Daten der Kontrollgruppe entnommen aus: Augustin, M: Entwicklung, Validierung und klinischer Einsatz eines modularen Instrumentes zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen und Allergien. Freiburg i. Br., Univ., Med. Fak., Habil. (2000)]

Fragenkomplex „Psychisches Befinden“	n (Vitiligo)	MW ±s (Vitiligo)	n (Kontroll- gruppe)	MW ±s (Kontroll- gruppe)	Signifikanz p (t-Test)
1. Angespannt, reizbar	311	3,02 ± 0,91	239	2,56 ± 0,92	< 0,001
2. Gedächtnisprobleme	311	2,43 ± 0,94	240	2,00 ± 0,93	< 0,001
3. Ärger, Wut	313	2,68 ± 0,91	238	2,20 ± 0,83	< 0,001
4. Niedergeschlagenheit	313	2,77 ± 1,02	237	2,12 ± 0,91	< 0,001
5. Sorgen wg. Erkrankung	313	2,89 ± 1,21	100	1,62 ± 0,95	< 0,001
6. Sorgen wg. and.Dinge	312	3,04 ± 0,96	237	2,57 ± 0,92	< 0,001
7. Beeintr. Familienleben	309	2,09 ± 1,05	237	1,68 ± 0,87	< 0,001
8. Unglücklich sein	313	2,65 ± 1,12	240	1,90 ± 0,96	< 0,001
9. Erschöpfung	311	2,82 ± 0,99	238	2,27 ± 0,91	< 0,001
10. Verzweiflung	309	2,22 ± 1,13	239	1,57 ± 0,80	< 0,001
11. Aktivität u. Elan	311	3,26 ± 0,90	240	3,44 ± 1,00	< 0,001
12. Müdigkeit	312	3,04 ± 0,92	239	2,67 ± 0,87	< 0,001
13. Kraftlosigkeit	311	2,58 ± 1,02	240	1,88 ± 0,84	< 0,001
14. Ängstlichkeit	311	2,35 ± 1,10	240	1,73 ± 0,88	< 0,001
15. Traurigkeit	315	2,63 ± 1,08	240	2,01 ± 0,92	< 0,001
16. Freude	311	3,33 ± 0,71	240	3,60 ± 0,79	< 0,001
17. Hilflosigkeit	311	2,25 ± 1,09	236	1,68 ± 0,87	< 0,001
18. Zuversicht	309	3,27 ± 0,94	238	3,73 ± 0,89	< 0,001
19. Mut	310	3,28 ± 0,89	239	3,59 ± 0,89	< 0,001
20. Gelassenheit	310	3,14 ± 0,94	240	3,58 ± 0,96	< 0,001

Reduziert auf den Vergleich des Skalenwertes „Psychisches Befinden“ der Vitiligo-Patienten mit dem Skalenwert der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls ein hoch-signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 13).

**Tab. 13:** Vergleich zwischen Vitiligo- und Kontrollgruppe bezüglich der Skala „Psychisches Befinden“ im t-Test (höherer Skalenwert = stärkerer psychischer Belastung)

Skala „Psychisches Befinden“	n	MW	s	p
Vitiligo-Gruppe	315	2,66	0,66	< 0,001
Kontrollgruppe	239	2,16	0,52	

Dies spricht für den negativen Einfluß der Vitiligo auf das psychische Befinden.

### 3.2.9. Vergleich des Skalenwertes „Psychisches Befinden“ von Vitiligo mit anderen Hauterkrankungen

Unter Verwendung des Datenmaterials des FLQA ist es möglich, den in unserer Studie gewonnenen Skalenwert „Psychisches Befinden“, den Werten anderer teilweise ebenfalls chronischer Dermatosen gegenüber zu stellen.

Die folgende Übersicht verdeutlicht die erhöhte psychische Belastung der verschiedenen Hauterkrankungen gegenüber den Hautgesunden.

**Tab. 14:** Vergleich des Skalenwertes „Psychisches Befinden“ von Vitiligo mit anderen Hauterkrankungen (höherer Skalenwert = stärkerer psychischer Belastung)  
 [Daten entnommen aus: Augustin, M: Entwicklung, Validierung und klinischer Einsatz eines modularen Instrumentes zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen und Allergien. Freiburg i. Br., Univ., Med. Fak., Habil. (2000)]

Hauterkrankung	Anzahl n	Skalenwert „Psychisches Befinden“ MW ± s)
gesunde Kontrollgruppe	239	2,16 ± 0,52
Vitiligo	315	2,66 ± 0,66
chronisch venöse Insuffizienz (Std.I-III)	214	2,35 ± 0,60
Allergien	193	2,24 ± 0,62
Dermatosen (Psoriasis und Neurodermitis)	734	3,06 ± 0,75
Hautmalignome	86	2,58 ± 0,66
Lymphödem	170	2,57 ± 0,69

## 4. Diskussion

### 4.1. Erörterung der Therapieergebnisse (Teil A)

Zu Beginn soll auf den Behandlungserfolg durch die Schmalband-UVB-Therapie eingegangen werden.

Nach Beendigung der Studie hatten sich insgesamt 92% (23 von 25) der Patienten für insgesamt 6 Monate der Bestrahlung unterzogen, für weitere 2 Monate wurden mehr als die Hälfte der Vitiligo-Patienten (60%, 15 von 25) behandelt. Eine sehr gute Repigmentation von über 75% konnten nach Studienabschluß nur 22,2% (4 von 18) der Gesichtsbetroffenen und 19,1% (4 von 21) der Patienten mit Rumpfherden aufweisen. Deutlich weniger häufig war ein entsprechend gutes Resultat in der Gruppe mit akralem Befall (ein Patient). Eine moderate Repigmentierung (25-75%) hatten 33,3% (6 von 18) der Gesichtsbetroffenen und 23,8% (5 von 21) der Rumpfbetroffenen. Ebenfalls 33% (8 von 24) der Gruppe mit akralem Befall erreichten dieses Ergebnis.

Eine erste Therapiestudie zur UVB-Phototherapie, in diesem Fall noch mit Breitband-UVB, wurde von Köster und Wiskemann 1990 veröffentlicht [42]. Nach 6 Monaten Breitband-UVB (3x wöchentlich) zeigte sich bei 13% (3 von 23) der Patienten eine Repigmentierung über 75% und immerhin 43,5% (10 von 23) der Behandelten konnten eine Repigmentierung von 25-75% verzeichnen. Deutlich gesteigert war der Behandlungserfolg nach 12-monatiger Phototherapie, wobei allerdings nur noch 60% (14 von 23) der Patienten teilnahmen. Hier zeigten 57% (n=8) der Patienten eine Repigmentierung >75%.

Ein vergleichbar gutes Resultat können wir in unserer Studiengruppe für keine Körperregion feststellen. Unter Berücksichtigung der kürzeren Therapiedauer von 6-8 Monaten sind die Ergebnisse der Gesichtsbetroffenen und Rumpfbetroffenen zum Therapieende am ehesten mit dem Ergebnis der Köster-Studie nach 6-monatiger Therapie vergleichbar [*Patienten in % mit >75% Repigmentierung: 22,2 (Gesicht) bzw. 19,1 (Rumpf) vs. 13; Patienten in % mit 25-75% Repigmentierung: 33,3 (Gesicht) bzw. 23,8 (Rumpf) vs. 43,5%*] [42].

1997 publizierten Westerhof et al. eine erste Studie über die vielversprechende Anwendung der 311nm-UVB-Therapie [104]. Das therapeutische Regime entsprach in den meisten Punkten auch unserer Vorgehensweise (Bestrahlung 2x wöchentlich auf nicht aufeinanderfolgenden Tagen, erythembewertete Dosissteigerung usw.).

Der Behandlungseffekt in dieser Studie ist verglichen mit unseren Ergebnissen besser: Nach 6 Monaten hatten bereits 42% (11 von 27) der Vitiligo-Patienten eine Repigmentierung von >75%. Von insgesamt 51 Personen, die 12 Monate Phototherapie erhielten, konnte sogar bei 63% (n=32) eine Repigmentierung von >75% erreicht werden.

In einer weiteren niederländischen Studie wurde der Effekt der Schmalband-UVB-Therapie an Vitiligo erkrankten Kindern untersucht [56]. In dieser offenen unkontrollierten Studie behandelten Njoo et al. insgesamt 51 Kinder 2x wöchentlich für maximal 1 Jahr mit 311nm-UVB. Die Mehrheit der Patienten (75%, n=38) erhielt die Phototherapie über den gesamten Zeitraum eines Jahres. Es konnte bei 53% (n=27) der Kinder mehr als 75% Repigmentierung erzielt werden.

Insgesamt betrachtet fallen die Ergebnisse der zitierten Studien im Vergleich zu der hier vorgestellten Therapiestudie etwas erfolgreicher aus. Im Folgenden soll auf mögliche Ursachen dafür eingegangen werden.

Ein direkter Vergleich der jeweiligen Behandlungsergebnisse mit denen unserer Studie wird u.a. durch die unterschiedliche Erfassung des Behandlungserfolges erschwert. So ist in unserer Therapiestudie die Repigmentierung für die 3 Körperregionen getrennt erfasst, um dem differentiellen Ansprechen der Behandlung besser Rechnung zu tragen und es somit genauer beurteilen zu können.

In den zitierten Arbeiten wird die repigmentierte Fläche der gesamten Vitiligo-Läsionen angegeben. Zum unterschiedlichen therapeutischen Effekt in den Hautbezirken gibt es überwiegend nur qualitative Aussagen [42, 104]. So wird auch in diesen Untersuchungen von einer deutlich besseren Repigmentierung der Gesichts- und Halsregion gegenüber dem Rumpf berichtet. Der Effekt an akralen Herden wird als sehr gering beschrieben.

Lediglich Njoo et al. geben den Therapieerfolg der Körperabschnitte genauer an: 72-74% der depigmentierten Areale von Gesicht und Hals waren mehr als 75% repigmentiert, 41-44% der Läsionen des Rumpfes wiesen ebenfalls ein so gutes Ergebnis auf [56].

Von Bedeutung für die Interpretation der unterschiedlichen Behandlungsergebnisse ist sicherlich auch die Art und Weise mit der die repigmentierten Flächen jeweils erfasst wurden.

Bei Köster et al. sind keine Angaben zur Meßmethode gemacht worden [42]. Bei Westerhof et al. wurden Ganzkörperfotografien von Front- und Rückseite der Patienten

unter Standardbedingungen angefertigt, die anschließende Flächeninhaltsbestimmung erfolgte mittels Planimetrie (vermutlich mit Rasterfolie; genauere Angaben fehlen) [104].

In der Arbeit von Njoo et al. wurden ebenfalls die standardisierte Fotodokumentation angewendet, allerdings wurde hier der Repigmentierungserfolg unter Verwendung der 3 Kategorien (<25%, 26-75%, >75% Repigmentierung) anhand der Fotos geschätzt [56].

Bei unserer Untersuchung stellten wir zunächst fest, dass eine Ausmessung anhand von Fotos sich als relativ ungenau erwies. Wir versuchten ebenfalls die unter standardisierten Bedingungen gemachten Fotografien (Ganzkörperaufnahmen, 13x18cm große Farb-positive) mittels eines Planimetrieerätes auszumessen. Der geringe Kontrast zwischen normaler Haut und depigmentierten Makulae machte dies aber schwierig. Eine wirklich exakte Abgrenzung der Vitiligo-Läsionen war bei den meisten Patienten mit Hauttyp II und III auch nach längerer Bestrahlungsdauer und der damit einhergehenden zunehmenden Bräunung der gesunden Haut nicht sicher möglich.

Deshalb entschieden wir uns für die in der Einleitung beschriebene wesentlich genauere Methode der Erfassung der Areale durch direktes Abzeichnen mittels nicht reflektierender **Klarsichtfolie**. Selbst hier war ein genaues Abzeichnen bei hellem Hauttyp verhältnismäßig schwierig und zeitintensiv.

Das Problem der möglichst genauen und objektiven Beurteilung des Behandlungserfolges bleibt bei dieser in ihrem Ausmaß noch relativ gut abgrenzbaren Dermatose bestehen. Die Erfassung aller depigmentierten Areale eines jeden Patienten durch die von uns verwendete Methode wird bei einer größeren Stichprobe sehr aufwendig sein.

Eine mögliche Alternative wäre die **Fotodokumentation** unter Verwendung von Wood-Licht (351nm). Unter dem Wood-Licht stellen sich die Vitiligo-Läsionen gelb-grünlich bis blau fluoreszierend dar. Ursache dessen ist die Akkumulation von 6- und 7-Tetrahydrobiopterin (infolge der gesteigerten De-Novo-Synthese dieser Substanzen und deren gestörter Wiederverwertung) [83, 85]. Unter Ausnutzung dieses Phänomens lassen sich die so deutlich besser abgrenzbaren Vitiligo-Herde sicher auch exakter anhand von Fotografien ausmessen.

Ein weiterer Grund für den geringeren Behandlungserfolg in unserer Patientengruppe könnte auch der kürzere Behandlungszeitraum sein. Während in unserer Studie die Mehrzahl der Patienten 6-8 Monate bestrahlt wurden, erhielt die Mehrheit der Patienten in den oben genannten Arbeiten die Behandlung bis zu 12 Monate. Die Weiterführung der

Therapie bei den Patienten mit moderatem bis gutem Ansprechen hätte den Behandlungserfolg möglicherweise steigern können.

Unser Behandlungsschema sah einen Bestrahlungszeitraum von 8 Monaten vor. Um den Patienten auch später noch andere Therapieoptionen in Kombination mit der (z.T. sehr wirksamen) 311nm-UVB-Behandlung zu ermöglichen, sollte die kumulative Gesamtdosis nicht zu hoch sein.

Die mittlere kumulative 311-nm-UVB-Dosis in unserer Untersuchung war 25,16 J/cm<sup>2</sup> (10,3 – 83,2 J/cm<sup>2</sup>) und die höchste applizierte Einzeldosis betrug 1,3 J/cm<sup>2</sup>.

Im Vergleich hierzu fielen die Gesamtbestrahlungsdosen der anderen Studien zwangsläufig höher aus (Köster et al.: MW=35,63 J/cm<sup>2</sup>; 3,28-122,34 J/cm<sup>2</sup> [42]; Westerhof et al.: MW=32,34 J/cm<sup>2</sup>; 9,58-128,01 J/cm<sup>2</sup> [104]. Njoo et al. erreichten bei der Phototherapie von Kindern noch höhere Werte (MW=91,3 J/cm<sup>2</sup>; s=46,6) [56].

Während das erhöhte Hautkrebsrisiko (Spinaliom und Basaliom) von Psoriasis-Patienten nach längerfristiger PUVA-Therapie (kumulative PUVA-Dosis  $\geq 1000$  J/cm<sup>2</sup>) bereits genauer untersucht und bekannt ist [91-93], liegen bisher nur wenig Daten vor, um das karzinogene Potential von Schmalband-UVB abzuschätzen. Grenzwerte für die kumulative 311nm-UVB-Dosis, die eine Einschätzung des relativen Risikos für die Entwicklung von Hautmalignomen erleichtern, sind noch nicht verfügbar. In Tierexperimenten (Bestrahlung von Mäusen) konnte ein erhebliches Entartungsrisiko (v.a. Spinaliome) unter der Schmalband-UVB-Exposition nachgewiesen werden [23, 90, 101]. Slaper et al. verglichen das beobachtete karzinogene Risiko von Psoriatikern nach PUVA-Therapien mit dem kalkulierten Entartungsrisiko durch langfristige 311nm-UVB-Therapie. Sie schätzten das Risiko für die Schmalband-UVB-Behandlung sogar geringer ein als für die PUVA-Therapie [88]. Nach Sichtung der vorhandenen Langzeitstudien mit Psoriasis-Patienten bewerteten auch Studniberg und Weller die Gefahr von Hautneoplasien infolge von UVB-Therapien als relativ gering [95]. Ausgenommen hiervon sind aber Patienten mit sehr hoher UVB-Exposition (mehr als 300 Bestrahlungen), bei denen durchaus ein erhöhtes Karzinomrisiko der Haut festgestellt werden konnte [94].

Da derzeit noch keine Langzeiterfahrungen der 311nm-UVB-Phototherapie bei Vitiligo vorliegen, sollte die potentielle Gefahr von aktinischen Spätschäden unter Beachtung des individuellen Risikoprofils bei der Entscheidung über die Behandlungsdauer berücksichtigt werden.

In unserer Therapiestudie ließ sich kein deutlicher Effekt von Calcipotriol auf die Repigmentierung der ausgewählten Areale nachweisen. Die erhoffte gesteigerte Pigmentzunahme der sowohl mit 311nm-UVB als auch mit Calcipotriol-Creme behandelten Läsionen gegenüber den nur mit UVB bestrahlten Referenzherden blieb aus. Die Repigmentierung fiel bei den Calcipotriol-Herden im Vergleich zu den Referenzläsionen sogar etwas geringer aus.

Sacerdote berichtete erstmals von einer erfolgreichen Therapie der Vitiligo mit Calcipotriol bei insgesamt 5 Patienten. Ohne zusätzliche UV-Stimulation wurde bereits nach 2 Wochen eine 100%ige Repigmentierung bei einem Patienten mit segmentaler Vitiligo beschrieben. Die übrigen 4 Patienten zeigten nach einer Behandlungsdauer von 5 Monaten eine Repigmentierung von > 80% [74]. Parallel zu unserer Untersuchung wurden 4 weitere Arbeiten veröffentlicht, die einen positiven Einfluß des Vitamin D<sub>3</sub>-Analogons auf die Vitiligo bestätigten. Parsad et al. konnten in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppel-Blind-Studie eine signifikant höhere Repigmentierung unter Calcipotriol nachweisen. Nach 6 Monaten zeigten 70% (n=12) der Patienten an der mit PUVA<sub>sol</sub> (orale Psoralen-Gabe und konsekutiv Sonnenexposition) und Calcipotriol-Creme behandelten Körperhälfte eine Repigmentierung von >75%, hingegen nur 6 Patienten (35%) hatten ein vergleichbares Ergebnis auf der mit PUVA<sub>sol</sub> und Placebo-Creme therapierten Körperhälfte. Sogar die sonst meist therapierefraktären Läsionen an den Akren sprachen deutlich besser auf die Kombinationsbehandlung an [67]. In einer weiteren Arbeit von Parsad et al.(1999) wurde die lokale Calcipotriol-Gabe mit zusätzlicher Sonnenexposition (10-15 min täglich) an 21 Kindern in einer unkontrollierten Studie untersucht. Bei 10 von 18 Kindern war eine Repigmentation >75% bei einer mittleren Behandlungsdauer von 11,4 Monaten erzielt worden [66].

Nach einer Monotherapie mit Calcipotriol-Creme (Therapiedauer 2-9 Monate) berichteten Ameen und Chu, dass sie bei 10 von 11 Patienten 30-100% Repigmentierung erreichen konnten [3].

In einer zweiten Placebo-kontrollierten Doppel-Blind-Studie kamen Ermis et al. ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus PUVA und topischem Calcipotriol eine signifikant umfangreichere Repigmentierung als PUVA allein ermöglicht [21].

Es liegen derzeit noch keine Arbeiten vor, die eine Kombination von Schmalband-UVB-Phototherapie mit der topischen Anwendung von Calcipotriol untersucht haben.

Wir können die bisher ausschließlich positiven Hinweise aus der Literatur hinsichtlich der Wirksamkeit von Calcipotriol mit unseren Untersuchungsergebnissen nicht bestätigen.

Mögliche Ursache hierfür könnten sein:

### *1. Compliance der Patienten*

Die Calcipotriol-Creme wurde den Patienten mit den entsprechenden Instruktionen mit nach Hause gegeben, ob die Applikation über den langen Behandlungszeitraum auch wirklich regelmäßig erfolgte, ist schwer nachprüfbar. Andererseits sprach das uns entgegengebrachte Interesse und der teilweise hohe Leidensdruck eher für die Bereitschaft der Patienten, das Behandlungsschema und die Verhaltensmaßregeln genau zu beachten.

### *2. Auswahl und Größe der Calcipotriol-Herde*

Bei der Auswahl der Calcipotriol-Herde und der entsprechenden Referenzläsionen im Rumpfbereich wurde darauf geachtet, möglichst symmetrisch angeordnete Makulae zu finden. Unter Umständen genügen aber schon geringe Lagedifferenzen zwischen Calcipotriol- und Referenzherd, um ein unterschiedliches therapeutisches Ansprechen hervorzurufen (geringere Penetration der Creme aufgrund der lagebedingt unterschiedlichen Hornschichtdicke). Möglicherweise spielt auch die Größe der behandelten Fläche eine Rolle. Durch umfangreicheres Auftragen des Wirkstoffes ist vielleicht ein höherer intrakutaner Wirkstoffspiegel zu erwarten.

### *3. Creme-Grundlage/ Trägersubstanz*

In einer weiteren Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass Calcipotriol-Salbe und -Creme ein durch UVB-Bestrahlung induziertes Erythem deutlich reduzieren können, wenn sie unmittelbar vor UV-Exposition appliziert werden. Nicht Calcipotriol selbst, sondern die Inhaltsstoffe der Trägersubstanz (Salbe bzw. Creme) waren dafür verantwortlich [19]. Man vermutet, dass es sich hierbei u. a. um die Substanzen Alpha-Tocopherol und flüssiges Paraffin handelt, bei denen bereits früher ein photoprotektiver Effekt nachgewiesen werden konnte [15, 50]. Um die UVB-Wirkung nicht abzuschwächen, sollte deshalb Calcipotriol entweder nach der Bestrahlung oder mindestens 2 Stunden davor aufgetragen werden [19]. In unserer Studie wurden die Patienten instruiert, die Applikation 2 mal täglich, möglichst morgens und abends, durchzuführen. Da einige von ihnen bereits sehr früh (vor Arbeitsbeginn) zur Phototherapie erschienen, ist der Abstand von 2 Stunden bis zur UV-Exposition möglicherweise nicht immer gewährleistet gewesen. Dies könnte zumindest ein weiterer Grund für das etwas geringere Ansprechen der Calcipotriol-Herde gegenüber den Referenzläsionen sein. Bei fehlendem positiven Effekt von Calcipotriol auf die

Repigmentierung wäre ein annähernd gleich gutes Ergebnis von Referenz- und Calcipotriol-Läsionen zu erwarten gewesen.

Unter Beachtung der oben genannten potentiellen Fehlerquellen werden weitere kontrollierte Studien mit höheren Stichproben notwendig sein, um den Effekt von Calcipotriol in der Vitiligo-Behandlung eingehender zu prüfen. Um einen höheren Wirkstoffspiegel in der Haut aufzubauen, wäre neben der bereits erwähnten größeren Behandlungsfläche die Anwendung von Calcipotriol-**Salbe** denkbar (bessere Okklusion und Penetration). Einen weiteren Ansatz für nachfolgende Studien bietet das neu entwickelte Vitamin D<sub>3</sub>-Analogon Calcitriol (Silkis®). Eine gesteigerte Wirksamkeit wäre durch die direkte Verfügbarkeit der wirksamen Komponente Calcitriol erklärbar. Eine Metabolisierung von Calcipotriol zu Calcitriol in der Haut ist hier nicht mehr notwendig. Ergebnisse anderer Anwendungsbeobachtungen zur Kombination von UVB (311nm) mit Calcipotriol, die u.a. an den Universitätskliniken Basel und Zürich erfolgen, stehen derzeit noch aus.

Über den **Langzeiterfolg** der verschiedenen Vitiligo-Therapien gibt es in der Literatur leider kaum Angaben. In unserer Therapiestudie zeigte sich überwiegend Befundstabilität nach Abschluß der Behandlung. Bei der Mehrheit der Patienten (>80%), die auf die Behandlung ansprach, blieb die Repigmentierung der Areale auch ein Jahr nach Therapieabschluß stabil. Einen Pigmentverlust von bis zu 35% konnte bei insgesamt 4 Patienten über den genannten Beobachtungszeitraum registriert werden. Dies spricht für eine angemessene mittelfristige Pigmentstabilität. Daten über einen längeren Zeitraum liegen uns noch nicht vor, und Langzeitprognosen bei dem meist schwer abschätzbaren Krankheitsverlauf der Vitiligo (sowohl schubartige Verschlechterung mit langjährigen stabilen Phasen, als auch langsame Progredienz) wären eher spekulativ.

In einer Arbeit über die Behandlung der Vitiligo mit Pseudokatalase und niedrig dosierter UVB-Exposition wird von Patienten mit kompletter Repigmentation berichtet, die im Verlauf von 2 Jahren keine erneute Progredienz zeigten. Es wird vermutet, dass ein wirklich dauerhafter Behandlungserfolg erst nach annähernd vollständig geschlossener Pigmentfläche erreicht werden kann [78, 83]. Diese Vermutung wird von einer früheren Studie (1971) gestützt: Bei einer Langzeitbeobachtung von Vitiligo-Patienten nach systemischer PUVA-Therapie zeigte sich v.a. an Läsionen mit mehr als 75% Repigmentierung ein dauerhafter Behandlungserfolg [36].

Aufgrund der verschiedenen Therapieformen sind diese Angaben aus der Literatur auf unsere Ergebnisse sicher nicht übertragbar und können nur als Hinweise dienen. Ein dauerhafter Behandlungserfolg bestand zumindest in unserer Untersuchung unabhängig vom vorausgegangenen Repigmentierungsgrad.

Ein unterschiedliches Ansprechen der Therapie ist auch hinsichtlich des **Hauttyps** zu verzeichnen gewesen. Während sich der Behandlungseffekt bei Hauttyp II und III nicht wesentlich unterschied, wurde eine bessere Repigmentierung der Patienten mit Hauttyp IV in allen Körperregionen deutlich. Aufgrund der kleinen Stichprobe waren diese Unterschiede zwischen den Hauttypen aber nicht statistisch signifikant. Köster et al. beschreiben in ihrer UVB-Therapiestudie ebenfalls mit zunehmender konstitutioneller Pigmentierungskapazität bessere Ergebnisse (v.a. Hauttyp IV-V) [42]. Njoo et al. konnten in ihrer Arbeit wiederum keine statistisch signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg zwischen den Hauttypen feststellen [56]. Vermutlich sind größere Stichproben mit einer gleichmäßigeren Verteilung der verschiedenen Hauttypen notwendig, um den Einfluß des Hauttyps auf den Behandlungserfolg abschließend zu klären.

In unserer Untersuchung ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluß der **Krankheitsdauer** auf den Therapieerfolg nachweisen. Andere Autoren kamen zum gleichen Ergebnis [56, 104]. Es scheinen auch bei lang andauernder Erkrankung und fortgeschrittenem Befund gute Bedingungen für einen Behandlungserfolg zu bestehen.

## 4.2. Bewertung der Ergebnisse der Umfrage zur Lebensqualität (Teil B)

Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse der Befragung erörtert werden.

Bisher ist der Einfluß der Vitiligo auf die Lebensqualität und die Psyche der Betroffenen im Gegensatz zu anderen chronischen Dermatosen verhältnismäßig wenig beachtet worden. Die geringe Anzahl der Arbeiten zu diesem Thema zum einen und die unterschiedlichen Untersuchungsschwerpunkte und -methoden zum anderen sind der Grund dafür, dass wenig direkt vergleichbare Angaben in der Literatur verfügbar sind.

In einer Arbeit wurden Vitiligo-Patienten hinsichtlich psychosozialer Aspekte der Krankheit befragt und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es ließ sich ein deutlich geringeres Selbstwertgefühl gegenüber der Kontrollgruppe mittels des Coopersmith Self-Esteem Inventory nachweisen. Außerdem gaben 70% der Erkrankten einen moderaten bis hohen Leidensdruck durch Vitiligo an [69].

In der Therapiestudie von Njoo et al. wurde die Lebensqualität der behandelten Kinder mit dem Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) erfasst. Hier fanden sich ebenfalls höhere Werte als in einer vergleichbaren gesunden Kontrollstichprobe, die für einen negativen Einfluß der Vitiligo auf die Lebensqualität der Kinder sprachen [56].

In einer von Kent und Al'Abadie durchgeführten Befragung an 614 Vitiligo-Patienten gaben 59% (n=362) einen deutlichen Einfluß der Erkrankung auf das tägliche Leben an. Außerdem fielen die Befragten, die sich von ihrer Erkrankung wesentlich beeinflusst fühlten, durch ein verringertes Selbstwertgefühl auf. Deutliche psychische Probleme konnten bei 35% der Teilnehmer mittels des General Health Questionnaire (GHQ) nachgewiesen werden [37].

Bei einer Untersuchung der Persönlichkeitsstruktur von Vitiligo-Patienten wurden u. a. Angaben zur Entstellungsproblematik und zur psychischen Belastung durch die Erkrankung gemacht. Immerhin 75% (von n=117) fühlten sich durch die Vitiligo mäßig bis sehr entstellt. 61% der Befragten gaben eine moderate bis hohe psychische Belastung infolge der Erkrankung an [75].

Auf die Frage nach der allgemeinen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Vitiligo war die Aussagetendenz in unserer Stichprobe im Vergleich mit den oben aufgeführten Arbeiten ähnlich: Die Mehrheit der Befragten (73,6%, n=231) fühlten sich mäßig bis stark durch die Krankheit beeinträchtigt.

Auffällig war bei der Frage nach der Beeinträchtigung auch der signifikante **Geschlechtsunterschied**: 41,7% der Frauen versus 20,9% der Männer gaben eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Vitiligo an. Andere Autoren beschrieben ebenfalls eine stärkere Belastung der Frauen durch die Weißfleckenkrankheit. So wiesen Porter et al. auf eine deutlich schlechtere Akzeptanz der Erkrankung von Frauen hin [70]. Von der wesentlich stärkeren sozialen und emotionalen Belastung von Frauen berichtete Koshevenko. Gegenüber Männern zeigten Frauen häufiger Gefühle von Reizbarkeit, Anspannung und Unzufriedenheit [41]. Einen geschlechtsspezifischen Unterschied im Belastungserleben konnten auch Salzer und Schallreuter aufzeigen. So gaben 78,6% der Frauen versus 64,3% der Männer an, sich durch Vitiligo mäßig bis sehr entstellt zu fühlen [75].

Das Dermatosen, die so exponierte Regionen wie Gesicht und Hände befallen, zu starken psychischen Alterationen führen können, ist bekannt [65]. Auch uns interessierte der Einfluß des häufig als stigmatisierend empfundenen **Gesichtsbefalles** auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde signifikant häufiger von Patienten mit Gesichtsbeteiligung (38,4%) angegeben. Demgegenüber schätzten nur 18,4% der Patienten ohne Gesichtsläsionen die Beeinträchtigung so hoch ein. Interessanterweise war bei zusätzlicher Berücksichtigung des Geschlechtes der Unterschied hinsichtlich des Merkmals Gesichtsbetroffenheit nur bei den Männern signifikant. Die Männer fühlten sich von der Krankheit erst dann verstärkt in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, wenn das Gesicht von Läsionen ebenfalls betroffen war. Hingegen fühlten sich die Frauen unabhängig vom Gesichtsbefall etwa gleich stark belastet.

Porter et al. konnten gleichfalls feststellen, dass Vitiligo-Patienten mit sichtbaren Läsionen die Belastung durch die Erkrankung stärker empfinden als Patienten, deren Vitiligo-Herde sich im Alltag gut verdecken lassen [70].

Hinsichtlich der **Erkrankungsdauer** vermuteten wir, dass mit steigender ED auch eine zunehmende Sensibilisierung gegenüber der Erkrankung und damit ein stärkeres Belastungserleben mit Einschränkung der Lebensqualität zu verzeichnen ist. Dies läßt sich anhand der erhobenen Daten bestätigen: Die Patienten mit mittlerer und hoher Erkrankungsdauer gaben eine signifikant höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Vitiligo an, als diejenigen mit relativ kurzer ED (1-10 J.). Die Beeinträchtigung steigt mit zunehmender ED nicht kontinuierlich an. Betroffene mit mittlerer und langer ED

hatten ein annähernd gleich hohes Beeinträchtigungserleben angegeben. Auch Koshevenko et al. konnten einen vergleichbaren Zusammenhang herstellen. Mit Zunahme der Krankheitsdauer zeigte sich bei den dort untersuchten Vitiligo-Patienten eine deutliche Verschlechterung der Persönlichkeitsprofile [41].

Auch in Bezug auf das **Alter** hatten wir erwartet, dass v.a. jüngere Patienten stärker unter der Erkrankung leiden als ältere Betroffene. Aufgrund der höheren Lebenserfahrung Älterer ist anzunehmen, dass sie auch besser mit vorhandener Diskriminierung umgehen können. Des Weiteren nimmt das äußerliche Erscheinungsbild bei älteren Menschen vermutlich einen nicht mehr so hohen Stellenwert im Leben ein, wie es bei Jüngeren zu erwarten wäre. Es ließ sich allerdings keine Korrelation zwischen Alter und Beeinträchtigung der Lebensqualität aufzeigen.

Demgegenüber beschreiben Porter et al., dass sich v.a. Jugendliche und junge Erwachsene besonders stark von der Vitiligo beeinflusst fühlen und sich entsprechend schlechter anpassen können als ältere Patienten [70]. Auch in der Studie von Kent und Al'Abadie wird angegeben, dass die Befragten, die einen deutlichen Einfluß der Vitiligo auf ihr Leben bestätigen, im Durchschnitt signifikant jünger sind als diejenigen, die einen Einfluß negieren [37]. In unserer relativ umfangreichen Stichprobe können wir zumindest keinen Einfluß des Alters auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität nachvollziehen, lediglich bei der Skala „Psychisches Befinden“ konnte ein Einfluß aufgezeigt werden, auf den später noch eingegangen werden soll.

Bei der Auswertung fiel auf, dass die Männer unterschiedlich stark die Beeinträchtigung durch die Vitiligo hinsichtlich des Merkmals „Bisherige Therapien“ empfanden. Männer, die sich bereits Behandlungsversuchen unterzogen hatten, wiesen eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität auf als männliche Patienten, die noch keine Behandlung erhalten bzw. angeboten bekamen.

Vermutlich unterziehen sich die Männer mit hohem Beeinträchtigungserleben eher einer Behandlung als diejenigen mit nur geringer Beeinträchtigung. Bei den befragten Frauen gab es hierfür keinen statistischen Hinweis.

Es ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Einschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Beantwortung des Fragenkomplexes „Alltags- und Sozialleben“ und der Rubrik „Psychisches Befinden“ feststellen:

Die Befragten, die sich von der Erkrankung stark beeinträchtigt fühlen, geben auch eine stärkere Belastung in den jeweiligen Alltagssituationen infolge der Hautveränderungen an. Der gleiche Zusammenhang ergab sich auch für die Skala „Psychisches Befinden“. Die Einschätzung der allgemeinen Beeinträchtigung korreliert hochsignifikant positiv mit der Skala „Psychisches Befinden“ ( $r_s = 0,51$ ).

Es zeigt sich, dass die Angaben für die allgemeine Beeinträchtigung der Lebensqualität (auf einer Skala von 0-10) sowohl die Alltagsbelastung als auch die psychische Belastung durch die Vitiligo gut widerspiegelt.

Die Angaben zur Beeinträchtigung geben demnach schon einen relativ guten Anhalt für das Ausmaß der psychischen Belastung und der Alltagsbelastung durch die Vitiligo, das durch die Einzelitems dann detaillierter erfasst werden kann.

Bei der allgemeinen Beurteilung des Fragenkomplexes waren v.a. die Fragen nach der **Camouflage** bedeutsam. Hier war für die Mehrzahl der Befragten das Verdecken der depigmentierten Areale besonders wichtig. Ein hoher Anteil der Befragten schränkte außerdem die Freizeitaktivitäten wegen der Vitiligo erheblich ein. Dies spricht für den Stellenwert, den diese Dermatose im täglichen Leben einnimmt. Erstaunlich allerdings war, dass die überwiegende Mehrheit (81,1%) eine Benachteiligung im Beruf durch die Krankheit weitestgehend verneinte. Nach unseren persönlichen Erfahrungen mit den Teilnehmern der Therapiestudie entsprach dies nicht unseren Erwartungen. Andererseits berichten Autoren von einer Befragung unter Vitiligo-Patienten, bei der insgesamt 8% der Teilnehmer unter deutlicher Diskriminierung im Beruf litten [68]. Diese Angaben decken sich demnach annähernd mit denen unserer Studie.

Hervorzuheben ist auch der folgende Punkt: Rund 70% der Befragten empfanden die behandelnden Hautärzte als „gar nicht“ bis „etwas“ verständnisvoll. Eine derart hohe Unzufriedenheit mit den behandelnden Hautärzten mag sicher durch die häufig frustrierenden Behandlungsversuche mit verursacht sein, ein gewisser Anteil an diesem Missmut wird aber vermutlich auch durch unzureichende psychische Unterstützung des Arztes bei der Krankheitsbewältigung bedingt sein.

Der bereits bei der Beurteilung der allgemeinen Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgefallene Geschlechtsunterschied zeigt sich erwartungsgemäß auch bei einigen Fragen aus dem Komplex „Alltags- und Sozialleben“. Frauen verwenden signifikant häufiger

Camouflage und leiden auch verstärkt unter Situationen, in denen die depigmentierten Läsionen nicht mehr zu verbergen sind (z.B. Strand). Dies entspricht, wie bereits erwähnt, den Ausführungen anderer Autoren, die ebenfalls einen höheren Leidensdruck der Frauen feststellen konnten.

Hinsichtlich der **Gesichtsbeteiligung** läßt sich auch bei Betrachtung einzelner Items des Komplexes „Alltagsleben“ zeigen, dass Läsionen im Gesicht zu stärkerem Belastungs-erleben führen. So sind Situationen mit unverdeckten Vitiligo-Läsionen für Patienten mit Gesichtsbeteiligung besonders belastend. Auffällig ist, dass v.a. Männer mit Gesichtsbeteiligung ihre Freizeitaktivitäten einschränken und sich somit infolge ihrer Erkrankung aus der Öffentlichkeit zurückziehen. Bei den Frauen wird dieser Unterschied nicht so deutlich. Dies steht in Übereinstimmung mit der bereits beschriebenen Feststellung, dass erst Vitiligo-Läsionen im Gesicht für Männer einen entscheidenden Einfluß auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität haben. Wenn auch bei den Frauen die Gesichtsbeteiligung keine wesentliche Bedeutung hat, so sind doch die Belastungswerte der Frauen insgesamt gleichbleibend höher als die der Männer.

Berufliche Benachteiligung wurde, wie bereits ausgeführt, weitestgehend verneint. Auch eine mögliche Gesichtsbeteiligung hatte darauf keinen Einfluß. Weder für Frauen noch für Männer ergaben sich Hinweise auf berufliche Benachteiligung durch Gesichtsbefall.

Der Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Beantwortung der Alltagsfragen ist vergleichbar mit dem Einfluß der ED auf die allgemeine Beeinträchtigung:

Bei 5 von 12 Items zeigt sich, dass die Befragten mit kürzerer ED die jeweiligen Alltagssituationen weniger belastend empfinden, als die Personen mit mittlerer und langer ED. Offensichtlich kommt es im Laufe der Jahre zu keiner Gewöhnung, sondern vielmehr zu einer Zunahme der empfundenen Belastung durch die stigmatisierende Erkrankung. Eine Erklärung hierfür kann sicherlich der häufig beobachtete, langsam progrediente Verlauf der Vitiligo mit einer entsprechenden Zunahme der als entstellend empfundenen Läsionen sein. Es wird somit immer schwieriger die weißen Flecken zu verbergen und die Entstellungsproblematik gewinnt im Alltag mehr und mehr an Bedeutung. Zusätzlich ist es möglich, dass die Belastung durch die Erkrankung bei unzureichenden Bewältigungsstrategien nicht genügend kompensiert werden kann.

Frustrane Therapieversuche und das Bagatellisieren der Vitiligo als rein kosmetisches Problem ohne wirklichen Krankheitswert durch behandelnde Ärzte können ebenfalls dazu beitragen, dass der Leidensdruck im Laufe der Zeit wächst.

Bei der Überprüfung des Alterseinflusses auf die Beantwortung des Komplexes „Alltags- und Sozialleben“ konnte kein nennenswerter Zusammenhang erfasst werden. Wie bereits bei der Untersuchung des Alters in Hinsicht auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigt sich, dass das Alter in unserer Befragung keinen relevanten Einfluß auf das Verhalten im Alltagsleben nimmt.

Bei der Überlegung, ob bisher erfolgte Behandlungen der Vitiligo einen Einfluß auf die Beantwortung der Alltagsfragen haben, fand sich nur ein signifikanter Zusammenhang: Patienten, die sich bereits einer Therapie unterzogen hatten, empfanden die sie betreuenden Hautärzte verständnisvoller als die Betroffenen, die noch keine Behandlung erhielten oder angeboten bekamen. Vermutlich sehen sich die Patienten mit ihrer Erkrankung eher ernst genommen, wenn der Arzt mögliche Alternativen zur Heilung aufzeigt und durchführt („Man hat wenigstens versucht mir zu helfen.“). Dies steht auch im Einklang mit den Erkenntnissen von Lerner und Nordlund: Häufig reduzieren die Ärzte das Problem der Erkrankung auf ein rein kosmetisches und leugnen einen realen Krankheitswert. Deshalb wird von ihnen als Therapie meist nur die Camouflage angeboten und die Ernsthaftigkeit der Einstellungsproblematik übersehen [47]. Für tiefergehende Betrachtungen über mögliche Kriterien, die die Zufriedenheit mit den behandelnden Ärzten beeinflussen, sind detailliertere Fragen notwendig, die bei der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnten.

Bei der Prüfung von Einflußkriterien auf die Skala „Psychisches Befinden“ kristallisierten sich zwei Größen heraus: das Geschlecht und das Alter. Erwartungsgemäß zeigte sich auch hier, dass Frauen mehr von der Vitiligo betroffen sind als Männer: Die Frauen gaben eine signifikant höhere psychische Belastung an.

Für die gesamte Skala „Psychisches Befinden“ ließ sich kein Alterseinfluß nachweisen, allerdings konnte für insgesamt 6 von 20 Items Altersklassenunterschiede aufgezeigt werden. Die Älteren (>50 J.) gaben bei diesen Fragen jeweils signifikant geringere psychische Belastung an, als die Befragten mittleren und niedrigen Alters. So läßt sich zumindest für einen Teil der Fragen zum psychischen Befinden bestätigen, dass Patienten höheren Lebensalters besser an die psychischen Belastung durch die Vitiligo angepasst

sind. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Porter et al., welche zeigen, dass ältere Menschen sich signifikant weniger durch die Vitiligo beeinflusst sehen als jüngere [70].

Bei dem Vergleich der Vitiligo-Patienten unserer Befragung mit der gesunden Kontrollgruppe im Hinblick auf den Fragenkomplex „Psychisches Befinden“ ergab sich eine eindeutig höhere psychische Belastung für die Vitiligo-Patienten. Dies bestätigt unsere Annahme, dass Vitiligo für die Betroffenen einen erheblichen negativen Einfluß auf die psychische Befindlichkeit nehmen kann und dass das Ausmaß dieser Belastung nicht unterschätzt werden sollte.

Die Skalenwerte der Skala „Psychisches Befinden“ der Vitiligo-Patienten wurden im Ergebnisteil auch den Skalenwerten anderer chronischer Dermatosen gegenübergestellt. Ein direkter Vergleich der Hauterkrankungen untereinander in Abhängigkeit von der Ausprägung der psychischen Belastung ist sicher aufgrund der in ihrem klinischen Bild und Verlauf sehr unterschiedlichen Dermatosen nicht angebracht. Es wird aber zumindest deutlich, dass die Vitiligo neben einigen anderen Dermatosen einen relativ hohen Skalenwert aufweist.

Wie bei vielen anderen Erhebungen ist es schwierig, eine möglichst repräsentative Stichprobe für die Befragung zu gewinnen. Die Teilnehmer dieser Untersuchung waren aufgrund der Sorge um ihre Erkrankung in Kontakt mit der Vitiligo-Selbsthilfegemeinschaft getreten, welche v.a. als zentrale Informations- und Beratungsplattform fungiert. Über die Selbsthilfegemeinschaft werden von den Interessenten u. a. Adressenlisten von spezialisierten Kliniken oder Ärzten und weiterführende Literatur zu neuen Therapieoptionen angefordert. Die Teilnehmer unserer Befragung sind demnach Patienten, deren Engagement angesichts der Erkrankung über eine normale Hautarztconsultation hinausgeht.

Somit ist nicht auszuschließen, dass der Leidensdruck unserer Patienten etwas stärker ausgeprägt ist, als es bei einem Querschnitt durch die Gesamtheit der Vitiligo-Patienten in Deutschland der Fall wäre. Auch unter Berücksichtigung dieser Tendenz sprechen die Ergebnisse dennoch für eine deutliche psychische Belastung durch diese chronische Dermatose, die keineswegs unterschätzt werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand eines neuen Therapiekonzeptes (**Teil A**) untersucht werden, ob das Vitamin D<sub>3</sub>-Analogon Calcipotriol in Kombination mit der bereits bewährten UVB (311nm)-Therapie einen positiven Effekt auf die Repigmentierung von Vitiligo-Patienten hat. Zudem sollten unsere Erfahrungen über die Effektivität der Schmalband-UVB-Therapie bei Vitiligo mit den positiven Resultaten anderer Studien verglichen werden.

Es wurden 25 Patienten (19E und 6F) für 4-8 Monate (mittlere Therapiedauer 7,04 M.) zwei mal wöchentlich in einer Stehkabine mit UVB (311nm) behandelt. Parallel hierzu erfolgte zwei mal täglich die Applikation von Calcipotriol-Creme auf eine Vitiligo-Läsion im Rumpfbereich. Im zweimonatlichen Abstand wurde der Behandlungseffekt an vorher festgelegten Makulae (Gesichts-, Rumpfbereich und Akren) kontrolliert und die mit Calcipotriol behandelte Läsion einem Referenzherd aus dem Rumpfbereich (nur UVB-Bestrahlung) gegenübergestellt.

Nach Therapieabschluß konnten 4 von 18 der Patienten mit Gesichtsbefall und 4 von 21 der Patienten mit Rumpf-Läsionen eine sehr gute Repigmentierung von über 75% aufweisen. In der Gruppe mit akralem Befall erreichte nur 1 von 24 der Patienten ein ebenso gutes Resultat. Eine komplette Repigmentierung fand sich bei 3 der Patienten mit Gesichtsläsionen und bei einer der Personen mit Rumpfbefall. Eine moderate Repigmentierung (25-75%) zeigte sich bei 6 von 18 der Gesichts- und 5 von 21 der Rumpfbetroffenen. Ein vergleichbares Ergebnis war für die akralen Läsionen zu verzeichnen: 8 von 24 Patienten der Gruppe mit akralem Befall wiesen einen moderaten Repigmentierungserfolg auf.

Die Beobachtung, dass die verschiedenen Körperregionen entsprechend unterschiedlich gut auf die UV-Therapie ansprechen, können wir in unserer Studie bestätigen. So ergab sich nach 6-monatiger UVB (311nm)-Behandlung eine mittlere Repigmentierung der Gesichtsherde von 36,3%, gefolgt von 25,1% durchschnittlicher Repigmentation des Rumpfes und 15,7% der Akren. Diese deutlichen Unterschiede in der Repigmentierung der Körperzonen waren allerdings aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs statistisch nicht signifikant.

Ein positiver Effekt von Calcipotriol auf die Repigmentierung der ausgewählten Areale ließ sich nicht eindeutig nachweisen. Die erhoffte gesteigerte Pigmentzunahme, der sowohl mit Schmalband-UVB als auch Calcipotriol behandelten Läsionen, blieb aus.

Die Repigmentierung der Calcipotriol-Herde fiel im Vergleich zu den Referenzherden z.T. sogar etwas geringer aus. Die durchschnittliche Repigmentierung der mit Calcipotriol behandelten Areale nach 6 Monaten Therapie betrug 17,4% (versus 25,1% mittlere Repigmentierung der Referenzherde am Rumpf).

In der Verlaufskontrolle 1 Jahr nach Therapieabschluß zeigte sich überwiegend Befundstabilität. Bei mehr als 80% der Patienten blieb die therapeutisch erzielte Repigmentierung stabil, lediglich 4 Patienten (16%) wiesen einen Pigmentverlust von bis zu 35% auf.

Auch wir können die Beobachtungen anderer Autoren auf ein differentes Ansprechen der UV-Therapie in Abhängigkeit vom Hauttyp bestätigen. Während sich der therapeutische Effekt bei Hauttyp II und III nicht wesentlich unterschied, wurde eine bessere Repigmentation bei entsprechend hoher konstitutioneller Pigmentierungskapazität (Hauttyp IV) deutlich, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Unsere Untersuchung ergab keinen statistisch signifikanten Einfluß der Erkrankungsdauer auf den Therapieerfolg. Auch bei langjähriger Vitiligo scheinen noch gute Bedingungen für einen Behandlungserfolg mit UVB (311nm) zu bestehen.

Die Ergebnisse der Therapiestudie bestätigen, dass die UVB (311nm)-Therapie eine effektive Therapieoption bei generalisierter Vitiligo darstellt, mit welcher moderate und z.T. sehr gute Repigmentierungsergebnisse erzielt werden können. Hierbei sind die großen interindividuellen Unterschiede im Behandlungserfolg zu berücksichtigen. Im Vergleich zu anderen Studien über die Anwendung von UVB (311nm) zur Behandlung der Vitiligo fallen unsere Ergebnisse etwas geringer aus. Der kürzere Behandlungszeitraum, aber auch die Unterschiede in der Dokumentation des Repigmentierungserfolges sind mögliche Ursachen dafür. Eine Bestrahlungsdauer von mindestens 4 Monaten sollte ausreichen, um über die Fortführung der Behandlung entscheiden zu können. Die Verlängerung der Therapiedauer auf insgesamt 12 Monate sollte, bei bis dahin vielversprechender Behandlung, unter Berücksichtigung der Gefahr von aktinischen Spätschäden und dem individuellen Risikoprofil in Erwägung gezogen werden.

Wir können die bisher ausschließlich positiven Hinweise aus der Literatur hinsichtlich der Wirksamkeit von Calcipotriol zur Vitiligo-Therapie mit unserer Untersuchung nicht bestätigen. Kontrollierte Studien mit höheren Stichproben werden notwendig sein, um einen möglichen positiven Effekt von Calcipotriol auf die Melanogenese eingehender zu prüfen.

Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit (**Teil B**) galt der detaillierten Untersuchung des Einflusses der Vitiligo auf die Lebensqualität (LQ) und die psychosoziale Situation der Betroffenen. Hierzu wurde in Anlehnung an den FLQA (Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität) ein Fragebogen für Vitiligo-Patienten konzipiert. Durch Unterstützung der Deutschen Vitiligo-Selbsthilfegemeinschaft konnten insgesamt 315 Vitiligo-Patienten (229 w, 86 m) zur Beeinträchtigung der LQ, zum Alltags- und Sozialleben, sowie zur psychischen Befindlichkeit befragt werden. Beim Fragenkomplex „Psychisches Befinden“ war ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit denen einer gesunden Kontrollgruppe und anderen Dermatosen unter der Verwendung der Daten des FLQA möglich.

Die Beeinträchtigung der LQ durch die Vitiligo wird von der Mehrheit der Befragten bestätigt: 73,6% (n=231) fühlten sich mäßig bis stark durch die Vitiligo beeinträchtigt. Die Einstellungsproblematik wird durch die häufige Verwendung von Camouflage (Kleidung, Make-up) verdeutlicht. So ist für mehr als die Hälfte der Patienten das Verdecken der depigmentierten Areale besonders wichtig. Auch der hohe Anteil der Betroffenen, der die Freizeitaktivitäten aufgrund der Vitiligo erheblich einschränkt, spricht für den Stellenwert der Erkrankung im täglichen Leben [39,4% (n=124) schränken die Freizeitaktivitäten „ziemlich“ bis „sehr“ ein].

Hervorzuheben ist auch die hohe Unzufriedenheit mit den betreuenden Hautärzten. Annähernd 70% empfanden das entgegengebrachte Verständnis durch die Ärzte als zu gering. Positiv ist zu vermerken, dass eine berufliche Benachteiligung durch die Vitiligo von der Mehrheit verneint wurde (81,1%). Weder das Geschlecht noch Vitiligo-Läsionen im Gesicht hatten auf die Beantwortung dieser Frage einen signifikanten Einfluß.

Einige Einflußkriterien konnten bei der Befragung herausgearbeitet werden. Auffällig war der deutliche geschlechtsspezifische Unterschied bei einem Großteil der Fragen. So sahen sich die Frauen signifikant stärker in ihrer LQ beeinträchtigt als die Männer (starke Beeinträchtigung: w 41,7% vs. m 20,9%). Der höhere Leidensdruck der Frauen zeigte sich auch bei einem Teil der Fragen zum Alltags- und Sozialleben.

Depigmentierte Makulae im Gesicht haben einen signifikanten negativen Einfluß auf die LQ. Etwa 38% der Befragten mit Gesichtsbeteiligung versus 18% der Befragten ohne Läsionen im Gesicht fühlten sich stark durch die Vitiligo beeinträchtigt. Allerdings war der Unterschied nur für die Männer signifikant. Die Frauen fühlten sich unabhängig von der Gesichtsbeteiligung etwa gleich stark belastet. Demnach sahen sich die Männer erst dann verstärkt in ihrer LQ beeinträchtigt, wenn das Gesicht einbezogen war.

Der höhere Leidensdruck durch Gesichtsbeteiligung spiegelte sich auch in den Alltagsfragen wieder. Vor allem die Männer mit Läsionen im Gesicht schränkten signifikant häufiger ihre Freizeitaktivitäten ein.

Es zeigte sich gleichfalls, dass Patienten mit mittlerer und hoher ED sowohl eine deutlich stärkere Beeinträchtigung der LQ, als auch höhere Belastungswerte in der Rubrik „Alltagsleben“ angaben. Dies spricht für die zunehmende Sensibilisierung gegenüber der stigmatisierenden chronischen Dermatose.

Das Alter hatte keinen Einfluß auf die Beeinträchtigung der LQ, auch hinsichtlich des Alltags- und Soziallebens ließ sich in unserer Befragung kein nennenswerter Zusammenhang erfassen. Jedoch konnte auf einige Fragen des Komplexes „Psychisches Befinden“ ein signifikanter Einfluß des Alters festgestellt werden. Die Älteren (>50J.) wiesen eine geringere psychische Belastung als die Befragten mittleren und niedrigeren Alters auf. Für die gesamte Skala „Psychisches Befinden“ ließ sich allerdings keine derartige Korrelation feststellen.

Auch hinsichtlich der psychischen Belastung ergaben sich höhere Werte bei den Frauen. Ein Einfluß der Gesichtsbeteiligung oder der ED war hier nicht nachweisbar.

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kristallisierte sich eine signifikant höhere psychische Belastung der Vitiligo-Betroffenen heraus. Verglichen mit anderen chronischen Dermatosen erwies sich der Skalenwert „Psychisches Befinden“ für Vitiligo sogar als hoch.

Die Ergebnisse der Befragung konnten die psychosoziale Belastung durch die Vitiligo und deren Einflußgrößen objektivieren. Die Selbsteinschätzung der Befragten signalisiert letztlich einen ausgeprägten Leidensdruck durch die Vitiligo, welcher frühzeitig von den betreuenden Ärzten erkannt und auch berücksichtigt werden sollte. Neben einer ausführlichen Beratung über die Erkrankung sollten die Patienten über (teilweise langwierige) Therapieoptionen informiert werden, da, häufiger als vermutet, durch unterschiedliche Behandlungsansätze ein zufriedenstellender therapeutischer Summationseffekt erzielt werden kann. Bei chronischem Krankheitsverlauf mit Neigung zur Progredienz kann, in Abhängigkeit von der individuellen Belastung, psychotherapeutische Unterstützung notwendig werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Akimoto S; Susuki Y; Ishikawa O: Multiple actinic keratoses and squamous cell carcinomas on the sun-exposed areas of widespread vitiligo. *Br J Dermatol* **142** (2000) 824-5.
2. Al'Abadie MS; Warren MA; Bleehen SS; Gawkrögder DJ: Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo: an ultrastructural study. *Int J Dermatol* **34** (1995) 837-40.
3. Ameen M; Chu AC: Treatment of vitiligo with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* **141 Suppl. 55** (1999) 75.
4. Augustin M: Entwicklung, Validierung und klinischer Einsatz eines modularen Instrumentes zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen und Allergien. Freiburg i.Br., Univ., Med. Fak., Habil. 2000
5. Augustin M; Zschocke I; Seidenglanz K; Lange S; Schiffler A; Amon U: Validation and Clinical Results of the FLQA-d a Quality of Life Questionnaire for Patients with Chronic Skin Diseases. *Dermatol Psychosom* **1** (2000) 12-17.
6. Badri AM; Todd PM; Garioch JJ; Gudgeon JE; Stewart DG; Goudie RB: An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* **170** (1993) 149-55.
7. Baltas E; Nagy P; Bonis B; Novak Z; Ignacz F; Szabo G; Bor Z; Dobozy A; Kemeny L: Repigmentation of lokalized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol* **144** (2001) 1266-67.
8. Behrens-Williams SC; Peters EM; Schallreuter KU: In vivo delayed-type hypersensitivity in 109 patients with vitiligo. *Int J Dermatol* **39** (2000) 593-8.
9. Bhawan J; Bhutani LK: Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol* **10** (1983) 207-12.
10. Boissy RE; Liu YY; Medrano EE; Nordlund JJ: Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* **97** (1991) 395-404.
11. Braun-Falco O; Plewig G; Wolff HH: *Dermatologie und Venerologie*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1984
12. Bystryń JC: Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol* **15** (1997) 853-61.
13. Bystryń JC; Rigel D; Friedman RJ; Kopf A: Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* **123** (1987) 1053-5.

14. Castanet J; Ortonne JP: Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol* **15** (1997) 845-51.
15. Cox NH; Sharpe G: Emollients, salicylic acid, and ultraviolet erythema. *Lancet* **335** (1990) 53-4.
16. Cui J; Arita Y; Bystryn JC: Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* **100** (1993) 812-5.
17. Cui J; Bystryn JC: Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch Dermatol* **131** (1995) 314-8.
18. Cui J; Shen LY; Wang GC: Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* **97** (1991) 410-6.
19. De Rie MA; Di Nuzzo S; Brands S; Hansen AB; Bos JD: Calcipotriol ointment and cream or their vehicles applied immediately before irradiation inhibit ultraviolet B-induced erythema. *Br J Dermatol* **142** (2000) 1160-5.
20. Dissemond J; Hinrichs R; Scharfetter-Kochanek K: Vitiligo - Mehr als nur weiße Flecken. *Z Hautkr* **74** (1999) 75-9.
21. Ermis O; Alpsoy E; Cetin L et al.: Is the efficacy of PUVA therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled and double-blind study. *JEADV* **14 Suppl. 1** (2000) 243.
22. Fitzpatrick TB: Mechanisms of phototherapy of vitiligo. *Arch Dermatol* **133** (1999) 1591-2.
23. Flindt-Hansen H; McFadden N; Eeg-Larsen T; Thune P: Effect of a new narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Derm Venereol* **71** (1991) 245-8.
24. Gauthier Y: The importance of Koebner's phenomenon in the induction of vitiligo vulgaris lesions. *Eur J Dermatol* **5** (1995) 704-8.
25. Girija AS: Diseases associated with myasthenia gravis. *J Assoc Physicians India* **47** (1999) 354.
26. Gläser R; Röwert J; Mrowietz U: Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriatic patients. *Br J Dermatol* **139** (1998) 148-51.
27. Gniadecka M; Wulf HC; Mortensen NN; Poulsen T: Photoprotection in vitiligo and normal skin. A quantitative assessment of the role of stratum corneum, viable epidermis and pigmentation. *Acta Derm Venereol* **76** (1996) 429-32.
28. Gokhale B; Mehta L: Histopathology of vitiliginous skin. *In J Dermatol* **22** (1983) 477-80.
- 28A. Grimes PE; Soriano T; Dytoc MT: Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **47** (2002) 789-91

29. Hann SK; Chun WH; Park YK: Clinical characteristics of progressive vitiligo. *Int J Dermatol* **36** (1997) 353-5.
30. Hann SK; Kim YS; Yoo JH; Chun YS: Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **42** (2000) 589-96.
31. Hann SK; Park YK; Chun WH: Clinical features of vitiligo. *Clin Dermatol* **15** (1997) 891-7.
32. Harning R; Cui J; Bystryrn JC: Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* **97** (1991) 1078-80.
33. Hautmann G; Panconesi E: Vitiligo: A Psychologically Influenced and Influencing Disease. *Clin Dermatol* **15** (1997) 879.
34. Jimbow K; Chen H; Park JS; Thomas PD: Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol* **144** (2001) 55-65.
35. Kao CH; Yu HS: Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* **98** (1992) 734-40.
36. Kenney JA, Jr.: Vitiligo treated by psoralens. A long-term follow-up study of the permanency of repigmentation. *Arch Dermatol* **103** (1971) 475-80.
37. Kent G; Al'Abadie M: Psychologic effects of vitiligo: a critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol* **35** (1996) 895-8.
38. Koga M; Tango T: Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* **118** (1988) 223-8.
39. Kokelji F; Lavaroni G; Perkan V; Plozzer C: Hyperpigmentation due to calcipotriol (MC 903) plus heliotherapy in psoriatic patients. Three case reports. *Acta Derm Venereol* **75** (1995) 307-9.
40. Kopera D: Historical aspects and definition of vitiligo. *Clin Dermatol* **15** (1997) 841-3.
41. Koshevenko IN: The psychological characteristics of patients with vitiligo. *Vestn Dermatol Venerol* **5** (1989) 4-6.
42. Köster W; Wiskemann A: Phototherapie mit UV-B bei Vitiligo. *Z Hautkr* **65** (1990) 1022-4, 1029.
43. Kovacs SO: Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **38** (1998) 647-66; quiz 667-8.
44. Lassus A; Apajalahti A; Blomqvist K; Mustakallio M; Kiistala U: Vitiligo and neoplasms. *Acta Derm Venereol* **52** (1972) 229-32.

45. Le Poole IC; Das PK; van den Wijngaard RM; Bos JD; Westerhof W: Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* **2** (1993) 145-53.
46. Le Poole IC; van den Wijngaard RM; Westerhof W; Das PK: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* **148** (1996) 1219-28.
47. Lerner AB; Nordlund JJ: Vitiligo. What is it? Is it important? *Jama* **239** (1978) 1183-7.
48. Lindelöf B; Hedblad MA; Sigurgeirsson B: On the association between vitiligo and malignant melanoma. *Acta Derm Venereol* **78** (1998) 483-4.
49. Lotti TM; Menchini G; Andreassi L: UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **13** (1999) 102-8.
50. Lowe JG; Ferguson J: Which emollients should be used during phototherapy (UVB)/ photochemotherapy (PUVA) and phototoxic (MPD) doses. *Br J Dermatol* **119** (Suppl. 33) (1988) 52-3.
51. Mandel AS; Haberman HF; Pawlowski D; Goldstein E: Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol* **15** (1997) 907-19.
52. Maresca V; Roccella M; Roccella F; Camera E; Del Porto G; Passi S; Grammatico P; Picardo M: Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* **109** (1997) 310-3.
53. Moellmann G; Klein-Angerer S; Scollay DA; Nordlund JJ; Lerner AB: Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* **79** (1982) 321-30.
54. Mosher DB: Vitiligo: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment; in Fitzpatrick TB EA, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors, *Dermatology in general medicine* McGraw-Hill, New York, 1993.
55. Naughton GK; Reggiardo D; Bystryk JC: Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **15** (1986) 978-81.
56. Njoo MD; Bos JD; Westerhof W: Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* **42** (2000) 245-53.
57. Njoo MD; Das PK; Bos JD; Westerhof W: Association of the Kobner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* **135** (1999) 407-13.
58. Njoo MD; Spuls PI; Bos JD; Westerhof W; Bossuyt PM: Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* **134** (1998) 1532-40.

59. Nordlund JJ: The epidemiology and genetics of vitiligo. *Clin Dermatol* **15** (1997) 875-8.
60. Nordlund JJ; Kirkwood JM; Forget BM; Milton G; Albert DM; Lerner AB: Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* **9** (1983) 689-96.
61. Nordlund JJ; Lerner AB: Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol* **118** (1982) 5-8.
62. Orecchia G; Perfetti L: Photochemotherapy with topical khellin and sunlight in vitiligo. *Dermatology* **184** (1992) 120-3.
63. Ortel B; Tanew A; Honigsmann H: Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* **18** (1988) 693-701.
64. Ortonne JP; Mosher DB; Fitzpatrick TB: Vitiligo; Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. Plenum, New York, 1983.
65. Panconesi E; Cossidente A; Giorgini S; Martini M; Melli C; Sarti M: A psychosomatic approach to dermatologic cosmetology. *Int J Dermatol* **22** (1983) 449-54.
66. Parsad D; Saini R; Nagpal R: Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* **16** (1999) 317-20.
67. Parsad D; Saini R; Verma N: Combination of PUVA-sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* **197** (1998) 167-70.
68. Porter J; Beuf AH; Lerner A; Nordlund J: Response to cosmetic disfigurement: patients with vitiligo. *Cutis* **39** (1987) 493-4.
69. Porter JR; Beuf AH; Lerner A; Nordlund J: Psychosocial effect of vitiligo: a comparison of vitiligo patients with "normal" control subjects, with psoriasis patients, and with patients with other pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* **15** (1986) 220-4.
70. Porter JR; Beuf AH; Lerner AB; Nordlund JJ: Response of older people to impaired appearance: the effect of age on disturbance by vitiligo. *J Aging Stud* **2** (1988) 167-81.
71. Porter JR; Beuf AH; Lerner AB; Nordlund JJ: The effect of vitiligo on sexual relationships. *J Am Acad Dermatol* **22** (1990) 221-2.
72. Rütter A; Schwarz T: Ausgeprägte Hyperpigmentierung in psoriatischen Plaques als Folge einer Kombinationsbehandlung mit UVB-311nm und Calcipotriol. *Hautarzt* **51** (2000) 431-3.
73. Saarinen KA; Lestringant GG; Masouye I; Frossard PM: Actinic damage and squamous cell carcinoma in sun-exposed skin affected by vitiligo. *Br J Dermatol* **143** (2000) 219-21.

74. Sacerdote A: Treatment of Vitiligo with Calcipotriene. *J Invest Med* **44** (1996) 226 A.
75. Salzer BA; Schallreuter KU: Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology* **190** (1995) 109-15.
76. Schallreuter KU: Beta-adrenergic blocking drugs may exazerbate vitiligo. *Br J Dermatol* **132** (1995) 168-9.
77. Schallreuter KU: Successful treatment of oxidative stress in vitiligo. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* **12** (1999) 132-8.
78. Schallreuter KU: Pseudokatalase bei Vitiligo: Den oxidativen Streß reduzieren. (Interview). *Schweizerische Psoriasis und Vitiligo Gesellschaft - Journal (SPVG-Journal)* **5** (2001) 3-15.
79. Schallreuter KU; Lemke R; Brandt O; Schwartz R; Westhofen M; Montz R; Berger J: Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* **188** (1994) 269-75.
80. Schallreuter KU; Levenig C; Berger J: Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica* **183** (1991) 239-45.
81. Schallreuter KU; Moore J; Wood JM; Beazley WD; Gaze DC; Tobin DJ; Marshall HS; Panske A; Panzig E; Hibberts NA: In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Investig Dermatol Symp Proc* **4** (1999) 91-6.
82. Schallreuter KU; Pittelkow MR; Swanson NN: Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res* **288** (1996) 11-13.
83. Schallreuter KU; Wood JM; Lemke KR; Levenig C: Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* **190** (1995) 223-9.
84. Schallreuter KU; Wood JM; Pittelkow MR; Buttner G; Swanson N; Korner C; Ehrke C: Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res* **288** (1996) 14-8.
85. Schallreuter KU; Wood JM; Pittelkow MR; Gutlich M; Lemke KR; Rodl W; Swanson NN; Hitzemann K; Ziegler I: Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science* **263** (1994) 1444-6.

86. Schallreuter KU; Wood JM; Ziegler I; Lemke KR; Pittelkow MR; Lindsey NJ; Gutlich M: Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta* **1226** (1994) 181-92.
87. Schallreuter-Wood KU; Wood JM: Catecholamines in vitiligo. *Dermatology* **192** (1996) 191-2.
88. Slaper H; Schothorst AA; van der Leun JC: Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatol* **3** (1986) 271-83.
89. Stark JM: Immunological adjuvance of metabolic origin: oxidative stress, postulated impaired function of thiol proteases and immunogenicity. *Scand J Immunol* **48** (1998) 475-9.
90. Sterenborg HJ; van Weelden H; van der Leun JC: The dose-response relationship for tumourigenesis by UV radiation in the region 311-312 nm. *J Photochem Photobiol B* **2** (1988) 179-94.
91. Stern RS; Laird N: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer* **73** (1994) 2759-64.
92. Stern RS; Lange R: Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* **91** (1988) 120-4.
93. Stern RS; Lunder EJ: Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* **134** (1998) 1582-5.
94. Stern RS; Zierler S; Parrish JA: Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* **1** (1980) 732-5.
95. Studniberg HM; Weller P: PUVA, UVB, psoriasis, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* **29** (1993) 1013-22.
96. Terunuma A; Watabe A; Kato T; Tagami H: Coexistence of vitiligo and sarcoidosis in a patient with circulating autoantibodies. *Int J Dermatol* **39** (2000) 551-2.
97. Thissen M; Westerhof W: Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol* **36** (1997) 386-8.
98. Tobin DJ; Swanson NN; Pittelkow MR; Peters EM; Schallreuter KU: Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* **191** (2000) 407-16.
99. Tomita Y; Torinuki W; Tagami H: Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol* **90** (1988) 882-4.

100. Tosti A; Bardazzi F; Tosti G; Monti L: Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* **17** (1987) 230-3.
101. van Weelden H; De La Faille HB; Young E; van der Leun JC: A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* **119** (1988) 11-9.
102. Wagoner MD; Albert DM; Lerner AB; Kirkwood J; Forget BM; Nordlund JJ: New observations on vitiligo and ocular disease. *Am J Ophthalmol* **96** (1983) 16-26.
103. Westerhof W: Differentialdiagnose bei Vitiligo - ein Bildbericht. *Akt Dermatol* **19** (1993) 80-6.
104. Westerhof W; Nieuweboer-Krobotova L: Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* **133** (1997) 1525-8.
105. Westerhof W; Nieuweboer-Krobotova L; Mulder PG; Glazenburg EJ: Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* **135** (1999) 1061-6.
106. Westerhof W; Njoo MD; Schallreuter KU: Vitiligo. *Hautarzt* **48** (1997) 677-93; quiz 693.
107. Wolff K: Should PUVA be abandoned? *N Engl J Med* **336** (1997) 1090-1.
108. Wu CS; Yu HS; Chang HR; Yu CL; Wu BN: Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci* **23** (2000) 53-62.
109. Yalcin B; Sahin S; Bukulmez G; Karaduman A; Atakan N; Akan T; Kolemen F: Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* **44** (2001) 634-7.
110. Yashiro K; Nakagawa T; Takaiwa T; Inai M: Actinic keratoses arising only on sun-exposed vitiligo skin. *Clin Exp Dermatol* **24** (1999) 199-201.
111. Yu HS; Kao CH; Yu CL: Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* **100** (1993) 823-8.

## **7. Anlagen**

- Fotodokumentation bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die UVB-Therapie
- Fragebogen für Vitiligo-Patienten
- Kommentare von Teilnehmern der Befragung

## Verlaufsdokumentation der UVB (311nm)-Phototherapie

Patientin mit > 95% Repigmentierung im Gesicht



vor Therapiebeginn



nach 4 Monaten



nach 6 Monaten



nach 8 Monaten

Patientin mit > 90% Repigmentierung im Gesicht



vor Therapiebeginn



nach 4 Monaten



nach 6 Monaten



nach 8 Monaten

## Fragebogen für Vitiligo-Patienten

Befragung - heutiges Datum: \_\_. \_\_. \_\_\_\_

Dieser Fragebogen dient der Beschreibung Ihrer Lebensqualität unter der Hauterkrankung. Er bezieht sich auf verschiedene Lebensbereiche.  
Bitte beantworten Sie die Fragen sorgfältig, aber spontan.  
Alle Angaben werden streng vertraulich behandelt und anonym ausgewertet.

### Persönliche Angaben

Alter: .....

Geschlecht:  männlich  weiblich

Familienstand: .....

Zur Zeit ausgeübte Tätigkeit: .....

Erlerner Beruf: .....

Dauer der Erkrankung .....Jahre

### Fragen zur Lebensqualität

Wie schätzen Sie das Ausmaß Ihrer allgemeinen Beeinträchtigung durch die Weißfleckenkrankheit ein?

keine									sehr stark
<input type="radio"/>									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

	sehr	ziemlich	mäßig	etwas	gar nicht
Wie verständnisvoll gegenüber Ihrer Krankheit sind die Sie betreuenden Hautärzte?	<input type="radio"/>				
Wie verständnisvoll gegenüber Ihrer Erkrankung sind Ihre Familie und Freunde?	<input type="radio"/>				

	immer	häufig	manchmal	selten	nie
Meiden Andere aufgrund Ihrer Hauterscheinungen körperlichen Kontakt mit Ihnen?	<input type="radio"/>				
Bevorzugen Sie spezielle Kleidung, um die Hautstellen zu verdecken?	<input type="radio"/>				
Benutzen Sie Make-up zum überdecken der Hautveränderung?	<input type="radio"/>				

	sehr	ziemlich	mäßig	etwas	gar nicht
Fühlen Sie sich aufgrund Ihrer Hautkrankheit von Anderen mißachtet oder ausgegrenzt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlen Sie sich durch Ihre Erkrankung beruflich benachteiligt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fühlen Sie sich im täglichen Leben unsicher und gehemmt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schränken Sie Ihre Freizeitaktivitäten aufgrund der Hauterscheinung ein?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Empfinden Sie die Situationen, in denen die betroffene Haut nicht verdeckt werden kann, als unangenehm (z.B. am Strand, im Schwimmbad)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verhalten Sie sich gehemmt in Situationen, in denen Sie Fremde kennenlernen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> eher aufgrund Ihrer eigenen Unsicherheit		<input type="radio"/> eher aufgrund des Verhaltens Ihres Gegenübers			

## Psychisches Befinden

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrem psychischen Befinden.  
Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Zutreffende an!

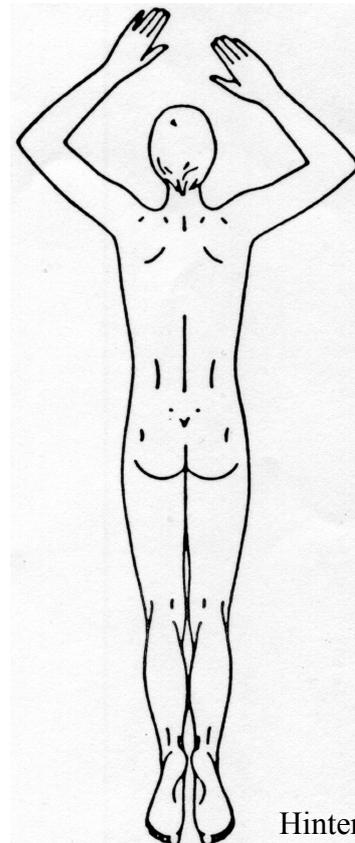
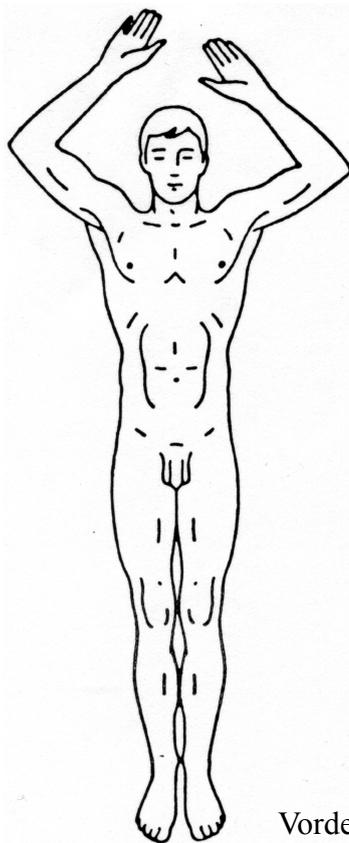
Wie oft verspürten Sie in der vergangenen Woche...

	nie	selten	manchmal	häufig	immer
das Gefühl, angespannt und reizbar zu sein	<input type="radio"/>				
Gedächtnisprobleme	<input type="radio"/>				
Gefühle von Ärger und Wut	<input type="radio"/>				
Niedergeschlagenheit	<input type="radio"/>				
Sorgen wegen der Erkrankung	<input type="radio"/>				
Sorgen wegen anderer Dinge	<input type="radio"/>				
Beeinträchtigung Ihres Familienlebens	<input type="radio"/>				
das Gefühl, unglücklich zu sein	<input type="radio"/>				
Erschöpfung	<input type="radio"/>				
Verzweiflung	<input type="radio"/>				
Aktivität und Elan	<input type="radio"/>				
Müdigkeit	<input type="radio"/>				
Kraftlosigkeit	<input type="radio"/>				
Ängstlichkeit	<input type="radio"/>				
Traurigkeit	<input type="radio"/>				
Freude	<input type="radio"/>				
Hilflosigkeit	<input type="radio"/>				
Zuversicht	<input type="radio"/>				
Mut	<input type="radio"/>				
Gelassenheit	<input type="radio"/>				

Wie haben Sie die bisherigen Behandlungen Ihrer Erkrankung erlebt?

	gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
Die Behandlungen stellten für mich eine Belastung dar.	<input type="radio"/>				
Die Pflege der Hautstellen (Sonnenscreme, Make up o.ä.) ist für mich mit einem großen Zeitaufwand verbunden.	<input type="radio"/>				
Die bisherigen Behandlungen waren wirksam.	<input type="radio"/>				
Für die Pflege der Haut benötige ich täglich insgesamt... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> .....Minuten.					

Tragen Sie bitte zum Abschluß noch die betroffenen Hautbezirke in folgende Skizze als schraffierte Fläche ein:



Es folgen beispielhaft drei Kommentare von Teilnehmern der Befragung, welche die Lebenssituation und den Leidensdruck durch die Vitiligo verdeutlichen sollen.

**1. Anmerkung einer 53-jährigen Büroangestellten; Vitiligo seit 18 Jahren:**

„Seit meinem 35. Lebensjahr habe ich diese ‚blöde‘ Weißfleckenkrankheit. Zuerst ganz harmlos; nur ein kleiner, winziger weißer Punkt am rechten Daumen. Dann von Jahr zu Jahr immer mehr. Sieht jetzt schon ziemlich schlimm aus. Vor allem jetzt wenn man wieder kurzen Arm trägt. Im Sommer ist es am schlimmsten. Ich leide als Frau ziemlich darunter, wenn ich ehrlich bin. Doch wenn ich zu einem Hautarzt gehe, lacht er mich fast direkt aus und schüttelt den Kopf. Es gibt schlimmere Sachen (Hautkrebs usw.), meint er. Dann krieche ich wieder beschämt in mein Schneckenhaus zurück.“

**2. Anmerkung einer 55-jährigen Verkäuferin (Uhren/Schmuck); Vitiligo seit 10 Jahren:**

„Besonders vor Kunden verhalte ich mich mehr und mehr unsicher. Meine angeborene Fröhlichkeit geht beim Blick in den Spiegel langsam verloren, ungeschminkt wage ich mich nicht raus zu gehen.“

**3. Anmerkung einer 65-jährigen Rentnerin; Vitiligo seit 46 Jahren (> 80% des Integumentes depigmentiert):**

„Zu der Frage: ‚Schränken Sie Ihre Freizeitaktivitäten aufgrund der Vitiligo ein?‘ würde meine ehrliche Antwort lauten: Ja sehr, weil ich nicht mehr in den Sonnenschein hinausgehen kann. Wenn ich der Sonne ausgesetzt bin, leide ich und bekomme sofort Sonnenbrand. Sonnenschein ist für meinen gesamten Körper Stress. Ich muß mein Gesicht bevor ich ausgehe mit einem starkem Sonnenschutzmittel eincremen und zusätzlich einen Sonnenschirm verwenden. Den Körper schütze ich im Sommer mit einem Mantel, egal wie heiß es ist.“

Hautärzte wissen davon nichts. Vor ca. 15 Jahren sagte einer zu mir: ‚Vitiligo? Das ist doch nur ein kosmetisches Problem.‘ Diese Ignoranz hat mich bei einem Dermatologen erschüttert; als Betroffene schien ich mehr darüber zu wissen als er. Muß ich mich in der Sonne bewegen, bin ich hinterher schlapp, müde, gereizt, ohne Elan, niedergeschlagen.“

## 8. Thesen

1. Vitiligo, eine häufige chronische hypomelanotische Dermatose, ist durch umschriebene depigmentierte Hautareale infolge einer funktionellen Störung bzw. des Untergangs von Melanozyten charakterisiert.
2. Nicht zuletzt aufgrund des unklaren Pathomechanismus ist die Vitiligo derzeit häufig nicht zufriedenstellend behandelbar.
3. Die Sichtbarkeit des Pigmentverlustes, vor allem an Gesicht und Händen, kann einen deutlichen negativen psychosozialen Einfluß bedingen.
4. Ziel der Untersuchungen war:  
*Teil A:* die Prüfung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Schmalband-UVB mit Calcipotriol (n=25).  
*Teil B:* die Objektivierung psychosozialer Aspekte der Vitiligo (n=315).
5. 25 Patienten (19 w, 6 m) wurden bis zu 8 Monate lang 2x wöchentlich mit UVB (311nm) behandelt. Zeitgleich erfolgte 2x täglich die Applikation von Calcipotriol-Creme auf eine Vitiligo-Läsion im Rumpfbereich.
6. Nach Therapieende wiesen 22,2% der Patienten mit Gesichtsbefall und 19,1% der Patienten mit Rumpf-Läsionen eine sehr gute Repigmentierung von über 75% auf. Nur 4% der Patienten mit akralem Befall erreichten ein derart gutes Resultat. Bei 16,7% der Patienten mit Gesichtsläsionen und bei 4,8% der Personen mit Rumpfbefall fand sich eine komplette Repigmentierung.
7. Die verschiedenen Körperregionen (Gesichts-, Rumpfbereich und Akren) zeigten ein unterschiedliches Ansprechen auf die UVB-Therapie, wobei der Gesichtsbereich stärker als der Rumpf und dieser wiederum stärker als die Akren repigmentierten. Die klinisch deutlichen Unterschiede in der Repigmentation erreichten aber aufgrund der kleinen Stichprobe nicht das Signifikanzniveau.

8. Ein positiver Effekt von Calcipotriol auf die Repigmentierung der ausgewählten Makulae ließ sich nicht nachweisen. Ein Summationseffekt aus der Kombination von UVB (311nm) mit Calcipotriol blieb somit aus.
9. Über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach Therapieabschluß blieb in mehr als 80% der Fälle die erzielte Repigmentierung stabil. Mit zunehmender konstitutioneller Repigmentierungskapazität (Hauttyp IV) war auch eine bessere Repigmentation unter der Therapie möglich.
10. Die Krankheitsdauer hatte keinen signifikanten Einfluß auf den Therapieerfolg. Gute Aussichten auf einen Behandlungserfolg mit UVB (311nm) scheinen auch bei langjähriger Vitiligo zu bestehen.
11. Zur Beurteilung der somatopsychischen Komponente der Erkrankung wurden 315 Vitiligo-Patienten (229 w, 86 m) mittels eines hierfür entwickelten Fragebogens zur Lebensqualität, zum Alltagsleben und zur psychischen Befindlichkeit befragt.
12. Die Vitiligo hat einen deutlich negativen Einfluß auf die Lebensqualität (LQ) Betroffener. Die Mehrheit der Befragten fühlte sich erheblich in ihrer LQ beeinträchtigt.
13. Frauen leiden stärker unter der Vitiligo als Männer. Sowohl die Beeinträchtigung der LQ als auch die Alltagsbelastung wurde größtenteils signifikant stärker empfunden. Die psychische Belastung war bei Frauen gleichfalls signifikant höher.
14. Männer sehen sich v.a. dann in der LQ und im Alltagsleben beeinträchtigt, wenn das Gesicht von Läsionen ebenfalls betroffen ist. Frauen fühlen sich unabhängig von der Gesichtsbeteiligung etwa gleich stark belastet.
15. Mit zunehmender Erkrankungsdauer kann auch das Ausmaß der empfundenen Belastung steigen. Patienten mit mittlerer und hoher ED gaben eine signifikant höhere Beeinträchtigung der LQ und des Alltagslebens an. Dies galt nicht für das psychische Befinden.

16. Das Alter scheint keinen wesentlichen Einfluß auf das Belastungserleben zu nehmen. Sowohl bei der Beurteilung der LQ als auch hinsichtlich des Alltags- und Soziallebens ließ sich kein nennenswerter signifikanter Zusammenhang erfassen. Bei einigen Fragen zum psychischen Befinden zeigte sich jedoch eine geringere psychische Belastung der Älteren (>50J.) gegenüber denen niedrigeren und mittleren Alters.
17. Gegenüber der gesunden Kontrollgruppe weisen Patienten mit Vitiligo eine signifikant höhere psychische Belastung auf. Im Vergleich mit anderen chronischen Dermatosen erwies sich diese Belastung sogar als hoch.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur verfaßt habe.

Frühere Promotionsversuche mit dieser Dissertation erfolgten nicht.

Ein früheres Promotionsthema über den Vergleich der Hämodialyse mit der Peritonealdialyse (betreut durch PD Dr. med. Deuber, Klinik für Innere Medizin der Universität Halle-Wittenberg) wurde von mir 3 Monate nach Abschluß des Promotionsvertrages in gegenseitigem Einvernehmen wieder zurückgegeben (1996/97).

Burkhard Pfeiffer

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. K.M. Taube für die Überlassung des Themas, die fachliche Beratung und die wohlwollende Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Für die vielen hilfreichen Kommentare und Hinweise bei der Entwicklung und Auswertung des Vitiligo-Fragebogens gebührt mein besonderer Dank Herrn Dr. W. Rosendahl (bis März 2003 tätig am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Halle-Wittenberg).

Für die Bereitstellung von Teilen des Freiburger Fragebogens zur Lebensqualität Hautkranker (FLQA) und dem dazugehörigen Datenmaterial danke ich herzlich Herrn PD Dr. med. M. Augustin und seinen Mitarbeitern der Forschungsgruppe für Psychosomatische Dermatologie an der Universitätshautklinik Freiburg im Breisgau.

Für die finanzielle Unterstützung bei der Versendung der Fragebögen danke ich der Firma LEO-GmbH (Neu Isenburg), ohne die eine so umfangreiche Befragung nicht möglich gewesen wäre.

Für die hervorragende Zusammenarbeit und Hilfestellung bei der Befragung der Vitiligo-Betroffenen sei den ehrenamtlichen Mitarbeiterinnen der Vitiligo-Selbsthilfegemeinschaft Frau I. Pieper-Pepperhoff und Frau A. Peruth gedankt.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Haufe und Herrn Piehler vom Universitätsrechenzentrum Halle für die ausgesprochen gute fachliche Beratung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Ebenfalls bedanke ich mich bei den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Geographie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Bereitstellung des Planimetrieegerätes, dass die erforderlichen Messungen wesentlich erleichterte.

Auch allen Mitarbeitern der Universitätshautklinik Halle, die zum Gelingen der Therapiestudie beigetragen haben, möchte ich abschließend danken.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name	Burkhard Pfeiffer
Geburtsdatum	geb. am 28. Dezember 1973 in
Geburtsort	Aschersleben
Familienstand	verheiratet

## Schulbildung

1980 -1990	Allgemeinbildende Oberschule, Aschersleben
1990 -1992	Gymnasium Stephaneum, Aschersleben

## Studium

10/1992 - 5/1999	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
------------------	---

## Praktisches Jahr

4/1998 - 8/1998	Dermatologie, Universitätsklinik Halle/S.
8/1998 - 11/1998	Chirurgie, BG-Kliniken Bergmannstrost Halle/S.
11/1998 - 3/1999	Innere Medizin, Kantonsspital Basel, Universitätsklinik

## Arzt im Praktikum

9/1999 - 10/1999	Abteilung für Kardiologie der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Klinikums Dresden-Friedrichstadt
10/1999 - 02/2001	Internistische Intensivstation, Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt

## Approbation

März 2001

## Assistenzarzt

seit November 2001 Fortführung der  
Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin im  
Klinikum Pirna