

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas A. Luger-

**Retrospektive nicht-experimentelle Untersuchung
zur Inzidenz von autoimmun-polyglandulären Syndromen bei Vitiligo**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Moll, Katharina
aus Rheine
2017

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Böhm
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Anke Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas A. Luger-
Referent: Prof. Dr. med. Markus Böhm
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Anke Hartmann

ZUSAMMENFASSUNG

Retrospektive nicht-experimentelle Untersuchung zur Inzidenz von den
autoimmun-polyglandulären Syndromen bei Vitiligo
von Katharina Moll

In dieser Arbeit soll die Inzidenz der autoimmun-polyglandulären Syndrome bei Vitiligo untersucht werden. Grundlage dieser Untersuchung sind Patientenakten der Hautklinik der Universität Münster im Zeitraum vom 01.01.2009 – 31.12.2012. Es konnten 254 Fälle eingeschlossen werden. Dem Patientenkollektiv liegt ein 2:1 Geschlechterverhältnis von weiblich zu männlich sowie eine große Altersspanne (3-83 Jahre) und eine große Spanne des Alters bei Krankheitsbeginn (1-76 Jahre) vor. 11% der Patienten zeigen eine genetische Prädisposition für die Vitiligo. Bei der Analyse stellt sich heraus, dass die häufigste Autoimmunkrankheitskombination Vitiligo und Hashimoto-Thyreoiditis mit 9,4% ist. Insgesamt sind deutlich mehr Frauen davon betroffen neben der Vitiligo an einer oder mehreren weiteren Autoimmunerkrankungen zu leiden (89,7%). Die höchste Inzidenz zeigt sich für das APS 3C.

Daraufhin wurden verschiedene Hypothesen und Theorien für den Zusammenhang zwischen der Vitiligo und den APS diskutiert und mit der aktuellen Literatur verglichen. In diesem Vergleich war es möglich einige Ergebnisse zu reproduzieren. Die diskutierten Themen beziehen sich u.a. auf die Zerstörung bzw. Fehlfunktion der Melanozyten durch Autoimmunprozesse des Körpers und die Beeinträchtigung anderer Organe durch diese, genetische Faktoren wie Mutationen oder endokrinologische Funktionen und ihren Einfluss.
Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2017

TIMO
UND MEINEN ELTERN

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Zielsetzung	1
1.2 Vitiligo	1
1.2.1 Anatomie der Haut und Haare.....	2
1.2.2 Epidemiologie der Vitiligo	8
1.2.3 Klassifikation der Vitiligo.....	8
1.2.4 Klinik der Vitiligo	10
1.2.5 Histopathologie der Vitiligo	13
1.2.6 Ätiopathogenese der Vitiligo.....	14
1.2.7 Neurogene Hypothese	14
1.2.8 Oxidativer Stress	15
1.2.9 Zytokine und Wachstumsfaktoren	17
1.2.10 Immundysregulation	18
1.2.11 Proopiomelanokortin und verwandte Hormone	19
1.2.12 Vitamin D.....	20
1.2.13 Genetik.....	21
1.2.14 Melanozytorrhagie	23
1.2.15 Konvergenztheorie	24
1.2.16 Therapie	25
1.3 Autoimmun-polyglanduläre Syndrome	32
1.3.1 Definition	32
1.3.2 APS 1	33
1.3.2.1 Ätiologie	33
1.3.2.2 Klinik	34
1.3.3 APS 2.....	34
1.3.3.1 Ätiologie	34
1.3.3.2 Klinik	35
1.3.4 APS 3.....	35
1.3.4.1 Ätiologie	37
1.3.4.2 Klinik	39

1.3.5	APS 4.....	39
1.3.6	Therapie der APS.....	39
1.4	Vitiligo - APS.....	39
2.	Patienten und Methode.....	41
2.1	Patienten.....	41
2.2	Methode	41
2.2.1	Demografische Aspekte	42
2.2.2	Klinische Parameter	42
2.2.3	Statistische Auswertung	43
2.2.4	Literaturrecherche	44
2.2.5	Zusammenfassung des Patientenkollektivs.....	44
3.	Ergebnisse.....	46
4.	Fallberichte.....	61
4.1	Fallbericht APS 3A.....	61
4.2	Fallbericht APS 3B/D.....	62
4.3	Fallberichte APS 3C	63
4.4	Fallbericht APS 3D	70
4.5	Fallbericht APS 4.....	71
5.	Diskussion.....	73
5.1	Vergleich der Epidemiologie	73
5.2	Vitiligo und weitere Autoimmunerkrankungen	75
5.3	APS 3C – Vitiligo und die Autoimmunthyreoiditis.....	77
5.4	Die DCP-induzierte Vitiligo	82
5.5	Fazit.....	84
6.	Literaturverzeichnis.....	85
7.	Verzeichnis der Abbildungen.....	96
8.	Danksagung	98
9.	Lebenslauf.....	99
10.	Anhang.....	I

II. Verzeichnis der Abkürzungen

7-BH4	7-Tetrahydrobiopterin
Abb.	Abbildung
AI	Autoimmunerkrankung
AIRE	<i>Autoimmun Regulator Gen</i>
AMA-M2	Antimitochondriale Antikörper M2
ANA	Antinukleäre Antikörper
APEDED	<i>Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy</i>
APS	Autoimmun-polyglanduläre Syndrome
bFGF	<i>Basic fibroblastic growth factor</i>
bFGFR	<i>Basic fibroblastic growth factor receptor</i>
bzw.	beziehungsweise
CD4	<i>Cluster of differation 4</i>
CD8	<i>Cluster of differation 8</i>
c-Kit	<i>Receptor tyrosine kinase SCF</i>
cm	Zentimeter
c-Met	<i>Receptor tyrosine kinase HGF</i>
CTLA4	zytotoxisches T-Lymphozyten assoziiertes Protein 4
d.h.	das heißt
DCP	Diphenylcyclopropenon
DLE	Diskoider Lupus erythematoses
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
et al.	et alii/et aliae
ET-1	Endothelin 1
ET _B R	Endothelin B-Rezeptor
etc.	et cetera
GM-CSF	<i>Granulocyte-monocyte-stimulating factor</i>
GM-CSFR	<i>Granulocyte-monocyte-stimulating factor receptor</i>
GPx	Glutathionperoxidase
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid

HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HPS70	Hitzeschockprotein 70
IgG	Immunglobulin G
IL-1 α	Interleukin 1 α
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
JAK	Janus Kinase
JIA	juvenile ideopathische Arthritis
KG	Körpergewicht
KGF	<i>Keratinocyte growth factor</i>
LSF	Lichtschutzfaktor
MART1	<i>Melanoma-associated antigen recognized by T-cells</i>
MC1R	Melanokortin-1-Rezeptor
MCHR1	Melanin-konzentrierender Hormon Rezeptor
mg/d	Milligramm pro Tag
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MIFT-M	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
mm	Millimeter
mod.	modifiziert
MSC	Melanozytenstammzellen
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NALP1	<i>NACHT leucine-rich-repeat protein 1</i>
NB	Schmalspektrumbestrahlung
nm	Nanometer
NSV	Nicht segmentale Vitiligo
PC	Prohormonkonvertase
Pmel17	Melanosomale Matrix Protein gp100
POF	Primäre Ovarialinsuffizienz
POMC	Proopiomelanokortin
PTPN22	<i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22</i>

PUVA	Psoralen-Ultraviolett A
ROS	Reaktive Sauerstoffradikale
s.	siehe
SCF	<i>Stem cell factor</i>
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SV	Segmentale Vitiligo
T4	Thyroxin
TKI	Tyrosinkinase
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TRH	<i>Thyreotropin releasing hormon</i>
TRP-2	<i>Tyrosinase-related Protein 2</i>
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
UCTD	<i>Undifferentiated Connective -Tissue Disease</i>
UKM	Universitätsklinikum Münster
UVB	Ultraviolett B
VDR	Vitamin D-Rezeptor
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es die Inzidenz von autoimmun-polyglandulären Syndromen (APS) bei Vitiligo zu untersuchen. Schon einige Studien beschäftigten sich mit diese Fragestellung, doch wurde diese Untersuchung noch nie zuvor im deutschsprachigen Raum bei einem größeren Kollektiv von Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse sollen die Einschätzung für ein mögliches Risiko der Koexistenz dieser Erkrankungen ermöglichen, wobei als Klassifikation der APS die Einteilung nach Neufeld und Blizzard dient. Diese Häufigkeitsstatistik kann dann mit anderen bekannten Studien und deren Ergebnissen diskutiert und verglichen werden. Auf Grund der Vielfalt der ätiologischen Modelle der Vitiligo, s. Abschnitt 1.2.6 bis 1.2.15, ist die Bandbreite der zu diskutierenden Themen groß und es sind mehrere Ansätze zur Erklärung der Koinzidenzen vorhanden.

Neben dieser Hauptzielsetzung werden auch epidemiologische Aspekte der Vitiligo erhoben. Durch die epidemiologischen Daten kann die Vitiligo in der Ausprägung und im zeitlichen Verlauf erklärt werden und bietet z.T. die Basis für Erklärungsansätze der Koexistenz von Vitiligo und den APS. Insbesondere auf die Geschlechterverteilung wird in der Diskussion eingegangen und aus verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet. Weiterhin dient die Epidemiologie als Bewertungskriterium hinsichtlich des Patientenkollektivs, um einen Vergleich zu anderen Studien zu ermöglichen und um Hypothesen der Diskussion zu verifizieren oder zu widerlegen. Im Folgenden werden zunächst die Vitiligo und die APS im Einzelnen erörtert.

1.2 Vitiligo

Bei Vitiligo handelt es sich um eine Störung der Melaninpigmentierung in der Epidermis, welche sich in punktförmigen bis großflächigen Depigmentierungen der Haut, der Schleimhäute und teils auch der Haare äußert. Daher rührt das Synonym der ‚Weißfleckenkrankheit‘, unter dem die Erkrankung auch im Volksmund bekannt ist. Die aktuelle Prävalenz liegt bei weniger als 0,5%,

unabhängig vom ethnischen Hintergrund, Geschlecht und den regionalen Bedingungen (120). Der Krankheitsbeginn ist keinem bestimmten Lebensalter zu zuordnen, doch häufiger befinden sich die Betroffenen im Alter von 10-30 Jahren bei Krankheitsbeginn. Auch bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich keine Tendenz zum einen oder zum anderen (108).

1.2.1 Anatomie der Haut und Haare

Die Haut ist das größte Organ unseres Körpers. Ihre Fläche beträgt bis zu 2 m² und außerdem fallen ihr zahlreiche Aufgaben zu. Diese sind unter anderem der Schutz vor thermischen, mechanischen, mikrobiellen und chemisch-toxischen Schäden und auch vor Krankheitserregern aus der äußeren Umwelt, Schutz vor Wasserverlust, Sinneswahrnehmung, die immunologische Überwachung sowie die Synthese-Funktion von z.B. Vitamin D, Alpha Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), Adipokininen etc. Sie besteht aus Epidermis, Dermis, Subkutis und den Hautanhangsgebilden wie z.B. Drüsen und Haare (31). Der für die Vitiligo entscheidende Hautbestandteil ist die Epidermis und die Haarfollikel, auf die im Folgenden besonders genau eingegangen wird.

Epidermis

Die Epidermis (Oberhaut) ist der äußerste Teil der Haut und stellt damit den direkten Kontakt zur Umwelt dar. Histomorphologisch besteht sie aus mehrschichtig verhorntem Plattenepithel, welches von Keratinozyten aufgebaut wird und teilt sich in weitere Schichten. Zu diesen zählen das Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum lucidum und das Stratum corneum. Diese sind von unten nach oben aufgezählt (31). Eine besondere Eigenschaft der Epidermis liegt in der Funktion der Keratinozyten. Die Keratinozyten gehen aus den epidermalen Stammzellen hervor und haben die Fähigkeit sich alle vier Wochen zu erneuern. Dabei durchlaufen die Zellen unterschiedliche Stadien. Sie beginnen postmitotisch im Stratum basale und differenzieren sich weiter in Richtung der Oberfläche bis hin zum Stratum corneum und zu den entsprechenden Korneozyten. Dieser Prozess dauert circa zwei Wochen. Die Korneozyten, kernlose verhornte Keratinozyten, liegen dann

für weitere zwei Wochen an der Oberfläche der Haut und werden am Ende der Erneuerung der Epidermis abgestoßen (131). Im Stratum basale, spinosum und granulosum liegen die Keratinozyten als lebende Zellen vor und werden von Desmosomen zusammen gehalten. Auf Grund der Zellteilung, die im Stratum basale und spinosum stattfindet, werden diese beiden Schichten zusammen als Stratum germinativum bezeichnet. Alle Stadien, die Neubildung, die Differenzierung und die Abschilferung, befinden sich physiologisch im Gleichgewicht zueinander. Des Weiteren beinhaltet die Epidermis Melanozyten, Langerhans-Zellen und Merkel-Zellen. Langerhans-Zellen sind noch unausgereifte Antigen präsentierende interdigitierende dendritische Zellen und Merkel-Zellen sind Mechano-(Druck-) Sensoren (31).

Im Körper gibt es verschiedene Typen von Melanozyten, eingeteilt in die kutanen und die extrakutanen. Für die Vitiligo sind die kutanen Melanozyten von zentraler Bedeutung. Zu den kutanen Melanozyten zählen die epidermalen Melanozyten und die der Haarwurzel. Die kutanen Melanozyten haben die Eigenschaft Pigment, Melanin, zu synthetisieren, welches an die Keratinozyten abgegeben wird. Das Melanin liegt in zwei Formen vor, Eumelanin (schwarz/braun) und Phäomelanin (gelb/rötlich). Diese sind bestimmend für die Haut- und Haarfarbe (45). Zu den extrakutanen Melanozyten gehören u.a. die uvealen Melanozyten, die des ZNS und des Innenohres. Diese extrakutanen Melanozyten sind kontinent, d.h. sie geben kein Melanin weiter (41). Die uvealen Melanozyten findet man im Irisstroma, in den Ziliarkörpern und in der Aderhaut des Auges (31). Die Melanozyten des Gehirns findet man in der Substantia nigra und auch im Locus coeruleus, mit neuroendokrinologischer Funktion (100). Im Ohr fungieren die Melanozyten als Teil des Vestibularorgans in der Stria vascularis (117). Embryologisch stammen die Melanozyten aus der Neuralleiste und haben sich aus Melanoblasten, der Vorstufe, entwickelt (45).

Die Melanozyten sind in der Basalmembran und den Haarfollikeln lokalisiert und bilden 10-20 schlanke Dendriten, die in den intraepidermalen Raum reichen. Dort treten die Dendriten mit den Keratinozyten in Kontakt und bilden die epidermale Melanin-Einheit (103). Spezifische Cadherine verbinden die beiden Zellen miteinander. In den Melanozyten findet die Melaninsynthese statt. Die

Melaninsyntheserate der Melanozyten ist, neben der Anzahl und Verteilung der Melanozyten, entscheidend für die Verfärbung der Haut und Haare. Bei Ethnien mit dem Hauttyp I und II kann kaum Melanin in den Melanozyten nachgewiesen werden, d.h. die Syntheserate ist niedrig. Im Gegensatz dazu verteilen sich die Melanosomen bei Menschen mit dem Hauttyp IV und V anders und die Größe der Melanosomen nimmt deutlich zu. Im Verlauf der Zellschichten von innen nach außen nimmt der Gehalt an Melanin stetig ab (31). Zur Synthese des Melanins besitzen die Melanozyten bestimmte Organellen, die Melanosomen, welche im Bereich des Golgi-Apparates lokalisiert sind. Der zentrale Baustein der Synthese ist die Aminosäure Tyrosin sowie das Enzym Tyrosinase, welche im Golgi-Apparat der Melanozyten in die Melanosomen abgepackt werden. Dort findet die komplexe Oxidation und Polymerisation des Tyrosins zu Eumelanin beziehungsweise zu Phäomelanin statt, wie in Abb. 1 vereinfacht dargestellt ist (132). Anschließend wandern die Melanosomen, mit dem zuvor synthetisierten Melanin beladen, entlang der Dendriten der kutanen Melanozyten in Richtung Peripherie. Im Rahmen dieser Wanderung findet eine Reifung der Melanosomen statt. An den Enden der Dendriten findet dann der Pigmenttransfer mit den Keratinozyten statt (41). In den Keratinozyten ist das Melanin dann in Form von Melaningranula enthalten, Abb. 2.

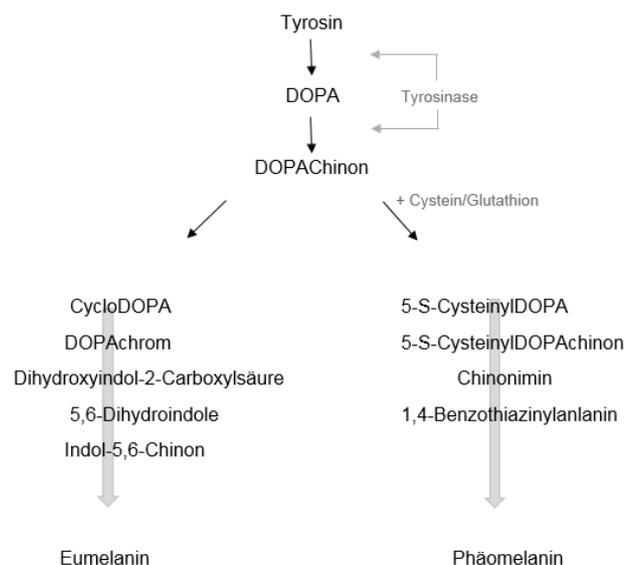


Abb. 1: Syntheseweg der Melanine, vereinfacht und mod. nach (103)

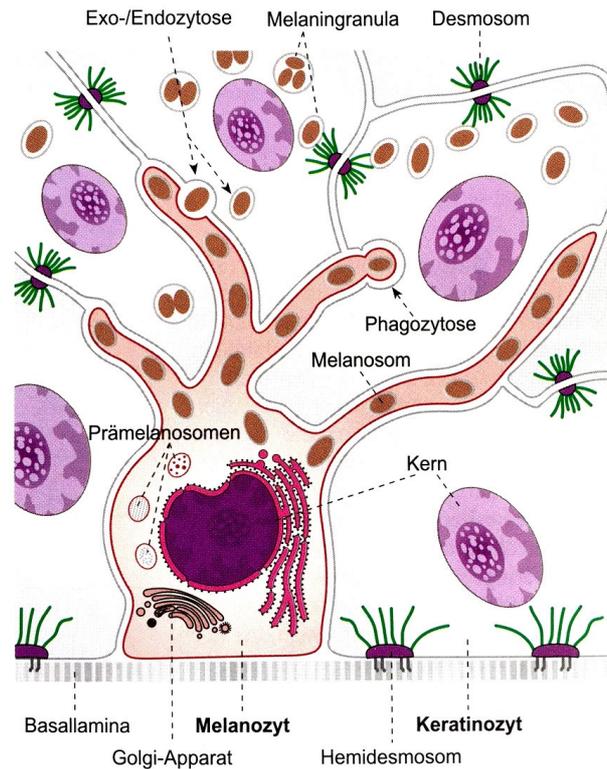


Abb. 2: Melaninsynthese und Transport (32)

Reguliert wird die Melaninsynthese von der UVB-Strahlung und spezifischen melanozytäre Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die von den Keratinozyten produziert und freigesetzt werden. Die Zytokine kontrollieren auch die Expression der entsprechenden Rezeptoren auf dem Melanozyten. Zu diesen gehören u.a. α -MSH, Endothelin 1 (ET-1), *Basic fibroblastic growth factor* (bFGF), *Hepatocyte growth factor* (HGF), *Stem cell factor* (SCF), *Keratinocyte growth factor* (KGF) (58).

Das Melanin fungiert als Absorber der UVB-Strahlung und auch als Fänger freier Radikale (41).

Dermis

Die Dermis, oder auch Lederhaut oder Korium, schließt sich nach unten an die Epidermis an. Sie ist das spezielle Bindegewebe der Haut und stellt so einen großen Beitrag zur Festigkeit und Elastizität dar. Ihr fallen Funktionen wie der Schutz vor Verletzungen und die Speicherung von Wasser zu. Zu den

Bestandteilen der Dermis zählen Kollagen, elastische Fasern, Mikrofibrillen, Hyaluronsäure, Dermatansulfat, Fibronectin, Nerven und Gefäße. Zelltypen, wie Fibrozyten, Makrophagen, T- und B-Lymphozyten und Mastzellen, finden sich in dieser Hautschicht (31).

Die Dermis teilt sich in Stratum papillare und Stratum reticulare. Eine wichtige Aufgabe des Stratum papillare ist die Versorgung der Epidermis, was über die zahlreichen Blutkapillaren und die direkte Nähe realisiert wird. Den Zusammenhalt zwischen der Epidermis und der Dermis machen die dermoepidermalen Junctionen möglich (131). Des Weiteren finden sich in vielen Bindegewebspapillen Meissner-Tastkörperchen. Das Stratum reticulare besteht aus unregelmäßigem Bindegewebe und enthält elastische Fasern (31).

Subkutis

Die Subkutis ist die tiefste der drei Hautschichten und liegt zwischen der Kutis, Epidermis und Dermis, und den Faszien der Muskeln, Sehnen und Bändern. Der Hautbestandteil ist Fettgewebe, welches in mehreren Schichten angeordnet ist. Das Fettgewebe besteht aus weißen und braunen Fettzellen. Nerven, Blut- und Lymphgefäße befinden sich in den Bindegewebssepten, die die Schichtunterteilung der Subkutis vornehmen. Die Gefäße und Nerven dienen auch der Dermis und der darüber liegenden Epidermis (11). Die Vater-Pacini-Lamellenkörperchen, welche ein weiterer Bestandteil der Subkutis sind, dienen der Sinneswahrnehmung (31). Die Dicke dieser Fettschicht variiert von Mensch zu Mensch und ist auch abhängig von den Körperregionen und in diesem Zusammenhang auch von dem Geschlecht. Eine weitere Rolle spielen metabolische, hormonelle und genetische Faktoren (54). Die Funktion und Bezeichnung des Fettgewebes ist unterschiedlich und abhängig von der Körperregion. So wird das Fett an den Fußsohlen als Baufett und das Fett an der Bauchhaut als Depotfett bezeichnet (31). Insgesamt hat das Fettgewebe der Subkutis in allen Körperregionen die Funktion eines Wärmeisolators, eines Druckpolsters und eines Energiereservoir. Eine weitere Funktion des Fettgewebes ist die Regulation des Lipid- und Glukosemetabolismus (12). Neben den zuvor genannten Funktionen gibt es auch noch einen endokrinologischen

Aspekt. Das weiße Fettgewebe verfügt über eine Synthesefunktion von sogenannten Adipozytokinen. Ein Beispiel für diese Adipozytokine ist das Leptin. Leptin ist ein Peptid, das sowohl mit der Peripherie als auch mit dem Hypothalamus in Interaktion tritt, und u.a. eine regulierende Funktion auf den Appetit, auf die Insulinsekretion, auf die Aktivität der Steroidproduktion, die reproduktive Physiologie und die immunologische Entwicklung hat. Weitere Adipozytokine sind Adiponectin und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (11).

Haare

Haare sind epidermale Strukturen, die schräg in der Haut verankert sind. Man unterscheidet Vellushaar von Terminalhaar. Die Vellusbehaarung ist fein, kurz ohne Mark und unpigmentiert und befindet sich u.a. im Bereich des Rumpfes und der Extremitäten. Im Gegensatz dazu ist das Terminalhaar fest, lang, mit Mark und oft pigmentiert. Man findet es im Bereich des Kopfes, der Achselhöhle, im Genitalbereich, der Bartbehaarung sowie der Augen, die Wimpern (31).

Beim Aufbau der Haare werden zwei Teile unterschieden: der Haarschaft und der Haarfollikel. Der Haarschaft, das Produkt des Haarfollikels, liegt im Haarkanal und besteht aus Mark, Rinde und Kutikula. Das Mark des Haarschaftes findet sich nur bei den Terminalhaaren und dies oft nur in rudimentärer Form. Die Rinde, die die Hauptmasse bildet, besteht aus spindelförmigen, längsangeordneten, pigmentierten Keratinozyten. Die Kutikula ummantelt diese mit überlappend angeordneten verhornten Zellen (130).

Der Aufbau des Haarfollikels von unten nach oben entspricht Folgendem: dermale Haarpapille, Haarbulbus mit der Matrix, die innere und die äußere Wurzelscheide, welche die Haarwurzel umgeben, die Wulst mit dem Ansatz des Musculus arrector pili, Infundibulum mit dem Eintrittspunkt der Talgdrüsen und der Öffnung zur Hautoberfläche. Die Haarfollikel sind von einem Netzwerk aus Gefäßen und Nervenzellen umgeben, mit dem Anastomosen bestehen (130).

Die dermale Haarpapille reguliert das Haarwachstum. Im oberen Anteil der Papille sind Fibroblasten lokalisiert, die über Dendriten mit den Zellen des Haarbulbus und der Haarmatrix in Kontakt stehen. In der unteren Region des

Haarbulbus haben die Melanozytenstammzellen (MSC) ihren Lokus. MSC sind befähigt Melanoblasten zur Differenzierung zu aktivieren, d.h. zu neuen MSC oder zu Melanozyten. Zu Beginn eines Haarzyklus aktivieren die MSCs die Differenzierung von Melanoblasten zu Haarmelanozyten, die Melanin synthetisieren. Dieses Melanin wird, ähnlich der epidermalen Abläufe, in Melanosomen gepackt an die Keratinozyten, die sich in der Haarmatrix befinden, transferiert (46).

1.2.2 Epidemiologie der Vitiligo

Wie zuvor schon erwähnt sind weniger als 0,5% der Bevölkerung an Vitiligo erkrankt, wobei manch ethnische Gruppen stärker betroffen zu sein scheinen als andere (120). Am stärksten scheint die indische Bevölkerung, gefolgt von der mexikanischen und japanischen, betroffen. Es ist allerdings denkbar, dass dies mit dem größeren Farbkontrast zwischen der gesunden Haut und den Vitiligoherden begründet ist. Betroffene mögen in diesem Fall früher einen Arzt konsultieren (108). In einer Studie von Alkhateeb *et al.* aus dem Jahr 2003, wurde u.a. die Epidemiologie der Vitiligo an 2624 Patienten aus Nordamerika und Großbritannien untersucht. 70,4 % dieser befragten Patienten waren weiblich und nur 29,6% männlich, was ungefähr ein 2:1 Verhältnis in der Geschlechterverteilung darstellt. Die Altersspanne der Patienten erstreckte sich von 1 bis zu 95 Jahren ($40,72 \pm 17,31$ Jahren) und bezüglich des Alters bei Krankheitsbeginn ergab sich eine Spanne von 0 bis 80 Jahren ($23,9 \pm 16,0$ Jahren) (2). Bei fast der Hälfte aller Betroffenen tritt die Vitiligo um das 20. Lebensjahr auf, 70-80 % erkranken noch vor dem 30. Geburtstag (108). Eigentlich herrscht ein Gleichgewicht zwischen der Anzahl der männlichen und der weiblichen Betroffenen. Doch es ist zu vermuten, dass der Leidensdruck und die soziale Beeinträchtigung für das weibliche Geschlecht eine stärkere Rolle spielt und deshalb häufiger nach ärztlicher Betreuung gesucht wird (108).

1.2.3 Klassifikation der Vitiligo

Eine aktuelle Übersichtsarbeit unterteilt die Vitiligo in drei Unterformen und eine noch nicht klassifizierte Form. Diese Unterformen lassen sich des Weiteren in

verschiedene Subtypen gliedern, welche sich teils überschneiden können. All dies ist abhängig von der Manifestation der Vitiligoherde auf der Körperoberfläche (122).

Nichtsegmentale Vitiligo (NSV), ‚Symmetrische Vitiligo‘:

- Fokaler Subtyp beschreibt einen Vitiligoherd, welcher von einem Punkt ausgehend ist und der ein möglicher Beginn der NSV darstellt.
- Mukosale Subtyp ist beschränkt auf den Bereich der Schleimhäute. Somit findet man die Vitiligoherde bei diesem Subtyp gehäuft im Bereich der Mundschleimhaut und der Genitalschleimhaut (Eichel, Schamlippen).
- Akrofazialer Subtyp bezieht sich wie das Wort schon sagt, auf die Akren, distalen Extremitäten, und Bereiche des Gesichts. Typischer Weise zeigen sich Vitiligoherde beidseits der Mundwinkel als auch an Hand- und Fußflächen. Doch gibt es auch Patienten, die nur vom akralen oder fazialen Typ betroffen sind.
- Generalisierter Subtyp wird durch viele hypomelanotische Flecken am gesamten Körper gekennzeichnet.
- Universeller Subtyp ist eine komplette Depigmentierung des Körpers.

Segmentale Vitiligo (SV), ‚Asymmetrische Vitiligo‘:

- fokal
- mukosal
- unisegmental, bi- oder plurisegmental

Gemischte Vitiligo, NSV und SV:

- Segmentale und nichtsegmentale Herde bestehen nebeneinander; allerdings ist die Einteilung abhängig von dem Grad der SV.

Unklassifiziert:

- Fokal bei Beginn, multifokal
- Asymmetrisch nicht-segmental, mukosal (einseitig)

Ein Unterscheidungsmerkmal in der Klassifizierung ist die Art der Ausbreitung beziehungsweise des zeitlichen Verlaufes der Vitiligo. Die NSV hat oft einen progressiven Verlauf und die segmentale ist eher vom konstanten Typ. Eine weitere Differenzierung stellt der Seitenvergleich der Läsionen dar. Ein Zeichen für den nicht-segmentalen Typ ist eine symmetrische Verteilung der Vitiligoherde. Für den segmentalen Typ ist eine einseitige, asymmetrische Ausbreitung die Regel (120,122). Epidemiologisch herrscht ein ungefähres 10:1 Verhältnis zwischen der NSV und der SV. Der Prozentsatz der SV variiert von 5 und 15%. Patienten, die an SV leiden, sind bei Krankheitsbeginn oft deutlich jünger als Patienten, die an NSV erkrankt sind (51). Laut einer Studie von Hann und Lee *et al.* ist das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn 15,6 Jahre und 41,8 % der Betroffenen waren jünger als 10 Jahre beim Krankheitsbeginn (52).

1.2.4 Klinik der Vitiligo

Das klinische Bild der Vitiligo zeigt sich durch die markanten scharf begrenzten Depigmentierungen. Diese weißen Flecken haben bei der NSV meistens ihren Beginn im Bereich von Körperöffnungen (periorifizial), nuchal, im Bereich der Achseln, der distalen vorderen Anteile der Unterarme, im Bereich der Handrücken, der Leistenregion, Kniekehle und im Bereich der Fußrücken. Häufig sind Regionen betroffen, die mechanisch irritiert werden. Des Weiteren können Schleimhäute und auch Haarschäfte depigmentiert sein.

Nun stellt sich die Frage, ob es hautbezogene Risikofaktoren gibt, beispielsweise die Hauttypen. In wie weit stellen die Hauttypen ein Risiko dar an Vitiligo zu erkranken? Es gibt sechs verschiedene Hauttypen, welche der Tabelle 1 entnommen werden können. Bei Personen mit Hauttyp IV bis VI und im Speziellen nach Sonnenbädern oder Sonnenaussetzung zeigen sich die typischen weißen Flecken (79). Auch bei Menschen mit Hauttyp II und III, also hellhäutigeren, können Depigmentierungen auftreten, doch meist ist es nötig sie mit Hilfe von Wood-Licht sichtbar zu machen. Bei Wood-Licht handelt es sich um eine langwellige UV-Strahlung. Die physikalische Wirkung dieser Methode wird durch den sogenannten ‚Wood-Filter‘ realisiert. Diese besteht aus einem Hochdruck-Quecksilberbogen der mit einem Filter aus Bariumsilikat mit 9%igem

Nickeloxid ausgestattet ist (8). Mit einer Wellenlänge von 320 bis 400 nm wird es in abgedunkelten Räumlichkeiten angewendet um entsprechende Floreszenzen darzustellen. Bei der Vitiligodiagnostik wird der Kontrast der Ränder der Vitiligoherde größer und die Läsion fluoresziert bläulich-weiß auf Grund der erhöhten Konzentration von Tetrahydrobiopterin (106), da epidermales und dermales Melanin in der Wellenlänge von 340 bis 400 nm absorbieren (8).

Haut- typ	Hautfarbe	Entwicklung von Sonnenbrand/ Sonnenbräune
I	sehr helle Haut, Sommersprossen, rote Haare, helle Augen (keltischer Typ)	verbrennt praktisch immer/bräunt praktisch nie
II	helle Haut, blonde Haare, helle Augen (skandinavischer Typ, Kaukasier)	verbrennt leicht/bräunt minimal
III	hellbraune Haut, hellbraune bis dunkelbraune Haare, helle oder braune Augen (Mischtyp)	verbrennt gelegentlich/bräunt gut
IV	mittelbraune Haut, dunkle Haare, dunkle Augen (mediterrane Typ)	verbrennt selten, bräunt sehr gut
V	dunkelbraune Haut (asiatischer Typ, Orientalen, Lateinamerikaner)	verbrennt sehr selten, bräunt sehr gut
VI	schwarze Haut (Afrikaner, Afro-amerikaner)	verbrennt extrem selten bis gar nicht/sehr dunkle Pigmentierung

Tabelle 1: Hauttypen I-IV, mod. nach Fitzpatrick *et al.* (38)

Nicht alle Vitiligoherde sind vollständig und regelmäßig depigmentiert. Wenn noch anteilhalber Pigmente vorhanden sind und dies besonders im Übergang zur normal pigmentierten Haut, bezeichnet man dieses Phänomen als *trichrome* Vitiligo (108). Passend wäre auch der Begriff *multichrome* Vitiligo, da sich immer mehrere Farbabstufungen zwischen normal pigmentierter und pigmentierter Haut zeigen. Meistens ist dies bei Hauttyp IV-VI zu verzeichnen

(22). Außerdem wird noch über die Form der quadrichromen Vitiligo, der pentachromen und der blauen Vitiligo berichtet (108). In manchen Fällen kommt es zu einer rötlichen Verfärbung der Randbereiche, die im Zusammenhang mit einem entzündlichen Geschehen stehen. Bei einem Auftreten dieser Veränderungen spricht man von einer inflammatorischen Vitiligo. Wenn nicht nur die Ränder der Vitiligoherde rötlich verfärbt sind, sondern eine generelle Rotfärbung dieser Region auftritt, kann man davon ausgehen, dass es sich um ein Erythema solare handelt. Das Melanin kann in diesen Bereichen nicht seinem schützenden Zweck dienen. Im Allgemeinen weisen Vitiligoherde neben gelegentlich auftretendem Juckreiz keine Symptome auf (22,108).

Wie ist der klinische Verlauf der Erkrankung? Hierbei muss man zwischen den SV und der NSV unterscheiden. Bei der nicht-segmentalen handelt es sich oft um eine progressive Form, dessen Fortschreiten sich über Jahre erstreckt. Im Gegensatz dazu ist die SV oft eine konstante Form der Erkrankung. Auch sind Mischformen bekannt, bei denen u.a. die SV in die nicht-segmentale übergeht oder diese nebeneinander bestehen (120). Die Formen der Vitiligo werden im Folgenden einander gegenüber gestellt.

Auch die Repigmentierung kann ein Teil des klinischen Prozesses der Vitiligo sein. Zu diesem Thema ist bekannt, dass es vereinzelt zu einer spontanen punktförmigen Repigmentierung innerhalb eines Vitiligoherdes kommen kann. Eine vollständige spontane Genesung in dieser Art und Weise ist jedoch unüblich und äußerst selten (22).

Neben der hier beschriebenen äußeren Ausprägung der Vitiligo sollte noch erwähnt sein, dass viele Patienten unter der Stigmatisierung leiden. Sie fühlen sich in ihrem zwischenmenschlichen, sozialen und beruflichen Leben eingeschränkt und besitzen teilweise nicht mehr die Fähigkeit es fortzuführen. Lebenspartnerschaften, Arbeitsverhältnisse und Freundschaften können unter diesen Umständen zu Grunde gehen und es kann zu neuen, zusätzlichen Problemen kommen. Diese daraus z.T. resultierenden Stressoren können zu einem Fortschreiten der Vitiligo beitragen (92).

1.2.5 Histopathologie der Vitiligo

Je nach Phase der Erkrankung liegen unterschiedliche Befunde bei der histologischen Untersuchung der Biopsie vor. Zu Beginn der Vitiligo liegt oft eine entzündliche Phase vor. Histologisch äußert sich diese als oberflächliches T-lymphozytäres Infiltrat, welches zwischen der Epidermis und der oberen Dermis auftritt. Dieses Infiltrat weist nur einen leicht reduzierten Melanin Gehalt auf und Melanozyten sind immer noch präsent. Erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, wenn sich das entzündliche Infiltrat vermindert, geht die epidermale Melaninpigmentierung verloren. Immunhistologisch sind in diesem Stadium keine Melanozyten mehr nachweisbar und auch Langerhans-Zellen konnten in einigen Fällen nicht mehr gefunden werden. Allerdings ist die Rolle der Langerhans-Zellen in der Pathologie der Vitiligo noch umstritten (9). In Bezug auf die histologischen Testverfahren bedeuten diese, dass es beim Verlust der epidermalen Melaninpigmentierung zu einer negativen Fontana-Masson-Färbung, einem Silberstreifen, kommt. Auch können *Melanoma associates antigen recognized by T-cells* (MART1) und Tyrosinase-Inhibitor (TKI) zur Identifizierung der Melanozyten nicht nachgewiesen werden (64). Das Spätstadium kennzeichnet sich dadurch aus, dass kein entzündliches Infiltrat mehr vorhanden ist und sich ein ausgeprägter Verlust des Melanins in der Epidermis zeigt (22). Weitere Anzeichen der Melanozytendegeneration konnten bei der histologischen Untersuchung der, die Läsion umgebenden, normal pigmentierten Haut gefunden werden. Die periläsionale Degeneration beinhaltet in den Melanozyten die Vakuolisierung, ein dilatiertes raues endoplasmatisches Retikulum und einen prominenten Golgi-Apparat. Neben diesen Veränderungen sind auch die Mitochondrien beschädigt. Weder in den Melanozyten noch in den Keratinozyten findet man noch intakte Melanosomen. In den Keratinozyten findet man außerdem untypische Nuklei, dilatierter Golgi-Apparate eine intrazytoplasmatische Vakuolisierung (64). Neue Befunde deuten daraufhin, dass auch dermale Fibroblasten von der Vitiligo betroffen sind. Ob dies pathologisch von Bedeutung ist, ist noch unbekannt (27).

1.2.6 Ätiopathogenese der Vitiligo

Die Ätiopathogenese ist komplex und wird immer noch unterschiedlich verstanden. Die bisherigen Hypothesen stützen sich auf genetische, biochemische, molekularbiologische und klinische Beobachtungen. Vitiligo ist eine Erkrankung, die viele Faktoren einschließt, beeinflusst von polygenetischen Prädispositionen und Umwelteinflüssen. Fest steht, dass die Erkrankung zum Funktionsverlust und schließlich zum Untergang der Melanozyten führt. Auf einige dieser Hypothesen wird im Folgenden eingegangen.

1.2.7 Neurogene Hypothese

Dieser Ansatzpunkt ist einer der Frühesten zur Erklärung der Entstehung der Vitiligo. Die neurogene Hypothese findet ihre Anwendung auf die SV. Eine Ausbreitung der hypopigmentierten Areale, entsprechend der Dermatome, findet sich häufig im Innervationsgebiet des Nervus Trigemini, was die Frage des Zusammenhanges zwischen der Nervenendigung und den Melanozyten aufbrachte (66). Ein ähnliches Phänomen, mit der typischen segmentalen Ausbreitung, ist vom Herpes Zoster trigeminalis bekannt (82).

Es besteht der Verdacht, dass eine lokale neurologische Verletzung mit der Depigmentierung in Verbindung gebracht werden kann. Ein klinisches Beispiel ist der Krankheitsverlauf eines Kindes, bei dem sich ein Zusammenhang zwischen einer unilateralen Vitiligo, im Innervationsgebiet des Nervus Trigemini und der oberen zervikalen Nerven, nach einer viralen Enzephalitis zeigt (83). Die anatomische Nähe zwischen den Melanozyten und den intraepidermalen Nervenendigungen scheint ein weiterer möglicher Faktor zu sein (Abb. 3).

In einer systematischen Übersichtsarbeit untersuchten Gauthier *et al.* eine Vielzahl von Studien zur neurogenen Hypothese. Dabei fanden sie widersprüchliche Argumentationen. Ein Argument begründet die Entstehung der Vitiligo mit einer erhöhten adrenergen Nervenendigungsaktivität. Andere Autoren berichten von dominanten cholinergen Einflüssen in den Vitiligomakulae oder von der Fehlfunktion der sympathischen Nerven,

begründet mit der vermehrten Antwort der kutanen α - und β -Adrenorezeptoren, in diesen Arealen (44).

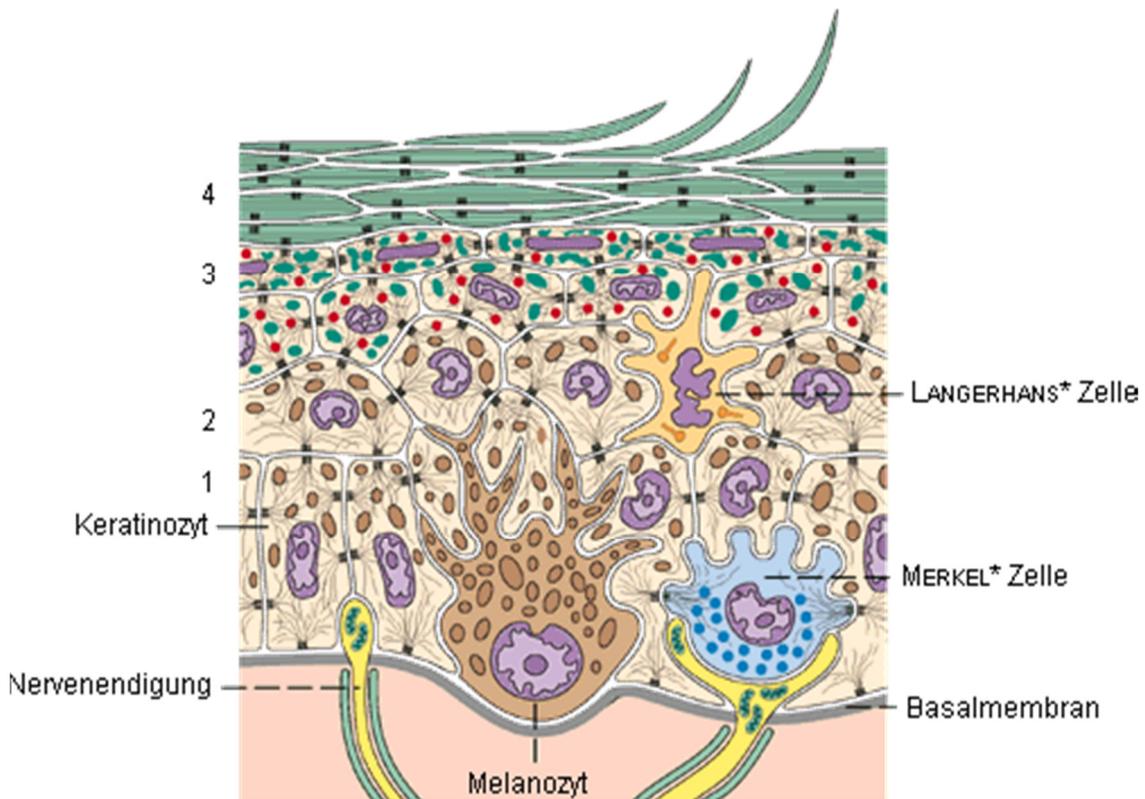


Abb. 3: Zelltypen der Epidermis. Legende: 1 Stratum basale; 2 Stratum spinosum; 3 Stratum granulosum; 4 Stratum corneum; (32)

1.2.8 Oxidativer Stress

Als oxidativer Stress wird ein Phänomen bezeichnet, welches mit einer pathologischen Vermehrung der reaktiven Sauerstoffradikale (ROS) im Gewebe einhergeht. In der Phase des oxidativen Stresses geht die physiologische Balance, *steady-state*, zwischen Generation und Elimination von ROS verloren. Kurzfristiger Verlust des Gleichgewichtes wird als akuter oxidativer Stress bezeichnet, entsprechend der langfristige Verlust als chronischer oxidativer Stress. In beiden Fällen kommt es wieder zur Balance. In einem dritten Stadium, dem sogenannte „quasi-stationär Level“, wird diese Balance nicht wieder hergestellt. Die ROS-Konzentration bleibt dauerhaft auf einem erhöhten Level. Mit dieser Dysbalance gehen Störungen des Stoffwechsels und die

Zerstörung von Zellen einher (76). ROS sind z.B. Hydroxyl-Radikale oder auch Wasserstoffperoxide und werden z.T. auch als ‚freie Radikale‘ bezeichnet (77). Pathologisch erhöhte Konzentrationen von ROS können Erkrankungen, wie Krebs, Diabetes Mellitus (76) oder auch Vitiligo fördern (77).

Als Ursprung von vermehrten ROS bei Vitiligo wird eine Störung des Biopterin-Metabolismus vermutet. Biopterin ist ein Redox-Cofaktor für viele Stoffwechsel, u.a. für die Katecholaminsynthese, die Serotonin-, Tyrosin- und Melatonin-synthese. Auf Grund der Störung kommt es zur Akkumulation des Zwischenproduktes 7-Tetrahydrobiopterin (7-BH₄), welche möglicherweise zu einer Inhibierung des Melaninstoffwechsels führt und zur Bildung von Metaboliten, die toxisch für die Melanozyten sind. Des Weiteren bildet sich eine große Menge von Wasserstoffperoxiden (H₂O₂). Viele Enzyme und Peptide werden durch das H₂O₂ oxidiert und somit deaktiviert, so auch die Tyrosinase in der Melaninsynthese, s. Abb. 1, (98). Zu den melanozytotoxischen Metaboliten gehören die oxidierten Katecholamine, die auf Grund der Anreicherung von H₂O₂ vermehrt gebildet werden und möglicherweise zu einem Untergang der Melanozyten führen (22). Neben der Vermehrung der ROS, in diesem Fall besonders von H₂O₂, besteht auch eine reduzierte Aktivität von Katalase. Die Katalase baut physiologischer Weise überschüssiges H₂O₂ in den Zellen, auch in den Melanozyten, ab. Neben der Katalase spielt auch das Enzym Gluthation Peroxidase (GPx) in diesem System eine Rolle. GPx eliminiert andere ROS. Allerdings sinkt durch das Überangebot der ROS die Aktivität der beiden Enzyme und die Konzentration der ROS kann nicht gesenkt werden. Dies wiederum führt zu einer ungehinderten Oxidierung von Enzymen und Peptiden (98).

Studien, die ‚Vitiligo Melanozyten‘ in vitro untersucht haben, zeigten, dass diese eine längere Latenzperiode und eine niedrigere Replikationsrate haben. Des Weiteren war die ROS-Konzentration erhöht und die Katalaseaktivität verringert. Um das Zellwachstum zu induzieren, wurde eine Katalasesupplementierung benötigt (78,101).

Das Auftreten von oxidativen Stress scheint mit dem Auftreten und der Progression der Vitiligo zu korrelieren.

1.2.9 Zytokine und Wachstumsfaktoren

Zytokine und Wachstumsfaktoren regulieren die Syntheserate der Melanozyten und kontrollieren die Expression spezifischer Rezeptoren. Die meisten Zytokine und Wachstumsfaktoren in der Epidermis werden von Keratinozyten produziert oder von ihnen freigesetzt, Abb. 4 (58). In Vitiligo-Läsionen kommt es zu einer Dysbalance dieser Zytokine und Wachstumsfaktoren sowie zu einer Fehlregulation der Zytokin-Rezeptor-Interaktion, welche das Überleben und die Aktivität der Melanozyten beeinflussen.

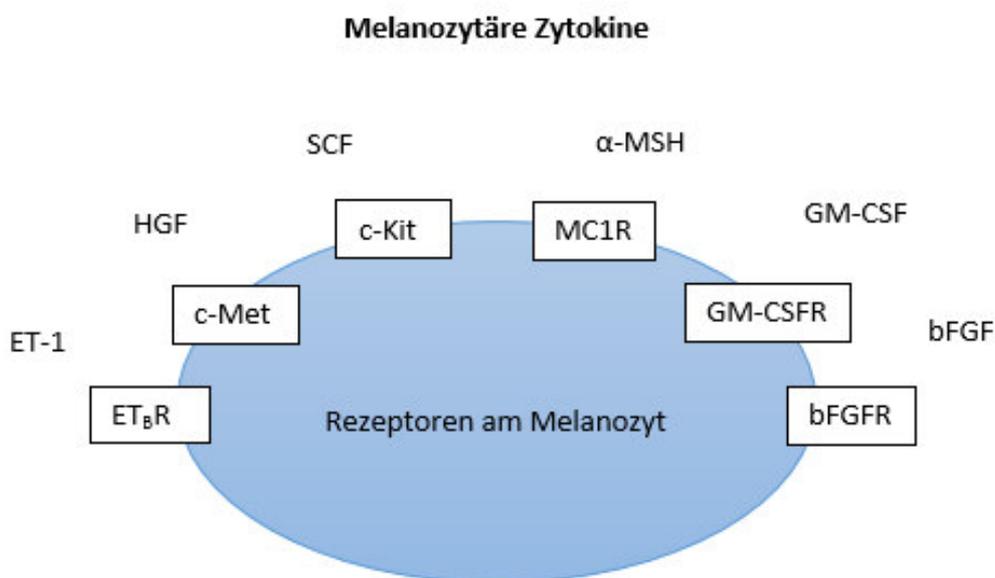


Abb. 4: Regulatoren der Melanozytenfunktion; Legende: **α -MSH** α -melanocyte-stimulating hormone, **bFGF** basic fibroblastic growth factor, **c-Kit** receptor tyrosine kinase SCF, **c-Met** receptor tyrosine kinase HGF, **ET-1** endothelin 1, **GM-CSF** granulocyte-monocyte-stimulating factor, **HGF** hepatocyte growth factor, **SCF** stem cell factor, **-R** receptor, mod. nach Moretti *et al.* (81)

Auch die proinflammatorischen Zytokine, insbesondere IL-1 α , IL-6 und TNF- α , werden von den humanen Keratinozyten synthetisiert und haben einen negativen Effekt auf die Melanozyten bzgl. der Proliferation und Melanogenese. Bei einer Überexpression von TNF- α kann es zur Apoptose der Keratinozyten

kommen, was wiederum zu einer fehlenden Produktion von SCF und ET-1 führt. Die Melanozytenproliferation und die Melanogenese können inhibiert werden und eine Abnahme der Tyrosinaseaktivität ist möglich (118). Diese melanogenesehemmende, proinflammatorische und proapoptische Mediatoren finden sich vermehrt in der Epidermis der Vitiligoläsionen (81).

In einer *in vivo*-Studie stellten Imokawa *et al.* fest, dass die Expression der melanozytären Wachstumsfaktoren, ET-1 und SCF, und die Expression des c-Kit-Rezeptors, Rezeptor für den Stammzellfaktor SCF, in Vitiligoherden signifikant vermindert sind. Es ist möglich, dass diese Verschlechterung der c-Kit Expression und die einhergehenden negativen Effektoren, *Microphthalmia-associated transcription factor* (MITF-M) eingeschlossen, an der Fehlfunktion beziehungsweise dem Untergang der Melanozyten beteiligt sind. In zentralen Bereichen der Läsionen fehlen die Melanozyten gänzlich (57).

1.2.10 Immundysregulation

Die Immundysregulation nimmt sowohl Bezug auf die humoralen Immunprozesse als auch auf zellvermittelten Prozesse.

Zu den humoralen Prozessen brachten verschiedene Studien zur Korrelation von melanozytischen Antikörpern mit Vitiligo folgende Erkenntnisse: Die melanozytische Antikörper, Immunglobulin G (IgG), sind signifikant vermehrt im Serum von Vitiligopatienten zu finden. Auch in den Vitiligoherden findet man die IgG in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand der Vitiligo und der Fläche der betroffenen Hautläsionen. Bei hoher Aktivität und Großflächigkeit (5-10% der Hautoberfläche) sind viele Antikörper vorhanden (63).

Doch nun stellt sich die Frage gegen welches Ziel sich die melanozytischen Antikörper richten. In Studien zu dieser Frage, entdeckt man eine Reihe von involvierten Autoantigenen, die Teil der humoralen autoimmunen Prozesse sind. Es wurden u.a. die Tyrosinase (112), das Tyrosinase-related Protein 2 (TRP-2) (90), das melanosomale Matrix Protein gp100 (Pmel17) (61) und der Melanin-konzentrierende Hormon Rezeptor (MCHR1) (62) als Ziele identifiziert. Trotz der Identifizierung einiger Autoantigene, konnte man bislang keines dieser als das zweifelsfreie Autoantigen der Vitiligo erkennen. Die exakte Erkenntnis

über das Ziel der Antikörper würde einen großen Schritt für den Fortschritt der diagnostischen Tests bedeuten.

Als zellvermitteltes Autoimmunphänomen liegt eine T-zellvermittelte zytotoxische Reaktion zu Grunde. Die antigen-spezifischen T-Lymphozyten kontrollieren die Zerstörung der Melanozyten in den Vitiligoherden und fördern andere immunologische Effekte. Z.B die Expression von Hitzeschockproteinen (HSP70), die eine Autoimmunreaktion hervorrufen, und die Aktivierung dendritischer Zellen sowie die Induktion melanozytoxischer *Cluster of differentiation 4* (CD4) und CD8 T-Zellen können zum Untergang der Melanozyten führen (70). Im manchen Patientenfällen ist eine Interaktion zwischen der humoralen und der zellulären Immunreaktion erkannt worden. Zum einen wurden sowohl T-Zellen als auch B-Zellen, im selben Maß erhöht, bei gerade erkrankten Patienten gefunden. Zum anderen kam es auf Grund einer simultanen Erhöhung des Leukozyten-Inhibition-Faktors von aktiven T-Lymphozyten und IgG zur Annahme, dass es sich um eine T-zellvermittelte B-Zellaktivierung handelt (63). Eine in-vitro Studie von Abdel et al zeigt, dass sowohl Autoantikörper als auch autoreaktive T-Lymphozyten Pigmentzellen zerstören (1).

1.2.11 Proopiomelanokortin und verwandte Hormone

In verschiedenen Studien stellte man fest, dass das Proopiomelanokortin (POMC)-System der Haut eine wichtige regulatorische Funktion bei der Pigmentierung, bei Entzündungsreaktionen und auch bei der Reaktion der Haut auf Stressoren einnimmt. Dieses System fungiert autonom in der Haut und stellt ein Analogon zur Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse dar (21). Vitiligospezifisch sind insbesondere die melanotropen, pigment-induzierender Effekte relevant. POMC ist eine Vorstufe der Endorphine und der Melanokortine. Zu den Melanokortinen zählen das Adrenokorticotropin (ACTH) und die Melanozyten-stimulierenden Hormone (α -, β -, γ -MSH) (35). Die Gemeinsamkeit der Melanokortine ist eine zentrale gleiche Aminosäuresequenz (20). Die Synthese der Hormone aus POMC wird durch Prohormonkonvertasen (PC) geregelt und ihre Aktivität können sie durch die Melanokortin-Rezeptoren

an den Zielzellen, u.a. epidermale Keratinozyten, epidermalen Melanozyten und Fibroblasten, vermitteln (20).

Von besonderer Bedeutung sind auch die nicht-melanozytären Effekte von α -MSH. Es induziert beispielsweise neben der Melanozytenproliferation und Melanogenese auch die Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten (21). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Modulation des zellulären Immunsystems durch α -MSH und so eine Regulation der Entzündungsreaktion der Haut sowie Immunantworten möglich sind (24). α -MSH vermindert die Produktion von immunmodulierenden und proinflammatorischen Cytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- α (74).

In klinischen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem kutanen POMC System und der Pathogenese der Vitiligo untersucht. Hierbei wurden verschiedene Ziele formuliert. Zum einen wollte man einen Wert für die POMC-Peptide in der peripheren Blutbahn ermitteln, zum anderen genetische Defekte der Komponenten der POMC-Systems aufspüren und zuletzt Einflüsse auf die Expression verschiedener Elemente der POMC-Systems, u.a. Prohormonkonvertase (PC), α -MSH, Melanokortin-Rezeptor (MC-R), evaluieren. Es konnten Hinweise auf eine Veränderung des POMC-Systems bezüglich der Vitiligo gefunden werden, doch die Datenlage zu diesem System ist noch nicht ausreichend (21).

Auf Grund der immunmodulierenden Eigenschaft des α -MSH ist eine Beteiligung an Autoimmunprozessen möglich. Dies wird sowohl für die Vitiligo als auch für andere Autoimmunerkrankungen angenommen (99).

1.2.12 Vitamin D

Calcitriol bzw. 1,25-(OH) $_2$ D $_3$, als die aktive Wirkform des Vitamin D $_3$, stellt bekannter Weise einen Bestandteil der Kalziumhomöostase dar. Des Weiteren hat man erkannt, dass das aktive Vitamin D $_3$ sowie synthetische Analoga eine immunmodulierende, anti-proliferative und pro-differenzierende Wirkung haben (18). Vitamin D $_3$, kann in der Haut aus Provitamin D $_3$ synthetisiert werden oder oral über die Nahrung aufgenommen werden. Bei der Synthese in der Haut fungiert die UV-Strahlung der Sonne (UVB 290-315 nm) als Katalysator (49).

Die Aktivität der Vitamin D₃ wird über den Vitamin D Rezeptor (VDR) vermittelt. Die Expression der VDR konnte bei verschiedenen Zelltypen identifiziert werden, u.a. bei Hautzellen wie Keratinozyten, Melanozyten und Fibroblasten, bei Immunzellen und bei Inselzellen der Pankreas (18).

Verschiedene Studien zur Assoziation von niedrigen Vitamin D-Konzentrationen und Autoimmunerkrankungen konnten dies bestätigen. Die Assoziation gilt u.a. für die rheumatoide Arthritis und den Diabetes mellitus Typ 1. Der Schlüssel für Verbindung zwischen dem Vitamin D und der Autoimmunität konnte noch nicht abschließend geklärt werden, allerdings scheint der regulatorische Effekt des Vitamin D auf die Immunzellen beteiligt zu sein (3).

Das Vitamin D und synthetische Analoga wurden auch in der Funktion als therapeutisches Mittel bei Autoimmunerkrankungen getestet. In einigen Fällen erwiesen sich diese als effektives Mittel. Neben den beiden zuvor genannten Erkrankungen, zeigten auch andere Autoimmunerkrankungen ein positives therapeutisches Ansprechen. Zum einen konnte bei der Vitiligo eine Repigmentierung nach der topischen Therapie mit Vitamin D Analog festgestellt werden, aber auch bei der Therapie der Autoimmunthyreoiditis konnten Erfolge festgestellt werden (40).

Das topisch angewandte Vitamin D₃ kann die Melanozytendifferenzierung und -proliferation sowie die Aktivität der Tyrosinase positiv beeinflussen. Diese Erkenntnis dient als Basis der Erklärung, wie es durch die Therapie zu einer Repigmentierung kommen kann (60).

Ob allerdings die Pathogenese der Vitiligo durch das Vitamin D beeinflusst wird, sowie die Frage, ob dem Vitamin D eine Funktion in der Verknüpfung verschiedener Autoimmunerkrankungen, auf Grund der bekannten positiven therapeutischen Wirkung, zukommt, muss noch tiefergehend untersucht werden.

1.2.13 Genetik

Alkhateeb *et al.* führten im Jahr 2003 eine Studie zur Epidemiologie von Vitiligo durch. In der Studie wurde u.a. der genetische Hintergrund unter Einbezug der ethnischen Abstammung untersucht. Bei den kaukasischen Patienten zeigte

sich bei den Verwandten ersten Grades (leibliche Geschwister und Eltern) eine Häufigkeit von 7%, bei Patienten, die indo-pakistanischer Abstammung sind, eine 6,1%ige Häufigkeit und bei den hispanischen Patienten eine 4,8%ige Häufigkeit. Bezogen auf die kaukasische Abstammung ermitteln sie somit ein um das 18-fache erhöhtes Risiko an Vitiligo zu erkranken. Bei der Analyse eineiiger Zwillinge stellten sie sogar eine Konkordanz der Vitiligo von 23% fest (4). In einer aktuellen Übersichtsstudie von Van Geel *et al.* aus dem Jahr 2014, bei der nur Patienten mit einer generalisierten Form der Vitiligo eingeschlossen wurden, lag der Wert für einen positiven familiären Hintergrund bei 34,3% und damit deutlich höher als in Studien mit unselektierten Patientenkohorte (129).

Der Mittelpunkt der meisten genetischen Untersuchungen der Vitiligo ist die generalisierte NSV. Die Verwandten ersten Grades der Patienten, die an der generalisierten NSV erkrankt sind, haben ein höheres Risiko auch an Vitiligo zu erkranken. Bei circa 15-20% der Patienten ist der genetische Hintergrund von einem oder mehr Verwandten positiv. Das Risiko für Geschwister und Verwandte der ersten Generation an Vitiligo zu erkranken, liegt bei 6-7%. Der Vererbungsmechanismus kann laut der aktuellen Datenlage ein autosomal-dominanter oder rezessiver Vorgang sein (116).

Bisher konnten durch Genanalyseverfahren verschiedene Haplotypen von MHC-Loci, PTPN22 und NALP1 als anfällige Gene identifiziert werden (116). Es gibt auch Erkenntnisse über eine Verbindung mit dem CTLA4 Gen bei der generalisierten Vitiligo (7). Ob weitere Genloci involviert sind, ist noch unklar (116). Allerdings weisen epidemiologische Studien darauf hin, dass das Auftreten weiterer Autoimmunerkrankungen mit der generalisierten Vitiligo assoziiert ist. Diese Assoziation hat anscheinend eine genetische Basis. Das *Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy* (APEDED) /APS1 und das Schmidt-Syndrom/APS2 werden mit dem Autoimmun Regulator Gen (AIRE)-Gen in Relation gebracht. Bei dem Schmidt-Syndrom/APS2 sind weitere Gene/Loci in der Ausprägung der Krankheit involviert (15), siehe Kapitel 1.4.2 und 1.4.3. Auch Vitiligo kann im Rahmen dieser Syndrome auftreten. Am häufigsten wird allerdings von der Kombination der Vitiligo mit der Autoimmunthyreoiditis berichtet. Auch eine pernizöse Anämie, Morbus Addison

und der systematische Lupus erythematosus treten auf (4). Die genetischen Ursachen der generalisierten NSV erweisen sich als multifaktoriell.

Für eine Aussage bezüglich der anderen Subtypen und der SV ist die aktuelle Datenlage unzureichend.

1.2.14 Melanozytorrhagie

Im Vergleich zu einigen zuvor erörterten Hypothesen handelt es sich bei der Melanozytorrhagie um eine Theorie, die nicht auf der Zerstörung der Melanozyten basiert. Bei der Melanozytorrhagie wird die Inhibition der Melanogenese oder das Schwinden der Melanozyten auf Grund eines Defekts im Adhäsionsmechanismus als Ursache für die Depigmentierung bei der NSV angesehen. Im Rahmen dieser Theorie sei auch das Verständnis für den Mechanismus der Repigmentierung gegeben (43). Unter physiologischen Umständen sind die Melanozyten über Cadherin- β -Catenin-Komplexe mit basalen Keratinozyten und über Integrine mit der Basalmembran verbunden. Doch bei der NSV scheint es zu einem Verlust dieser Integrität zu kommen, bei der extrazelluläre Matrixmoleküle, wie Tenaskin, eine Rolle zu spielen scheinen (53,123). In einer Studie von Le Poole *et al.* wird vermutet, dass das Tenaskine, welches die Adhäsion von Melanozyten zu Fibronectin aufhebt, zum Verlust der Pigmentierung beiträgt. Es wurden erhöhte Mengen des Moleküls im Bereich der Basalmembran und der papillären Dermis gefunden (69). Durch die regelmäßige und häufige Manipulation oder Traumatisierung bestimmter Haarareale durch Druck, Reibung oder Wunden soll es zu diesen Adhäsions- und Pigmentierungsverlusten kommen. Es kommt zu Ablösungen und zur transepidermalen Elimination der Melanozyten. Solche isomorphen Reize werden dem Köbner-Phänomen zugeordnet (43).

Nicht abschließend geklärt ist allerdings, in wie weit die Melanozytorrhagie mit anderen Hypothesen zur Ätiologie der Vitiligo, z.B. der Immundysregulation, assoziiert ist (43).

1.2.15 Konvergenztheorie

Der Ätiopathomechanismus der Vitiligo ist noch nicht abschließend erklärt. Wie zuvor erläutert gibt es mehrere Theorien und Hypothesen. Es besteht der Verdacht, dass sich der Mechanismus von Patient zu Patient unterscheidet. So versucht man eine Konvergenztheorie zu erarbeiten. Diese Theorie geht von einem mehrstufigen Prozess aus. Grundlegend stellt sich die Frage, ob es beim Krankheitsverlauf der Vitiligo zu einem Untergang der Melanozyten oder zu einer Funktionsstörung kommt; Melanozytorrhagie versus oxidativer Stress, Wachstumsfaktoren und Zytokine und Immundysregulation. Die Konvergenztheorie bedenkt verschiedene Einflussfaktoren und ätiopathologische Modelle (68).

Einen Einflussfaktor auf die Melanozyten kann Stress darstellen. Stress tritt in diesem Fall verschiedenartig in Erscheinung. Vielfach wird ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung mit Vitiligo und den patientenbezogenen Lebensumständen beobachtet. Emotionaler Stress, Erkrankungen oder auch der Tod von Familienmitgliedern werden hier bedacht. Besonders Ereignisse, die für den Patienten unvorhersehbar waren, beeinflussen den Verlauf der Vitiligo negativ (97). Sowohl die Katecholaminsynthese als auch die Kortikosteroidsynthese werden gesteigert und es kann im Verlauf dessen zu einer Akkumulation von toxischen Mediatoren der Melaninsynthese mit Untergang der Melanozyten kommen (68). Doch Stress ist nicht nur auf der emotionalen Ebene beeinflussend. Auch physikalischer Stress spielt eine Rolle: mechanisch beanspruchte Stellen bilden Prädilektionstellen für die Vitiligo, das Köbner-Phänomen. Adhäsive Bindungen zwischen den Melanozyten und Strukturen der Epidermis und der Basalmembran gehen verloren, Abschnitt 1.3.14 (22). Eine weitere Art des Stresses ist der oxidative Stress. Wie in Abschnitt 1.3.8 beschrieben, sind die ROS an der Zerstörung der Melanozyten beteiligt.

Die immunologische Regulation nimmt auf verschiedene Art und Weise Einfluss auf die Konvergenztheorie. Zum einen tragen die Autoantikörper, der humoralen Abwehr, sowie die zytotoxischen T-Zellen, der zellulären Abwehr, bei, Abschnitt 1.3.10 (68). Zum anderen können auch die Immuntherapien mit

Interferonen, IL-2 oder Vakzinen ebenso wie Immunchemotherapien dazu beitragen. Auch weitere medikamentöse Therapien, die das Immunsystem stimulieren, sind ein möglicher Auslöser der Vitiligo. Hierzu zählt u.a. die topische Applikation von Diphenylcyclopropenon (DCP) (22).

Die Vermehrung der Wachstumsfaktoren und der entzündlichen Zytokine beeinflussen die Melanozytenproliferation als auch direkt die Destruktion der Melanozyten. Die Steuerung über Freisetzung beziehungsweise Produktion haben die Keratinozyten, Abschnitt Wachstumsfaktoren und Zytokine (68).

In Abschnitt 1.2.13 werden die genetischen Faktoren der Vitiligo fokussiert. 15%-20% haben einen positiven genetischen Hintergrund bezüglich der Vitiligo und auch die genetische Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen konnte nachgewiesen werden. Auf Grund von Mutationen werden vermehrt Autoantikörper und Aberrationen der Keratinozyten, die den Untergang der Melanozyten begünstigen, gefunden. Diese Aberration und andere Mutationen beeinflussen des Weiteren die Melanozytenproliferation negativ (68).

Die Vielfalt der Einflussfaktoren, zeigt dass die Konvergenztheorie sich einer komplexen Ätiologie annimmt und der Schluss nahe liegend ist, dass sich diese von Patient zu Patient unterscheidet. Genetische Faktoren können durch Mutationen die humorale Immunregulation, Autoantikörper, lenken und Einfluss auf die Keratinozyten nehmen. Stress kann wiederum die zelluläre Immunregulation, zytotoxischen T-Zellen, beeinflussen, was allerdings auch an einer Vermehrung der entzündlichen Zytokine liegen kann (68).

1.2.16 Therapie

Mittlerweile ist eine Vielzahl von möglichen Therapien bekannt. Als evidenzbasiert wirksam zeigen sich bislang hauptsächlich die topische Therapie mit Glucokortikoiden und einige Phototherapien. Erfolgsversprechend sind auch die chirurgischen Eingriffe, allerdings nur bei einem sehr genau ausgewählten Patientenkollektiv (22).

Wie findet man nun die optimale individuelle Therapie? Für diese Entscheidung müssen unterschiedliche Faktoren abgewogen werden. Diese Faktoren sind z.B. Alter, Leidensdruck, Ausmaß der Erkrankung, Hauttyp und Akuität (122).

Beispielweise nehmen Patienten mit Hauttyp I eine Vitiligoläsion oftmals nicht einmal wahr oder manche Patienten haben nie einen Leidensdruck entwickelt. In solchen Fällen kann keine Indikation für eine Therapie gestellt werden. Andersherum können bei dunkeln Hauttypen oder schnell fortschreitendem Krankheitsverlauf der Leidensdruck und der Wunsch nach einer Behandlung umso höher sein (87). Bei einer körperlichen Untersuchung des Patienten wird die Lokalisation der Läsionen ausgemacht. Ein Fokus sollte hierbei auch auf die mögliche Verschlimmerung durch Reibung oder Druck, Köbner-Phänomen, liegen (121). Nach der diagnostischen Verifizierung ist es ratsam eine ausführliche Beratung mit Vor- und Nachteilen der einzelnen Therapieoptionen durchzuführen. Dies sollte auch bei Patienten gemacht werden, bei denen Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren und eine Änderung stattfinden soll. Wichtig sind in diesem Zusammenhang die Wirksamkeit, die Therapiedauer, Nebenwirkungen und auch die Limitationen (22). Auf Grund der Tatsache, dass die Assoziation von NSV mit einer Autoimmunthyreoiditis gehäuft auftritt, ist eine Untersuchung der Schilddrüse empfehlenswert (122).

Topische Therapie

Die topische Therapie findet ihren Einsatz sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, wenn auch nur eingeschränkt. Bei einer topischen Therapie kommt es immer auch zu einer gewissen systemischen Aufnahme der Medikamente (122). Besonders bei Krankheitsbeginn findet diese Therapie ihre Hauptindikation, unabhängig ob SV oder NSV (127). Bei einer Depigmentierung von weniger als 10% der Körperoberfläche ist eine Therapie mit Klasse-3-Glukokortikoiden möglich (22). Die Wirkung der topischen Kortikosteroide basiert auf einer antiinflammatorischen und immunsuppressiven Aktivität. Diese sollen nicht länger als drei Monate angewendet werden, da sich ab diesem Zeitpunkt das Risiko für Nebenwirkungen, wie einer Atrophie der betroffenen Hautsegmente, maximiert. Allerdings ist der optimale Zeitraum für diese Therapie bei Vitiligo noch nicht abschließend geklärt. Die Glukokortikoide werden einmal täglich auf entsprechende Läsionen appliziert. Die Menge des

applizierten Medikaments lässt sich über die Verpackungsgröße und den Verschreibungszeitraum regulieren (127).

Das nächste Verfahren zeigt eine ähnliche Effektivität wie die Therapie mit Klasse-3-Glukokortikoide; die Therapie mit topischen Kalzineurin-Inhibitoren. Die Effektivität ist der der Glukokortikoiden sehr ähnlich, wobei die topischen Kalzineurin Inhibitoren, z. B. Tacrolimus, einen Vorteil bei der Anwendung in Gesicht und dem Nackenbereich bergen. Tacrolimus beinhaltet keine atrophogene Komponente und die Indikation für Kinder kann breiter gefächert werden. Des Weiteren wird die Repigmentierung ohne Immunsuppression erreicht (121). Tacrolimus nimmt Einfluss auf die T-Zellen und inhibiert die Produktion bestimmter Zytokine (122). Die Datenlage bezüglich der effektivsten Anwendung ist noch nicht eindeutig. Es werden ein- bis zweimal tägliche Anwendungen über einen Zeitraum von zehn Wochen bis hin zu 18 Monaten empfohlen (128). Der Effekt der Repigmentierung soll durch eine gleichzeitige Lichttherapie noch effizienter werden (29).

Insgesamt ist dies die beste Therapie für Vitiligo in den sonnenexponierten Bereichen von Gesicht und Nacken, bei dunkeln Hauttypen und bei Krankheitsbeginn. Läsionen im Bereich der Extremitäten schlagen nur schlecht auf beide Therapien an (122). In einer Metaanalyse basierend auf unterschiedlichen Therapieansätzen bei Vitiligo, zeigte sich, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit bei topischer Therapie mit Kortikosteroiden für eine Repigmentierung bei bis zu 75% bei 56% der Patienten liegt (39).

Lichttherapie

Bei Patienten, deren Haut um mehr als 15-20% depigmentiert ist, gibt es die Möglichkeit mit Ultraviolett(UVB)-Strahlung zu therapieren. Bei dem UVB handelt es sich heutzutage um eine Schmalspektrumbestrahlung (NB), die eine Wellenlänge von 311 nm hat. Die Vitiligo kann sowohl in einer aktiven Phase als auch in einer Phase der Stagnation behandelt werden (71). Typischerweise wird diese Therapie bei Erwachsenen durchgeführt, sogar für Schwangere ist diese UV-Strahlen-Therapie möglich (22). Zum Ablauf der Therapie ist zu sagen, dass die Patienten zwei- bis dreimal wöchentlich bestrahlt werden und

dies so lange durchgeführt wird, bis ein Fortschritt in der Repigmentierung auszumachen ist oder eine Grenze von ein bis zwei Jahren Therapie erreicht wird. Die Farbanpassung der Repigmentierung erweist sich als exzellent (122). Mit Hilfe der *gezielten Phototherapie* können auch einzelne Vitiligoherde behandelt werden. Auch so werden passable Ergebnisse in kürzerer Zeit, insbesondere bei kleinen Läsionen in Anfangsstadium und bei Kindern, erzielt. Dieses Verfahren ist auch als Mini-Phototherapie bekannt. Bei dieser Technik kommt *high fluency* Licht, mittels eines Lasers oder ungebündelt, selektiv zum Einsatz. Durch diese Form der selektiven Bestrahlung wird eine Irritation der restlichen Haut minimiert (122). Diese gezielte Phototherapie geschieht vorzugsweise durch einen Xeon-Chlorid-Excimer-Laser, der mit einer Wellenlänge von 308 nm arbeitet. Der Durchmesser des Lichtstrahls variiert von 14 bis 30 mm in Modellaufbauten. Eine gute Alternative zum Laser ist die 308nm-Excimer-Lampenbestrahlung. Sie bietet eine similäre Repigmentierung, bringt doch seltener Nebenwirkungen wie Erythemen mit sich (71).

Bei der *PUVA-Therapie* (Psoralen-UVA) handelt es sich um eine Kombination aus der langwelligen UV-Bestrahlung (320-340 nm) und der oralen Einnahme oder der topischen Anwendung von Psoralen. Die Technik ist auch als Photochemotherapie bekannt. Auf Grund der Erkenntnis aus klinischen Studien, dass sich die Effektivität der PUVA als simultan und das Risiko für Nebenwirkungen als höher im Vergleich zur NB-UVB erwiesen hat, wird sowohl die orale als auch die topische PUVA-Therapie als Therapie der zweiten Wahl gehandelt (86,133). Die PUVA-Therapie mit oralen Psoralen ist bei einer generalisierten NSV indiziert, die PUVA-Therapie mit topischen Psoralen bei einer SV. Die Behandlung von Kindern unter 10-12 Jahren wird vollkommen ausgeschlossen (5). Es gibt drei verschiedene Psoralen, die zum Einsatz kommen können, 8-Methoxypsoralen, Trimethylpsoralen und 5-Methoxypsoralen. Sie können sowohl oral als auch topisch angewandt werden. Die Dosierung richtet sich nach dem verwendeten Psoral. Beispielsweise werden bei der oralen Therapie mit 8-Methoxypsoralen 0,6-0,8 mg/kg Körpergewicht ein bis drei Stunden vor der UVA-Bestrahlung verabreicht, bei der topischen Therapie wird eine sehr niedrig konzentrierte 8-Methoxypsoralen Creme

(0,001%) 30 Minuten vor UVA-Bestrahlung auf die entsprechende Läsion aufgetragen (122). Diese Prozedur sollte alle 48 – 72 Stunden wiederholt werden. Die Motivation der Patienten, die Therapie 1 bis 2 Jahre durchzuführen, ist absolut notwendig für ein befriedigendes Ergebnis. Neben der Therapiedauer entscheiden auch der Schweregrad, die Lokalisation der Läsion, der Hauttyp und das Alter über den Therapieerfolg (5).

Einen neuen Therapieansatz bildet die Kombination der Afamelanotide und der NB-UVB-Strahlung. Derzeit befindet sich dieses Verfahren in einer Phase-II-Studie (73). Das Afamelanotid ist ein synthetisches Analogon des α -MSHs mit einer langanhaltenderen Wirkung als der des natürlichen α -MSH. In der Kombinationstherapie scheint die Melanozytenrekrutierung, -aktivierung und die -proliferation schneller zu erfolgen als bei der alleinigen Bestrahlung (48). Die derzeitigen Ergebnisse weisen auf eine schnellere Repigmentierung hin als bei alleiniger NB-UVB Therapie. Neben der zwei- bis dreimal wöchentlichen NB-UVB Therapie wurde den Patienten einmal monatlich ein subkutanes Afamelanotidimplantat verabreicht, welches 16mg des Afamelanotid enthält. Die besten Ergebnisse konnten bei Patienten vom Hauttyp IV bis VI erzielt werden (73).

Systemische Therapie

Bei der systemischen Therapie kommt u.a. eine Therapie mit Steroiden infrage. Eine Therapie, die auch als Minipulstherapie mit oralen Steroiden bekannt ist, erwies sich bei einer beginnenden aktiven Vitiligo als erfolgreich. Wenn sich die Vitiligo allerdings in einem stagnierenden Zustand befindet, ist diese Form der Therapie nicht empfehlenswert. Zum Einsatz kommen die Medikamente Betamethason/Dexamethason (122). Die Therapie mit den systemischen Steroiden erwies sich in einer Studie von Rath *et al.* als wirksam, im Sinne der Überführung der Vitiligo in einen inaktiven Zustand (104). Die Dosierung des Betamethason/Dexamethason variiert von 5 bis 10 mg/d; je höher die Dosis, desto besser das Behandlungsergebnis. Es wird an zwei aufeinander folgenden Tagen einmal pro Woche verabreicht. Die optimale Therapiedauer, um die Vitiligo zu stoppen, liegt bei 3 bis 6 Monaten (96). Langfristige Therapien sind

auf Grund des hohen Nebenwirkungsrisikos nicht empfehlenswert (22). Es wird u.a. von Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Müdigkeit, Akne und hohen Kortisol-Spiegeln berichtet (96).

Der Erfolg bei dieser Therapie definiert sich allein darin, die Vitiligo in ein inaktives Stadium zu überführen. Es kommt nicht zu einer Repigmentierung (122).

Neue Erkenntnisse der Wissenschaft weisen darauf hin, dass die Therapie mit Janus Kinase (JAK) Inhibitoren erfolgsversprechend sein könnte. In einer Studie von Craiglow *et al.* wird ein Fallbericht bzgl. der Anwendung des JAK 1/3 Inhibitors Tofacitinib Ziträt in der Vitiligothérapie erörtert (30). Das Medikament wird oral verabreicht und zunächst mit 5 mg an jedem zweiten Tag dosiert. Nach drei Wochen findet eine Erhöhung der Dosis auf 5 mg/d statt. Im darlegten Fall kam es nach zwei Monaten zu einer partiellen Repigmentierung; nach fünf Monaten waren einige Läsionen annähernd ganz repigmentiert. Bei der Patienten konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden (30).

Operative Therapie

Eine *chirurgische Therapie* sollte nicht die erste Therapieoption sein. Ihre Indikation findet sich besonders bei therapieresistenter Vitiligo und bei der SV. Die SV-Läsion sollte seit wenigstens einem Jahr stagnierend sein, bevor es zum operativen Eingriff kommt (37). Ein weiteres Auswahlkriterium ist das Alter. Kinder gehören nicht zum Patientenkollektiv (91). Grob klassifiziert gibt es die Verfahren der direkten Transplantation von unbearbeitetem Gewebe und der Transplantation von bearbeiteten Zellen oder Gewebe (91). Gewebe und Zellen können durch Stanzbiopsien aus der normalpigmentierten Haut oder Schleimhaut gewonnen werden. Die Melanozyten werden aus den Spenderarealen entnommen und gezüchtet oder können auch als Zellsuspension transplantiert werden (22). Der Erfolg ist mit dieser Therapie vielversprechend und die schnellste Methode zur Repigmentierung. Voraussetzung für den Erfolg ist ein minimal invasives Vorgehen. Optimale Ergebnisse werden bei komplett depigmentierten Arealen mit einer Zellsuspension und einem epidermalen Transplantat erzielt. Allerdings muss

den Patienten bewusst sein, dass dies eine rein symptomatische Therapie ist und sie nicht von der Vitiligo geheilt sind (37).

Supportive Therapie

Es ist empfehlenswert sich auch mit der Lebensqualität der Patienten zu beschäftigen. Eine Möglichkeit die Beeinträchtigung besser abschätzen zu können, stellt eine visuelle Analogskala dar. Stellt sich hierbei heraus, dass der Patient einen hohen Leidensdruck hat und darunter auch die Lebensqualität leidet, ist eine ergänzende Psychotherapie hilfreich (121).

Zum Lichtschutz sollte eine Lotion mit einem sehr hohen Lichtschutzfaktor (LSF) 50+, welche sowohl den Ultraviolett A- als auch den Ultraviolett B-Bereich abdeckt, verwendet werden (22). Die Nutzung ist abhängig vom entsprechenden Hauttyp, z.B. wird Patienten mit dunklerer Haut (Hauttyp >3) nur im Bereich der Vitiligoherde ein Sonnenschutz mit LSF 50+ empfohlen. Die depigmentierten Vitiligoherde sind bei Sonnenexposition meistens stärker gefährdet. Besonders bei großflächigen Läsionen und bei Kindern ist auf einen ausreichenden Sonnenschutz zu achten und auch das Meiden der Mittagssonne sowie das Tragen von schützender Kleidung werden angeraten (94).

Camouflage bezeichnet ein medizinisch-konzipiertes Make-Up, mit dem es möglich ist die Vitiligoherde abzudecken und so zu kaschieren. Dies wurde zu einer Zeit entwickelt, in der es noch keine erfolgsversprechenden alternativen Behandlungsmöglichkeiten gab. Grundlegend gibt es permanente und nicht permanente Verfahren, wobei letzteres vorzuziehen ist. Auch die Lebenssituation des Patienten muss immer ein Entscheidungskriterium sein, z.B. das Alter und der Leidensdruck (59). Die nicht permanenten Verfahren können entweder von professionellen Kosmetikerinnen oder selbst durchgeführt werden. Auch einfachere Mittel, wie eine Selbstbräunungscreme oder -spray können genutzt werden. Eine permanente Art der Camouflage stellt das kosmetische Tattoo dar. Dies wird beispielsweise zur Wiederherstellung der Lippenfarbe in Betracht gezogen (122).

Ein alternatives, doch sehr radikales Verfahren ist die irreversible Depigmentierung. Diese kommt in Frage wenn die Vitiligo so großes Ausmaß angenommen hat, dass mehr als 80% der Körperoberfläche depigmentiert ist (22). Es wird eine dünne Schicht melanozytotoxischer Creme, zum Beispiel eine Creme mit 20%iger Hydrochinonmonobenzylether, zwei- bis dreimal täglich über 1 bis 4 Monate auf die entsprechenden Hautareale aufgetragen. Ergänzend dazu kann der Q-Switch-Rubinlaser (755 nm) zum Einsatz kommen. Dieser kann die Depigmentierung durch die Zerstörung des Melanins und der Melanin-haltigen Zellen weiter fördern (122). Während der Therapie sollten Sonnenexpositionen vermieden werden, da diese die Wirkung mindert. Die Patienten müssen zum einen darüber aufgeklärt werden, dass dies eine irreversible Prozedur ist und zum anderen, dass es zu Nebenwirkungen wie Brennen, Juckreiz und allergischen Kontaktdermatitiden kommen kann (22).

1.3 Autoimmun-polyglanduläre Syndrome

1.3.1 Definition

Unter dem Begriff der autoimmun polyglandulären Syndrome versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die unterschiedliche Autoimmunerkrankungen mit multiplen Erkrankungen der endokrinen Drüsen verbindet. Es kann sich um eine Kombination von nur zwei Autoimmunerkrankungen handeln, doch die Zahl der Autoimmunerkrankungen die zusammen vorkommen ist nach oben offen. Insgesamt unterteilen Neufeld und Blizzard *et al.* im Jahr 1980 in drei Untergruppen. Diese war die erste veröffentlichte Klassifikation (84). Die Einteilung wurde von Betterle *et al.* modifiziert (s. Tabelle 2). Ein vierter Typ, welcher alle noch nicht eingeschlossenen Kombinationen von Autoimmunerkrankungen berücksichtigt, wurde der Klassifikation beigefügt (15).

APS Typ 1	Chron. Candidiasis, chron. Hypoparathyreoiditis, autoimmunolog. Morbus Addison (mind. 2 müssen vorhanden sein)
APS Typ 2	Autoimmunolog. Morbus Addison + Autoimmunthyreoiditis und/oder Diabetes mellitus Typ 1 (Morbus Addison muss vorhanden sein)
APS Typ 3	Autoimmunthyreoiditis + andere Autoimmunerkrankung (ausgeschlossen autoimmunolog. Morbus Addison, Hypoparathyreoiditis, chron. Candidiasis)
APS Typ 4	Zwei oder mehr organ-spezifische Autoimmunerkrankungen (welche nicht APS Typ1 - 3 entsprechen)

Tabelle 2: Klassifikation der APS nach Neufeld und Blizzard *et al.*, mod. von Betterle *et al.*, mod. nach (15)

1.3.2 APS 1

1.3.2.1 Ätiologie

Der erste Untertyp, der nun erörtert wird, ist der APS Typ1 nach Neufeld und Blizzard. Bei dem APS Typ 1 liegt bei den Patienten eine chronische Candidiasis und/oder chronische Hypoparathyreoiditis und/oder Morbus Addison vor. Insgesamt müssen mindestens zwei der drei zuvor genannten Erkrankungen präsent sein. Dieses Syndrom ist auch bekannt als APECED (15,84).

Die Ursache für das APS Typ 1 ist bekannt und liegt in einer Mutation des AIRE-Gens im Bereich von 21q22.3 (25). Zu diesen Mutationen zählen Punktmutationen, Insertionen oder Deletionen, die sich über die ganzen kodierenden Bereich erstreckt. Es ist wahrscheinlich, dass das AIRE-Gen für einen Transkriptionsfaktor, der für die Manifestation der zentrale Toleranz und die ektopische Expression von thymusspezifischen Peptiden trägt, kodiert. Durch die Mutation kommt es zu einer funktionellen Abwesenheit des AIRE-Gens und somit zur Ausprägung des zuvor beschriebenen Krankheitsbildes auf Grund der Freisetzung von autospezifischen T-Lymphozyten aus dem Thymus (55). Bezüglich der einzelnen Erkrankung ist zu verzeichnen, dass bei Morbus Addison eine Assoziation mit dem HLA-DRB1*03 Antigen besteht und bei

Diabetes mellitus Typ 1 eine Assoziation mit dem HLA-DRB1*15-DQB1*0602 Antigen. Beide gehören der Klasse der HLA II Antigene an (33).

1.3.2.2 Klinik

Von dem APS Typ 1 sind weniger als 1:100.000 Patienten pro Jahr betroffen mit einem 3:4 Verhältnis bezüglich der Männer zu den Frauen. APS 1 ist eine monogenetisch autosomal rezessive vererbte Erkrankung. Der Beginn des APS 1 wird schon im Alter von 3 bis 5 beschrieben und entwickelt sich bis zum zwanzigsten Lebensjahr der Patienten. Aus diesem Grund wird dieser Subtyp auch als der juvenile Typ bezeichnet. Ab dem fünfzigsten Lebensjahr können weitere mit der APS 1 assoziierten Erkrankungen auftreten. Meistens tritt als erstes eine chronische mukokutane Candidiasis auf, worauf häufig eine Hypothyreoiditis erfolgt. Erst dann erkranken die Patienten an Morbus Addison (33).

1.3.3 APS 2

Beim APS Typ 2, nach Neufeld und Blizzard, muss ein Morbus Addison vorhanden sein und/oder eine Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow) und/oder Diabetes mellitus Typ 1. Auch hier können nur zwei der drei Erkrankungen eine Erkrankung an APS Typ 2 ausmachen, wenn eine davon der Morbus Addison ist. Nur die Tatsache, dass der Morbus Addison vorliegen kann, ist eine Parallelität zum APS Typ 1 (15,84).

1.3.3.1 Ätiologie

Beim APS Typ 2 sind die Gene des Chromosoms 6 von Bedeutung. Auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 ist der Sitz der HLA Antigenen. Das HLA-Antigen System manifestiert genetische Oberflächenmerkmale auf den kernhaltigen Zellen, die wichtig zur Unterscheidung von körpereigenen und körperfremd sind. Deshalb hat dieses System auch eine entscheidende Bedeutung bei Organtransplantationen, Knochenmarkspenden und der Erkennung von Krankheitsrisiken (33). Bezüglich der HLA Antigenen, ist

anzumerken, dass es sich bei diesem Syndrom um eine Kombination von HLA Klasse 1 und Klasse 2 Antigenen handelt. Die HLA Antigen Klasse 1 umfasst B, C und A, welche auf allen kernhaltigen Zellen vorkommen. Bei der HLA Antigen Klasse 2 handelt es sich um Antigene DP, DQ und DR die auf den B-Lymphozyten und Makrophagen zu finden sind (50). Das HLA DR3-DQB1*0201 Antigen ist assoziiert mit einer Erkrankung die mehrere Komponenten beinhaltet. Diabetes mellitus Typ 1 entspricht dem Antigen HLA DR4-DQB1*0302. Beide zuvor genannten HLA Antigene gehören der Klasse II an, wie zuvor erklärt. Die, der HLA Klasse I angehörenden, Antigene sind die Antigene die mit dem Morbus Basedow assoziiert sind, auf dem HLA-B8 Allel HLA-B8/DRw3 (33). Bei dem APS 2 wird ein autosomal rezessiver Erbvorgang angenommen (13).

1.3.3.2 Klinik

Das APS 2 tritt im Gegensatz zum APS 1 bei Erwachsenen zwischen dem dreißigsten und vierzigsten Lebensjahr auf und ist insgesamt häufiger zu verzeichnen als das APS 1. Pro Jahr sind 1-2:100.000 Patienten betroffen mit einem Verhältnis von 1:3 männlich zu weiblich. APS 2 wird polygenetisch dominant vererbt. Zum klinischen Verlauf ist zu sagen, dass zunächst die adrenale Erkrankung, der Morbus Addison, auftritt, gefolgt von einer Autoimmunthyreoiditis (Schmidt-Syndrom) und/oder von Diabetes mellitus Typ 1 (Carpenter-Syndrom). Die adrenale Erkrankung kann des Weiteren der Grund für zusätzliche endokrine Erkrankungen sein (33).

1.3.4 APS 3

Immer liegt hier eine Autoimmunthyreoiditis vor. Allerdings ist nicht festgelegt welche es ist. Möglich sind eine symptomlose Autoimmun-Thyreoiditis, die Hashimoto-Thyreoiditis, ein primäres Myxödem, ein prätibiales Myxödem, Morbus Basedow oder eine endokrine Orbitopathie (15,84).

APS 3A

Beim APS 3A liegt zum einen die zuvor erwähnte Autoimmunthyreoiditis vor und zum anderen eine endokrine Autoimmunerkrankung. Dies können Diabetes mellitus Typ 1, Adeno- und Neurohypophysitis, Erkrankung der Ovarien oder die Hirata-Krankheit sein (15,84).

APS 3B

Hier kommt es zusätzlich zu einer gastrointestinalen oder einer Leber-Autoimmunerkrankung. Zu diesen können eine autoimmune Gastritis, eine perniziöse Anämie, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, eine Autoimmunhepatitis oder eine primäre biliäre Zirrhose zählen (15,84).

APS 3C

Neben den Autoimmun-Thyreoiditis liegt hier eine neurale oder neuromuskuläre oder eine Hautautoimmunerkrankung, wie Vitiligo, Alopecia areata, Myasthenia Gravis, Multiple Sklerose, das Stiffman Syndrom oder eine chronische Urtikaria. Dieser Typ ist für diese Arbeit von besonderer Bedeutung, da die Vitiligo hierfür ausschlaggebend sein kann (15,84).

APS 3D

Bei APS 3D sind die vaskulären, die hämatologischen oder die Kollagenautoimmunerkrankungen entscheidend. Zu diesen zählen systemischer oder diskoider Lupus erythematodes, die rheumatische Arthritis, die seronegative Arthritis, eine systemische Sklerose, das Sjögren Syndrom, Morbus Werlhof, das Antiphospholipid-Syndrom oder eine Vaskulitis (15,84).

Autoimmunthyreoiditis

Hashimoto-Thyreoiditis

Morbus Basedow

Idiopath. Myxödem

Symptomlose
Autoimmunthyreoiditis

Endokrinolog.
Ophthalmopathie

+			
Diabetes mellitus Typ 1	Chron. atroph. Gastritis	Vitiligo	SLE oder DLE
Autoimmunpankreatitis, Hirata-Syndrom	Perniziöse Anämie	Alopecia	Kollagenosen
Lymphat. Hypophysitis	Zöliakie	Myasthenia gravis, Stiffman-Syndrom	Rheumat. Arthritis, seroneg. Arthritis
POF-Syndrom	Chron. entzündl. Darmerkrankungen	Multiple Sklerose	System. Sklerose
	Autoimmunhepatitis		Sjögren-Syndrom, Morbus Werlhof, Antiphospholipid- Syndrom Vaskulitis
	Primäre biliäre Zirrhose		
3A	3B	3C	3D

Tabelle 3: Charakteristika von APS Typ 3, mod. nach Betterle *et al.* (14,15)

1.3.4.1 Ätiologie

Auch hier spielt schon das zuvor beschriebene HLA Allel System, welches auf dem Chromosom 6 lokalisiert ist, die entscheidende Rolle. In zwei Studien zum Thema APS Typ 3 wurde jeweils der Zusammenhang mit dem MCH Klasse II

Antigenen, auf spezifischen HLA Allelen, festgestellt. In der ersten Studie, einem Case Report von Turkoglu *et al.*, wurde der Fall eines 12jährigen Jungens mit generalisierter Vitiligo, Alopecia universalis und einer Hashimoto-Thyreoiditis, somit einem APS 3C, beschrieben. Bezüglich der genetischen Disposition wurde hier dargelegt, dass der HLA-DDQB1*03 Haplotyp meistens mit der Autoimmunthyreoiditis assoziiert ist und der HLA-DRB1*04 Haplotyp der Autoimmunthyreoiditis mit Vitiligo. Bei der Alopecia totalis und Alopecia universalis sind die HLA-DRB1*0401 Antigene und HLA-DQB1*0301 Antigene häufig nachzuweisen. Deshalb wurde angenommen, dass für ihren Patienten möglicherweise der Haplotyp HLA-DRB1*04 den genetischen Lokus darstellt, doch nachgewiesen werden konnte diese Hypothese nicht (126). In der zweiten Studie, eine klinische Studie von Ben-Skowronek *et al.*, wurden 461 Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht, wobei sich ergab, dass 11,5 % dieser Kinder an APS 3A, Diabetes mellitus Typ 1 und einer Autoimmunthyreoiditis, und 3,5% an APS 3C, Diabetes mellitus Typ 1 und Zöliakie oder juveniler ideopathischer Arthritis (JIA), Psoriasis oder Vitiligo, leiden. Bezüglich der Patienten mit APS 3A wurden hier die HLA Klasse II Gene, HLA-DQ2 und HLA-DR3, als ausschlaggebend angesehen. Für alle Untergruppen des APS 3 wurde neben dem HLA-Lokus u.a. auch noch das PTPN22 und CTLA4 als Genlokus ausgemacht (13).

In einer Studie aus dem Jahr 2005 fand eine genauere Untersuchung des Auftretens des HLA-DRB1*04 Allels statt. Verglichen wurden mexikanische Patienten mit Vitiligo und einer Autoimmunthyreoiditis mit gesunden mexikanischen Patienten. Dabei ergab sich eine signifikante Erhöhung des HLA-DRB1*04 Allels. Auch im Vergleich mit Patienten, die nur an der Vitiligo leiden, konnte eine Signifikanz festgestellt werden (93). Somit könnte das HLA-DRB1*04 Allel ein spezifischer Marker für das APS 3C sein.

Bei dem APS 3 wird ein autosomal dominanter Erbgang in Betracht gezogen, auf Grund des oft positiven familiären Hintergrundes. Dies stellte sich besonders beim APS 3A heraus (13).

1.3.4.2 Klinik

Der Verlauf der Erkrankung ist heterogen. Die Kombinationsvielfalt ist groß, da auch die einzelnen Untergruppen wiederum mehrere Autoimmunerkrankungen beinhalten. Des Weiteren konnte hierzu auch keine Literatur gefunden werden, die den Verlauf darlegen könnte.

1.3.5 APS 4

Hierbei handelt es sich um Kombinationen von Autoimmunerkrankungen, die die zuvor genannten Syndrome nicht enthalten. Zum Beispiel eine Kombination von Vitiligo und Alopecia areata oder von Diabetes mellitus Typ 1 und Vitiligo. Auch bei diesem Typ des APS kann die Vitiligo eine der entscheidenden Autoimmunerkrankungen sein (15,84).

1.3.6 Therapie der APS

Bei allen Typen der APS richtet sich die Therapie nach der jeweiligen Autoimmunerkrankung. Es gibt kein Therapiekonzept, was sich nach der Kombination der Erkrankungen richtet. Somit muss ein patientenbezogenes individuelles Therapiekonzept entwickelt werden.

1.4 Vitiligo - APS

Für alle zuvor erörterten Syndrome gilt, dass eine Assoziation mit Vitiligo möglich ist. Doch meistens wird Vitiligo nur mit zwei der APS in Zusammenhang gebracht, und zwar mit dem APS Typ 3C und APS Typ 4 (15).

Beim APS Typ 3C liegt eine Assoziation mit einer Autoimmunthyreoiditis, wie u.a. die Hashimoto-Thyreoiditis oder dem Morbus Basedow, vor. Bei aktuellen Übersichtsarbeiten von van Geel *et al.* wurden 700 Patienten, die an einer generalisierten Vitiligo leiden, zur Assoziation mit Autoimmunerkrankungen untersucht. Von den 15,4 % der betroffenen Patienten, leiden 9,6% an einer Autoimmunthyreoiditis. 73,1% (13,4% der gesamten Kohorte) dieser Patienten sind weiblich und 38,8% weisen einen positiven familiären Hintergrund bezüglich der Vitiligo auf (129). Eine Kombination von Vitiligo mit einer weiteren

Autoimmunerkrankung, ausgenommen der Autoimmunthyreoiditis, wird dem APS Typ 4 zugeordnet. In einer Übersichtsarbeit von Amerio *et al.* werden verschiedene mögliche Erkrankungen genannt, unter anderem auch Alopecia areata und Diabetes mellitus Typ 1, siehe Tabelle 4 (6). Auch andere Studien haben sich mit diesem Thema beschäftigt. Es zeigte sich, dass bei chinesischen Vitiligopatienten die Alopecia areata signifikant öfter auftritt, im Gegensatz zu Vitiligopatienten mit kaukasischem Hintergrund (80). In Bezug auf den Diabetes mellitus Typ 1 konnte festgestellt werden, dass sich eine Assoziation meistens nur bei spezielleren vitiligospezifischen Patientenfällen zeigen. Bei kaukasische Patienten, die an einer generalisierten NSV leiden, konnte signifikant häufiger ein Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt werden (67). Allerdings konnte diese nicht bei einem unselektierten kaukasischen Patientenkollektiv bestätigt werden (4).

Insgesamt sind weibliche Vitiligopatienten häufiger von einer Assoziation mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen betroffen, welcher in absteigender Häufigkeit die Autoimmunthyreoiditis, (die Psoriasis,) die Diabetes mellitus und die Alopecia areata ist (6,129).

Erkrankungen, die mit Vitiligo assoziiert sind.

Schilddrüsenerkrankungen

Diabetes mellitus

Morbus Addison

Lupus erythematosus

Alopecia areata

Myasthenia gravis

Perniziöse Anämie

Rheumatische Arthritis

Sarkoidose

Chron. Active Hepatitis

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom

Psoriasis

Lichen planus

APS Typ 1-4

Tabelle 4: Erkrankungen, die mit Vitiligo assoziiert sind, mod. nach
Amerio et al. (6)

2. Patienten und Methode

2.1 Patienten

Dieser Arbeit liegen Krankenakten von insgesamt 384 Patienten vor, die sich im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2012 in der Hautklinik der Westfälischen Wilhelms Universität Münster erstmalig in der Pigmentsprechstunde oder im Rahmen einer therapeutischen Reevaluation in der Poliklinik vorgestellt haben. Generiert wurden diese Patientenfälle mittels des Reportgenerators. Dieses Tool der elektrischen Datenbank Orbis® hat mit dem CCD-Diagramm „Vitiligo“ als Suchbegriff gearbeitet. Alle diese Akten wurden auf definierte Aspekte geprüft und entsprechend sortiert. Von den 384 vorliegenden Patientenakten konnten insgesamt 254 in die Auswertung integriert werden, da nur bei diesen nach Aktendurchsicht die Diagnose Vitiligo verifiziert werden konnte. Dies ist als Hauptkriterium festgelegt, um die Zielsetzung dieser Arbeit zu verwirklichen. Die 130 Patienten, die nicht in die Auswertung integriert wurden, litten an Pigmentstörungen, die nicht der Vitiligo zu geordnet werden.

2.2 Methode

Alle vorliegenden Krankenakten wurden anhand zuvor eigens definierter Parameter untersucht. Diese Untersuchungsparameter lassen eine Unterteilung in demografische und klinische Aspekte zu.

2.2.1 Demografische Aspekte

Zu den in dieser Arbeit relevanten demografischen Parametern zählen das Geburtsdatum und das Geschlecht der beteiligten Patienten. Folglich ergab sich aus dieser Erhebung das aktuelle Alter der Patienten. Diese Informationen konnten anhand des Aufnahmeformulars der dermatologischen Ambulanz der Hautklinik des Universitätsklinikums Münster oder anhand der patientenbezogenen Daten eines internen oder externen Arztbriefes erhoben werden. Auf die angesprochenen Arztbriefe konnte nur dann zurückgegriffen werden, wenn diese den entsprechenden Patientenakten vorlagen.

2.2.2 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter bezogen sich zum einen auf den Faktor Vitiligo und zum anderen auf den Faktor der zusätzlich auftretenden Autoimmunerkrankungen. Als klinische Parameter wurden bezüglich der Vitiligo der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns (Angabe in Jahren), die Klassifizierung der Vitiligo in segmentale oder nicht-segmentale Form, der Subtyp der NSV und der genetische Hintergrund in Bezug auf die Vitiligo erhoben. In Bezug auf die zusätzlichen Autoimmunerkrankungen wurde nur das Vorkommen dieser dokumentiert. Im dem Fall, dass Patienten die einem APS zugeordnet werden konnten, wurde auch der Krankheitsverlauf aller relevanten Erkrankungen sowie die Gründe für die Vorstellung in der Hautklinik dokumentiert. Im Folgenden sollen die zuvor genannten Parameter erläutert werden.

Zeitpunkt des Krankheitsbeginns der Vitiligo

Grundlage für die Erhebung dieser Informationen konnten sowohl das Aufnahmeformular der dermatologischen Ambulanz der Hautklinik des Universitätsklinikums Münsters sein, welches bei einem Erstbesuch vom diensthabenden Arzt ausgefüllt wird, als auch ein Arztbrief eines diensthabenden Arztes oder eines externen Behandlers im Rahmen einer Überweisung. Als spätester Aufnahmezeitpunkt beziehungsweise Datierungszeitpunkt der Aufnahmeformulare und Arztbriefe wurde der 31.12.2012 festgelegt.

Klassifizierung der Vitiligounterformen in segmental oder nicht-segmental

Um eine Klassifizierung vornehmen zu können, mussten sowohl die Skizzierung der klinischen Befunde im Aufnahmeformular, die schriftliche Dokumentation der körperbezüglichen Ausbreitung, der Lokalisation und des Verlaufs der Behandlung eingeschlossen werden. Auch auf histologische Befunde wurde eingegangen, soweit diese vorhanden waren.

Subtyp der NSV

Die Unterform NSV kann noch weiter klassifiziert werden, im Gegensatz zum segmentalen Typen. Zu den Subtypen zählen der generalisierte Typ, der akrofaziale, der fokale, der mukosale, der akrale und der faziale Typ. Dieser ist anhand der Aufzeichnungen über die Lokalisation und der Ausbreitung der Vitiligobehandlung am Körper zu bestimmen.

Vorkommen zusätzlicher Autoimmunerkrankungen

Meistens konnten diese Informationen aus den Angaben, welche vom Patienten gemacht wurden, entnommen werden und auch die beiliegenden Arztbriefe lieferten nützliche Informationen. Allerdings war dies nicht in allen Fällen ausreichend. Daraufhin mussten diese Informationen zum Teil aus Laborwerten, hauptsächlich Blutwerte, die den Krankenakten beilagen gefiltert werden, oder es musste Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt des betroffenen Patienten gehalten werden.

Genetischer Hintergrund bezüglich der Vitiligo

Hierbei handelt es sich um eine rein anamnestische Daten, zu denen die Patienten befragt wurden. Wie schon zuvor erklärt, konnte man sowohl Bezug auf das Aufnahmeformular als auch auf die beiliegenden Arztbriefe nehmen.

2.2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die erhobenen Daten in Microsoft® Excel und IBM® SPSS® Statistics Version 21 übertragen. Mittels Microsoft® Excel konnten zunächst die Informationen in tabellarischer Form zusammengetragen

werden. Auch für erste Auswertungen bezüglich des Alters der Patienten bei Krankheitsbeginn der Vitiligo wurde Microsoft® Excel genutzt. Nach Übertragung der gesammelten Daten in IBM® SPSS® Statistics Version 21 und auch in IBM® SPSS® Statistics Version 22, verhalf dies des Weiteren zur Berechnung und grafischen Darstellung der Verteilungsverhältnisse der Vitiligoklassifizierungen und der entsprechenden Subtypen der NSV, des Vorkommens der zusätzlichen Autoimmunerkrankungen mit einbegriffen der krankheitsbezogenen Klassifizierung und der Auswertung des genetischen Hintergrundes bezüglich der Vitiligo. Daraufhin wurden statistische Zusammenhänge, wie Verteilungsverhältnisse, Häufigkeiten und Medianberechnungen, betreffend das Alter bei Krankheitsbeginn, des Vorkommens weiterer Autoimmunerkrankungen und dem genetischen Hintergrund mit der Klassifikation der Vitiligo erstellt und verglichen.

2.2.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche fand zum einen durch das Lesen von Fachliteratur der Zweigbibliothek Medizin der Universitätsbibliothek der WWU Münster zum anderen durch das Nutzen von Onlinesuchmaschinen und Onlinebibliotheken statt. Dabei dienten die Suchmaschine Google® bzw. spezieller GoogleScholar® und die Onlinebibliothek NCBI PubMed® als Medium. Für das Anlegen des Literaturverzeichnisses wurde ProQuest RefWorks® genutzt.

2.2.5 Zusammenfassung des Patientenkollektivs

Zusammenfassend betrachtet besteht das untersuchte Patientenkollektiv aus 254 Patienten, welche alle die gesicherte Diagnose Vitiligo haben. Von diesem Kollektiv sind 92 Patienten männlich und 162 Patienten weiblich. Prozentual ausgedrückt bedeutet dies 36,2% männlich zu 63,8% weiblich (Abb. 5).

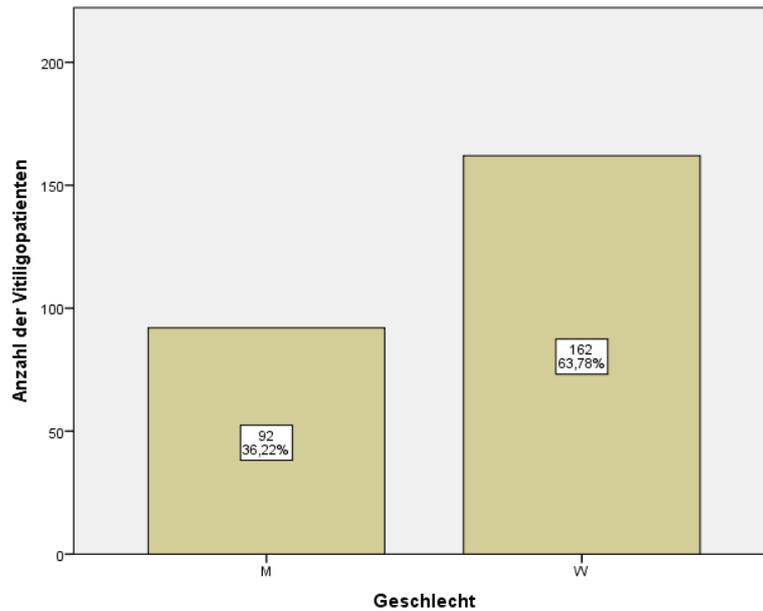


Abb. 5: Geschlechterverteilung der Vitiligopatienten. M=männlich, W=weiblich

Das Alter des Patientenkollektivs erstreckt sich von den jüngsten Patienten mit 3 Jahren bis zu den ältesten Patienten mit 83 Jahren (Abb. 6). Im Mittel liegt das Alter bei 31,79 Jahren. Somit ist eine breite Spannweite vorhanden.

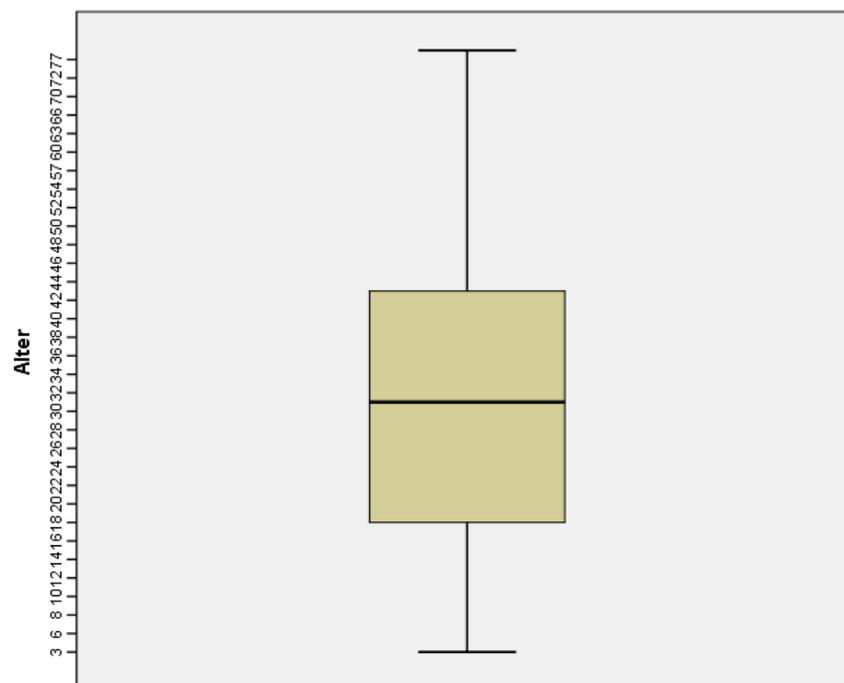


Abb. 6: Altersverteilung der Vitiligopatienten

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der retrospektiv durchgeführten Analysen dargelegt. Die Ergebnisse gliedern sich in mehrere Teile. Im ersten Teil werden die vitiligo-bezüglichen Aspekte der Analyse erläutert und im darauffolgenden zweiten Teil wird auf die Aspekte der APS und der dazugehörigen Autoimmunerkrankungen eingegangen. Abschließend werden Verknüpfungen zwischen den beiden ersten Analysen hergestellt.

Wie schon zuvor im Patientenkollektiv genannt, wurde die Krankheit Vitiligo bei 254 der beteiligten Patienten gesichert diagnostiziert. Diese Patienten wurden entsprechend der derzeit angesehenen Klassifizierung eingeteilt. Von den 254 Personen leiden demnach 24 an einer SV und die übrigen 230 an einer NSV. Es gab keine Patienten, die an der universellen Form der Vitiligo erkrankt sind. Prozentual ausgedrückt liegt hier ein Verhältnis von 9,4% zu 90,6% vor, womit die eindeutige Mehrheit auf Seiten der nicht-segmentalen Form liegt (Abb.7).

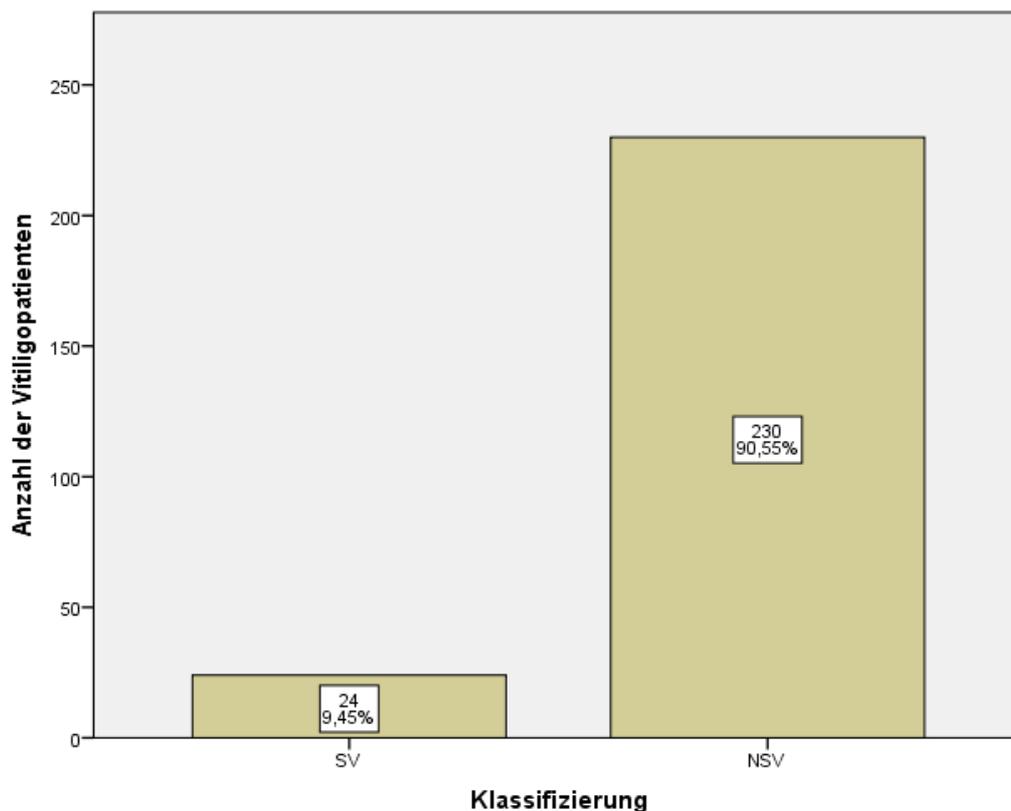


Abb.7: Anzahl der Patienten nach Vitiligo-Klassifizierung

Für die größere der beiden Gruppen, die 90,6%, die an der NSV leiden, erfolgte eine weitergehende Klassifizierung, die der in Abschnitt 1.3.3 beschriebenen entspricht. Hierbei konnten sechs Subtypen anhand der Läsionsbeschreibungen der Patientenakten differenziert werden. Diese sind die generalisierte NSV, die akrofaziale, die fokale, die mukosale, die akrale und die faziale NSV. Es wurde festgestellt, dass 198 Patienten, 86,1%, an der generalisierten Form leiden. Weitere 16 Personen, entsprechend 7,0%, erkrankten an der akrofazialen Form, je 5, 2,2%, an der fazialen und fokalen Form und je 3, 1,3%, an der mukosalen und akralen Form. Abschließend ist zur Analyse der Klassifikation der Vitiligo anhand der Lage und Ausdehnung der Vitiligoherde zu sagen, dass der generalisierte Subtyp der NSV das klar dominierende Krankheitsbild darstellt (Abb.8).

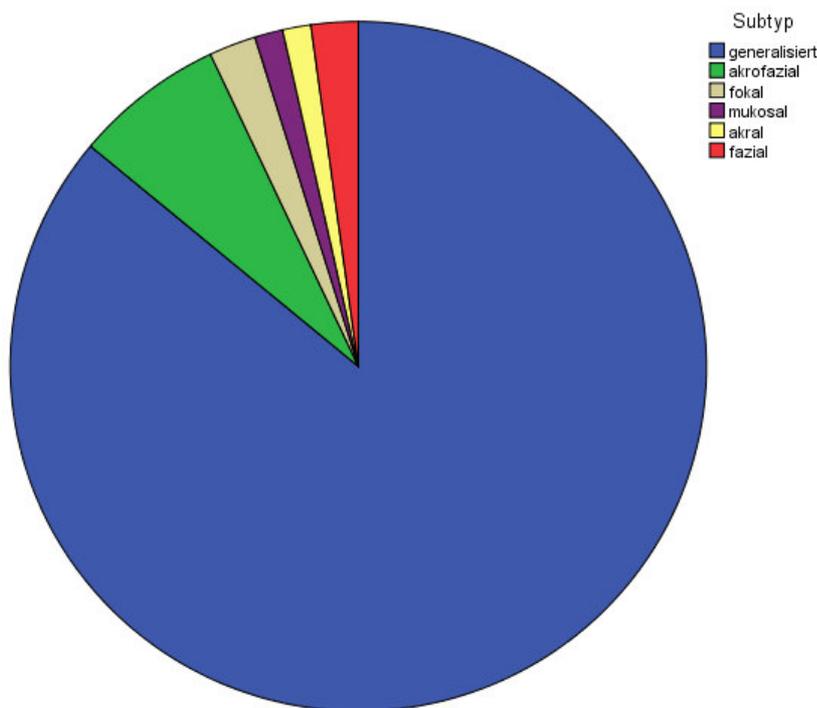


Abb.8: Verteilung der Subtypen der NSV

Wie bereits in der Methodenbeschreibung erwähnt, wurde das Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn erhoben. Dieses wurde durch das Geburtsjahr der Patienten und durch die Jahresangabe zum Erstauftreten der Vitiligoherde

berechnet. Allerdings konnte bei vier Patienten das Jahr des Krankheitsbeginns nicht ermittelt werden, worauf hin nur die restlichen 250 Patienten einbezogen werden konnten. Die vier fehlenden Patienten gehören alle der Gruppe der Patienten an, die einer generalisierten NSV erkrankt sind. Die Untersuchung ergab einen Mittelwert des Alters bei Krankheitsbeginn von 23,62 Jahren. Im Einzelnen sieht die Verteilung wie folgt aus: Im Fall der SV erstreckt sich das Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn von 2 Jahren bis zu 49 Jahren. Alle 24 Patienten konnten als gültig eingeschlossen werden und es ergab sich ein Median von 13,5 Jahren. Bei den Patienten der NSV liegt eine Altersspanne von 0 Jahren bis 76 Jahren bei einem Median von 22,5 Jahren vor, wobei nur 226 Patienten für gültig erklärt werden konnten. Die vier Patienten, die nicht berücksichtigt wurden, hatten keine Angaben zum Beginn der Krankheit gemacht (Abb.9).

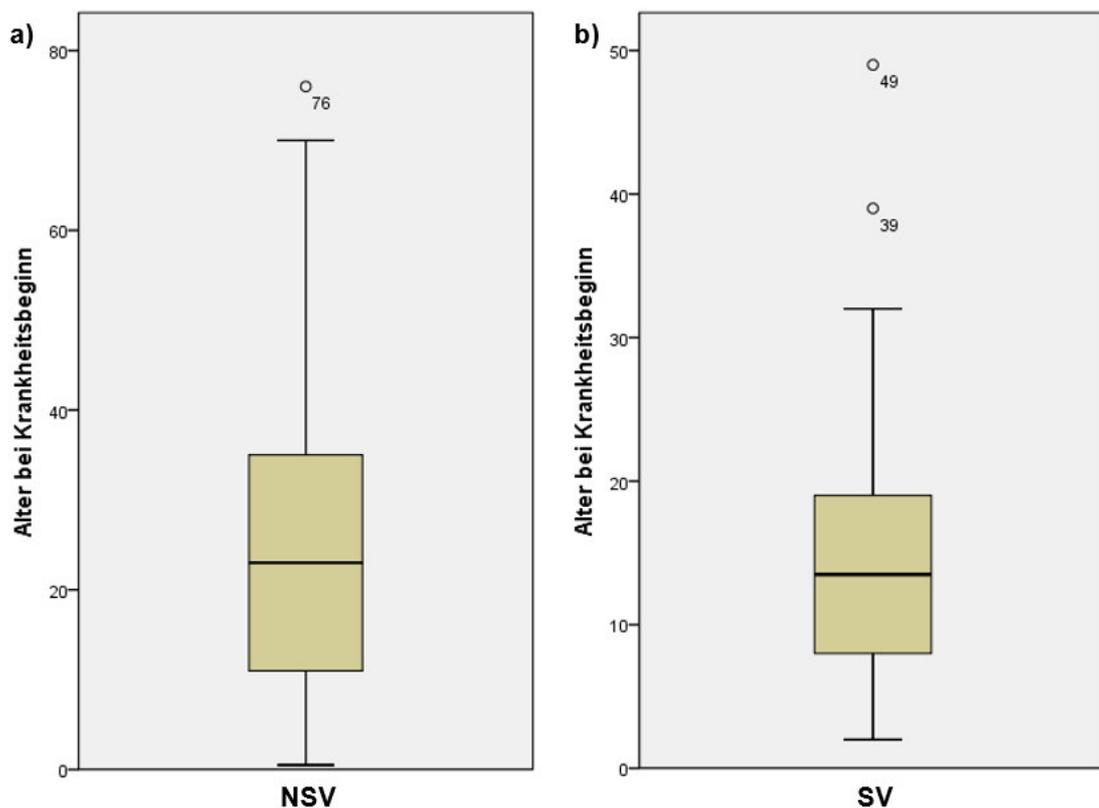


Abb. 9: Altersverteilung bei Krankheitsbeginn a) bei NSV-Patienten b) bei SV-Patienten

Für die einzelnen Subtypen der NSV sieht die Verteilung des Alters bei Krankheitsbeginn wie folgt aus; im Falle der generalisierten NSV wurden 194 Patienten als gültig in die Berechnung eingeschlossen. Die Altersspanne verläuft von 1 Jahren bis 76 Jahren und der Median liegt bei 21,0 Jahren. Die 16 Patienten der akrofazialen NSV konnten alle als gültig eingestuft werden. Die jüngsten Patienten sind 3 Jahre und die ältesten 45 Jahre alt. Es ergibt sich ein Median von 30,5 Jahren. Fünf Patienten, die alle eine gültige Angabe machten, gehören der Gruppe der Patienten mit fokaler NSV an. Hier erstreckt sich das Alter von 5 Jahren bis zu 35 Jahren und der Median liegt bei 11,0 Jahren. Die Altersspanne der drei Patienten der mukosalen NSV reicht von 27 Jahren bis 44 Jahren. Hier sind alle Patienten als gültig einzustufen und es ergibt sich ein Median von 40,0 Jahren. Auch das Kollektiv der Patienten mit akraler NSV zählt drei gültige Fälle, deren Alter sich von 25 bis 45 Jahren erstreckt. In diesem Fall liegt der Median bei einem Alter von 25,0 Jahren. Die letzte Gruppe, deren Alter bei Krankheitsbeginn analysiert wurde, ist die Gruppe der Personen mit fazialer NSV. Sie besteht aus fünf Patienten, deren Altersspanne von 4 bis 40 Jahren reicht mit einem Median von 25,0 Jahren. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die größte Altersspanne bei der generalisierten NSV vorliegt und die geringste bei der akralen NSV. In Bezug auf den Median ist der Größte bei der mukosalen NSV mit 40,0 Jahren ermittelt worden und der Geringste beim fokalen Subtyp mit 11,0 Jahren. Insgesamt liegt bezüglich des Alters bei Krankheitsbeginn eine hohe Varianz vor und eine sehr weite Altersspanne (Abb.10).

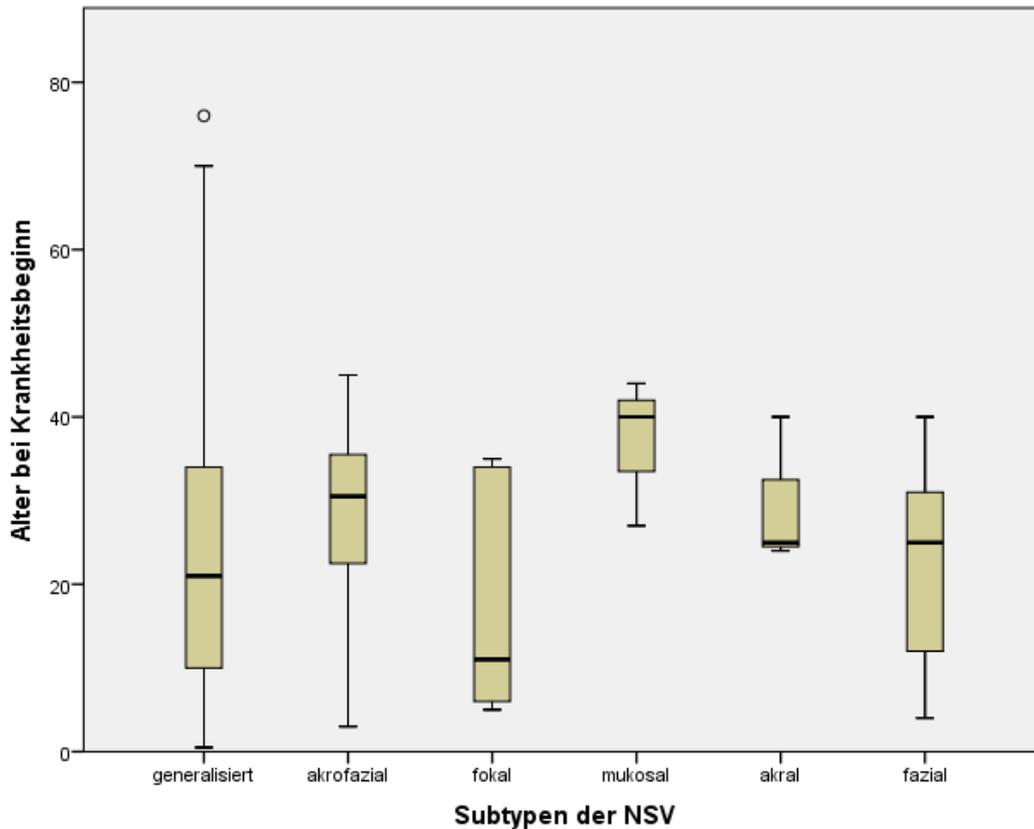


Abb. 10: Alter bei Krankheitsbeginn nach Subtyp der NSV

Neben den Daten zum Alter bei Krankheitsbeginn wurden auch Aufzeichnungen in Bezug auf das Geschlecht der Patienten erstellt, um diese mit anderen Variablen in ein Verhältnis zu setzen. Dabei wurde erneut die Klassifizierung der Vitiligo in die segmentale und nicht-segmentale Form und die entsprechenden Subtypen der NSV herangezogen.

Die Geschlechterverteilung zeigt in beiden Klassifizierungskategorien eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes in beiden Kategorien. Bei der NSV liegt das Verhältnis vom weiblichen zum männlichen Geschlecht bei 147 zu 83, prozentual ausgedrückt 63,9 % zu 36,1%. Somit kann man hier von einem 2:1 Verhältnis zu sprechen. Auf Seiten der SV zeigt sich ein ebenso deutliches Ergebnis mit wiederum einem 2:1 Verhältnis. Hier sind es 15 Frauen zu 9 Männern, also 62,5% zu 37,5% (Abb. 11).

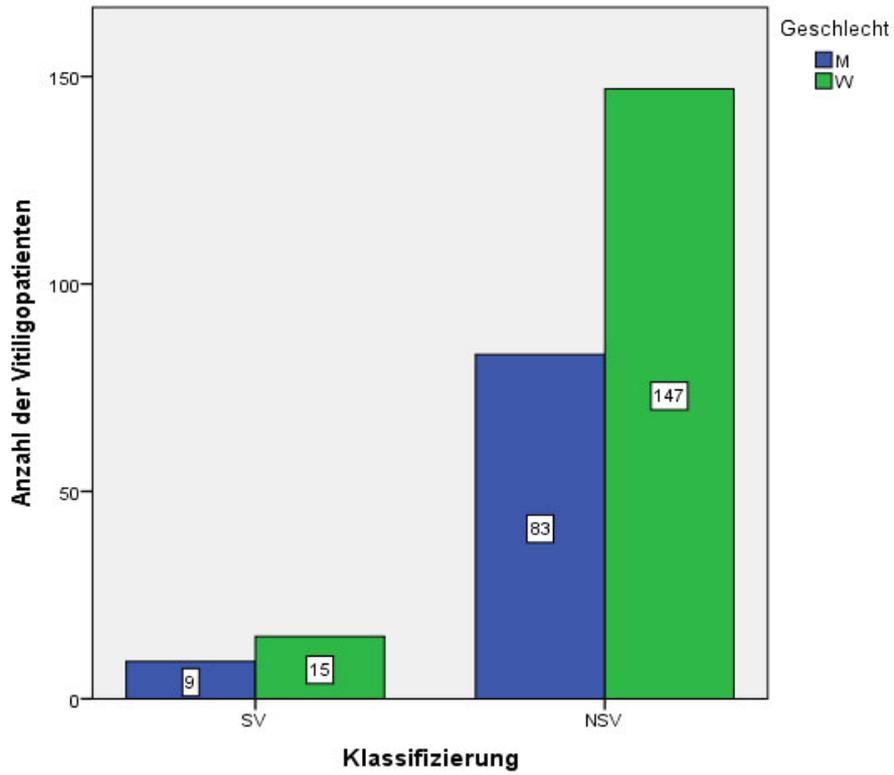


Abb. 11: Geschlechterverteilung der SV und NSV

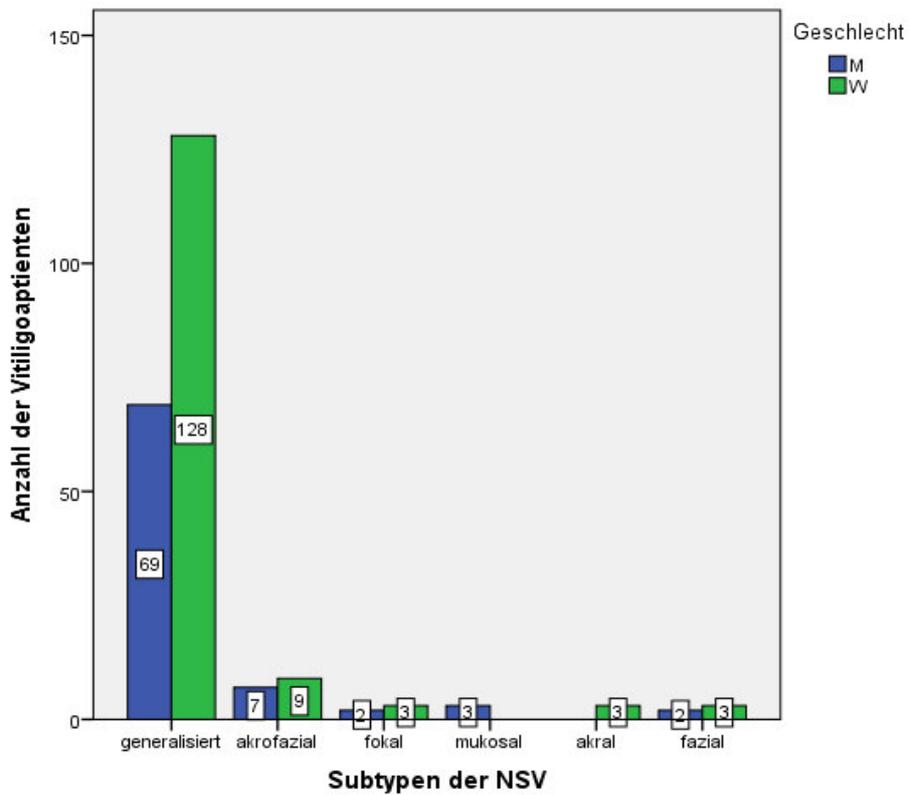


Abb.12 Geschlechterverteilung der Subtypen der NSV

Auch bei allen Subtypen der NSV, mit Ausnahme der mukosalen NSV, sind die Frauen in der Überzahl. Im Fall der mukosalen NSV, von der im vorliegenden Datensatz nur Männer betroffen sind, liegt die Fallzahl allerdings auch nur bei drei (Abb.12). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das ungefähre 2:1 Verhältnis der Geschlechterverteilung aus dem gesamten Patientenkollektiv, auch bei den Klassifizierungen und den Subtypen der NSV, wiederfindet.

Eine weitere Frage, die anhand des vorhandenen Vitiligopatientenkollektivs beantwortet werden konnte, war die Frage nach dem genetischen Hintergrund. Dafür wurden die Angaben zur Familienanamnese in den entsprechenden Akten herangezogen. Es wurde nur auf das autoimmunologische Krankheitsbild Vitiligo eingegangen und nicht auf zum Teil weiteren Autoimmunerkrankungen. Von den 254 Patienten gaben 28 Patienten an, mindestens einen Verwandten ersten Grades zu haben, der auch an Vitiligo erkrankt ist.

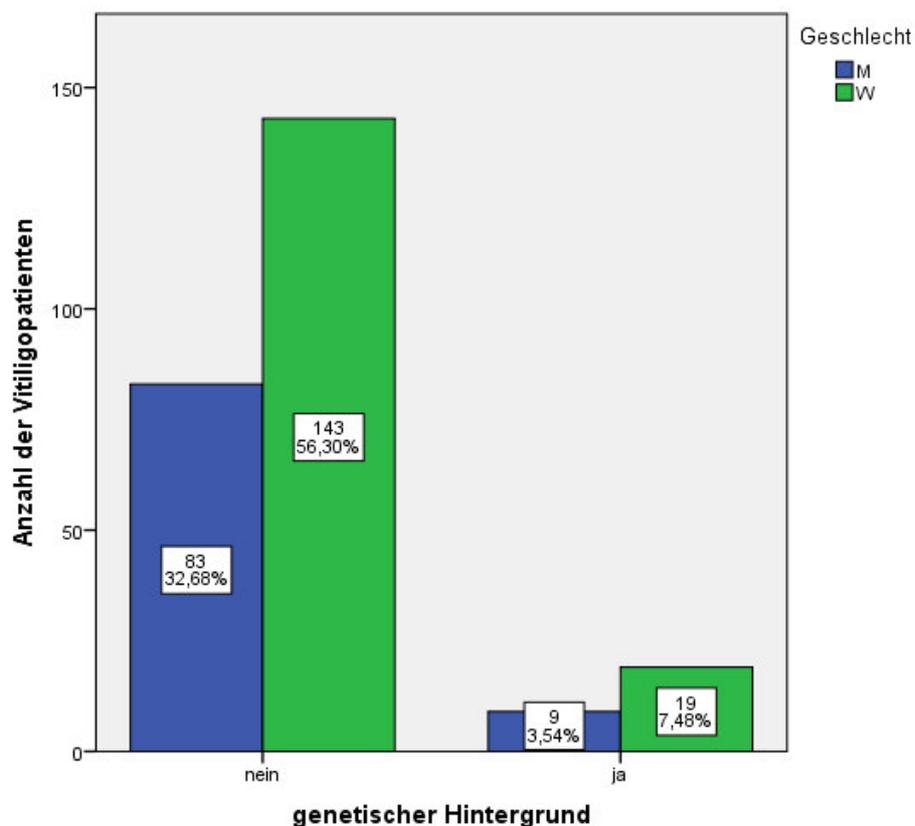


Abb.13: Geschlechterverteilung bezüglich des genetischen Hintergrundes von Vitiligo

Dies konnte sowohl die vorherige Generation (Eltern, Tanten, Onkel), dieselbe Generation (Geschwister, Cousinen, Cousins), als auch die nachfolgende Generation (Kinder) betreffen. Prozentual ausgedrückt haben 11% der Patienten einen genetischen Hintergrund in Bezug auf die Vitiligo. Von diesen 28 Patienten sind 19 weiblich, was auch wieder die ungefähre 2:1 Verteilung von weiblich zu männlich des Patientenkollektivs spiegelt (Abb.13).

Heruntergebrochen auf die beiden Unterformen SV und NSV sieht die Verteilung der Vorkommen eines genetischen Hintergrundes anders aus. Von den 24 Patienten, die an SV leiden, haben fünf einen genetischen Hintergrund, das bedeutet in Prozent 20,8%. Bei den 230 NSV-Patienten haben 23 Personen eine positive Familienanamnese, was einem Anteil von 10% entspricht.

Im zweiten Teil der Analyse geht es wie zuvor schon erwähnt um den Aspekt der Autoimmunerkrankungen. Zum einen wird darauf eingegangen, ob sie nachweisbar sind, und zum anderen wird untersucht, welche diese im Genauen sind. Genau zu wissen, um welche Autoimmunerkrankungen es sich handelt, ist besonders im Hinblick auf die Einteilung in die APS wichtig und somit für die jeweiligen Verknüpfungen. Da die Vitiligo eine Autoimmunerkrankung ist, muss man verdeutlichen, dass es um den Nachweis von Autoimmunerkrankungen geht, die zusätzlich auftreten. Grundsätzlich konnte bei 39 Patienten, 15,4%, festgestellt werden, dass mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung vorliegt. Von diesen 39 Patienten sind 35 weiblich und 4 männlich. In diesem Fall zeigt sich eine deutliche Geschlechterverteilung zu Gunsten des weiblichen Geschlechts mit 89,7% (Abb.14).

Entsprechend der Klassifizierung ergeben sich die gleichen Prozentwerte, von den 39 Patienten leiden 10,3% an SV und 89,7% an NSV. Aufgespalten in SV und NSV, sind vier der 24 SV-Patienten betroffen und 35 der 230 NSV-Patienten, was prozentual 16,7 % respektive 16,1%, ausmacht (Abb. 15). Nach diesen Ergebnissen scheint nur ein sehr geringer Unterschied zwischen der SV und NSV vorzuliegen.

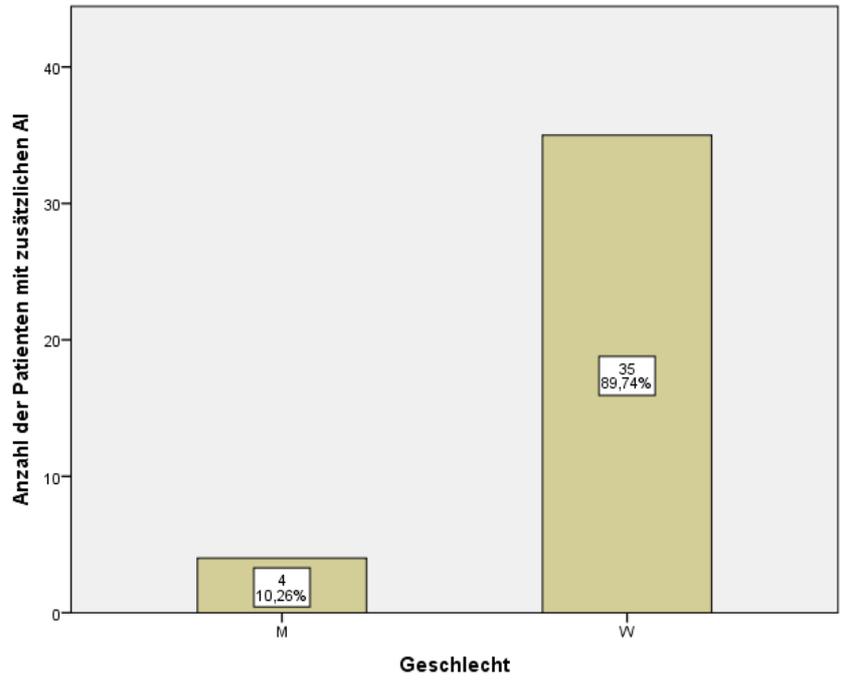
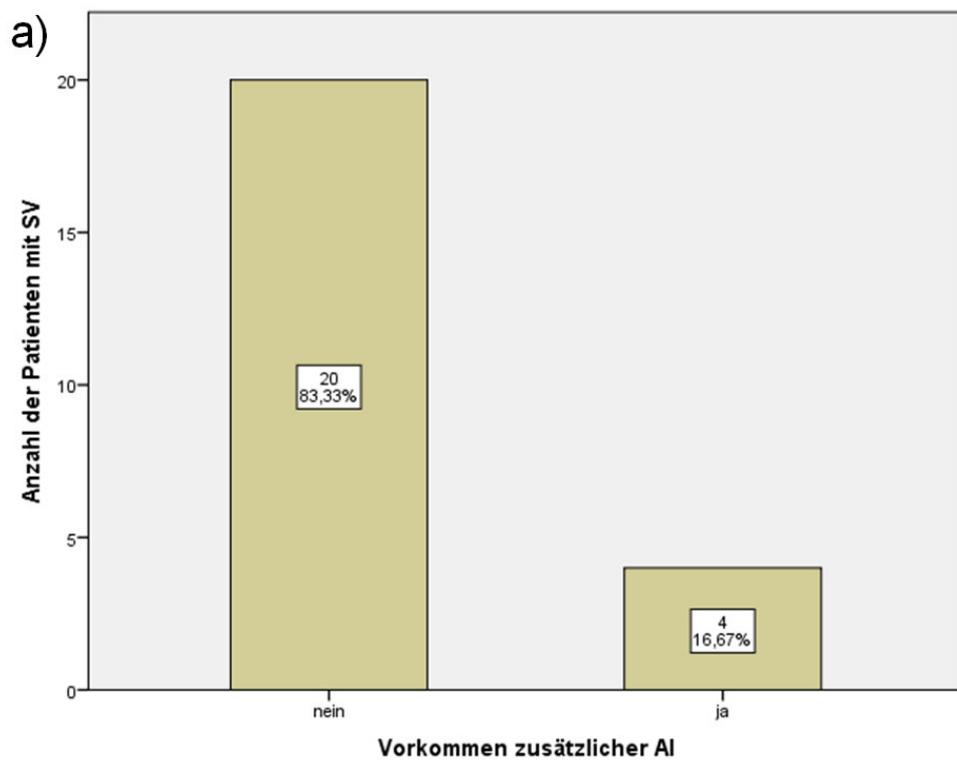


Abb.14: Geschlechterverteilung bezüglich des Vorkommens weiterer Autoimmunerkrankungen



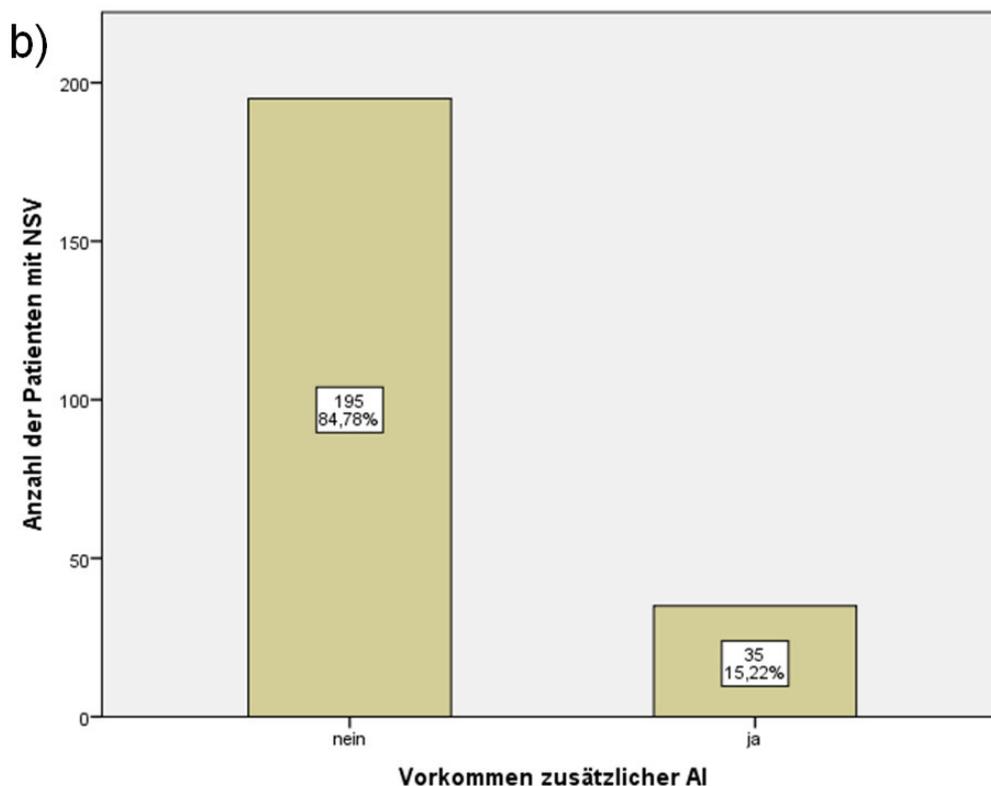


Abb. 15: Vorkommen von zusätzlichen Autoimmunerkrankungen a) bei SV und b) bei NSV im Vergleich

In Bezug auf die Subtypen der NSV ist das Vorkommen der Autoimmunerkrankungen keineswegs ausgeglichen. Weder beim akrofazialen, beim mukosalen, noch beim fazialen Subtyp kam es vor, dass zusätzliche Autoimmunerkrankungen diagnostiziert wurden. 31 der 35 betroffenen Patienten entfallen auf die generalisierte NSV, entsprechend 88,6%. Die übrigen 11,4% verteilen sich mit je 5,7% auf den akralen und den fokalen Typ. D.h., 15,7 % der Patienten die an einer generalisierten NSV erkrankt sind, leiden auch an einer bzw. mehreren zusätzlichen Autoimmunerkrankungen (Abb. 16).

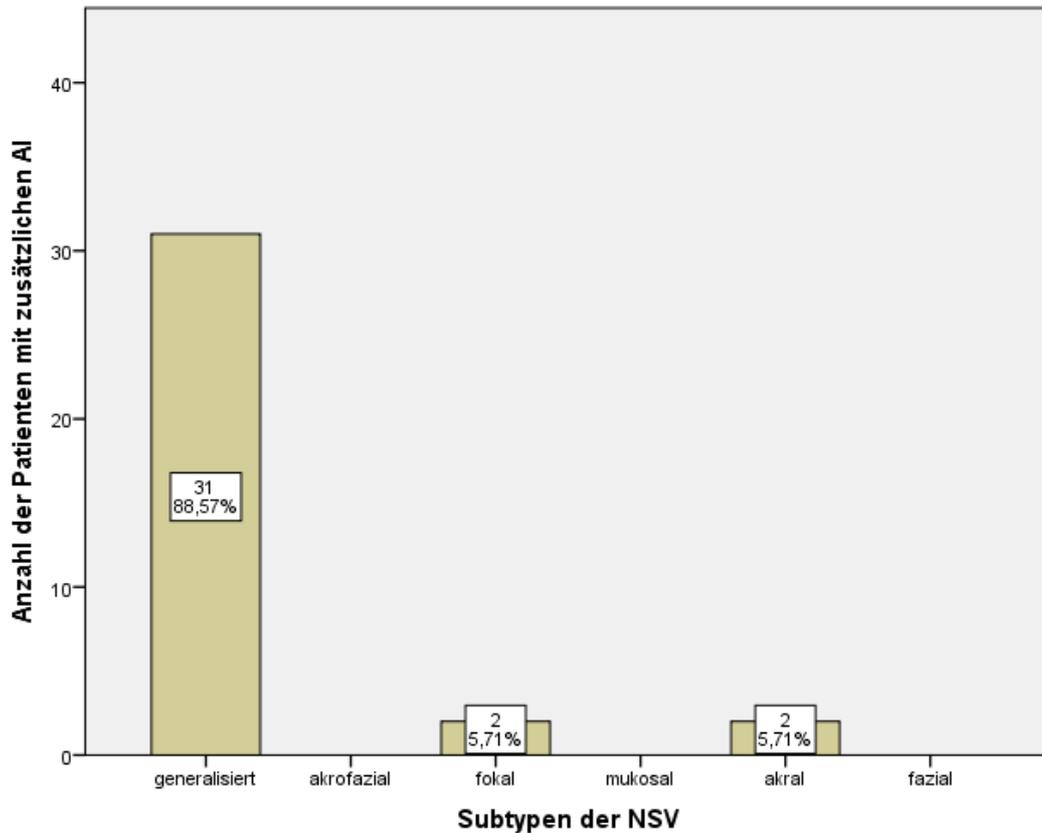


Abb. 16: Patienten mit der zusätzlichen Autoimmunerkrankung verteilt auf die Subtypen der NSV

Eine weitere Frage die beantwortet wurde, war die, wie viele der Patienten, die an einer weiteren Autoimmunerkrankungen leiden, einen positiven genetischen Hintergrund bezüglich der Vitiligo haben. Hierbei ergab sich, dass 5 der 39 Patienten an weiteren Autoimmunerkrankungen leiden, somit 12,8% der betroffenen Patienten. Wie zuvor berichtet leiden 31 der 39 Patienten mit einer zusätzlichen Autoimmunerkrankung an dem generalisierten Subtyp der NSV. Von diesen 31 haben 3 einen positiven familiären Hintergrund bezüglich der Vitiligo, 9,7%. Auf die Patienten ohne weitere Autoimmunerkrankungen entfallen 23 Patienten mit einem positiven familiären Hintergrund, was einem Anteil von 10,8 % entspricht. Es ist somit nicht eindeutig zu sagen, ob das Risiko, an einer weiteren Autoimmunerkrankung zu leiden, bei einem genetischen Hintergrund bezüglich der Vitiligo höher ist.

Um welche Autoimmunerkrankungen es sich handelt folgt nun im Einzelnen. Diese sind der Häufigkeit des Auftretens nach: Hashimoto-Thyreoiditis, Alopecia areata, Diabetes mellitus Typ 1, Kollagenosen, Myasthenia gravis, Morbus Addison, Morbus Crohn, Morbus Basedow, Pemphigus vulgaris und Zöliakie. Die prozentuale Einteilung kann im Genauen der folgenden Grafik entnommen werden (Abb. 17).

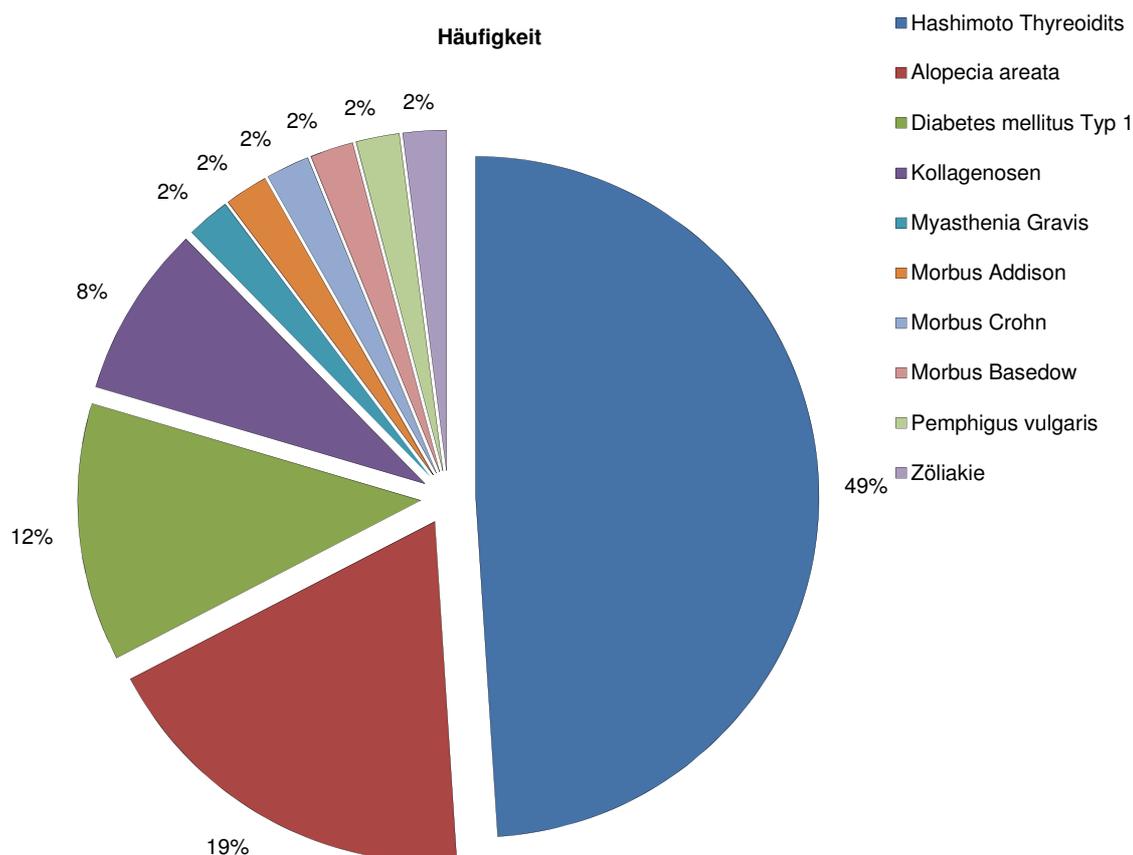


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der zusätzlich auftretenden Autoimmunerkrankungen

Als direkte und alleinige Kombination mit Vitiligo tritt am häufigsten die Hashimoto-Thyreoiditis auf. 16 der 35 Patienten weisen dieses Phänomen auf. Bei weiteren sechs Patienten zeigt sich eine alleinige Kombination zwischen der Vitiligo und der Alopecia areata, bei dreien zwischen Vitiligo und Diabetes

mellitus Typ 1. Je einmal tritt die Kombination mit Pemphigus vulgaris, Morbus Addison, Morbus Basedow und Morbus Crohn.

Wie zuvor erwähnt, kommen die Autoimmunerkrankungen in manchen Fällen auch in Kombinationen miteinander vor. Diese können neben der Vitiligo zwei oder drei weitere Erkrankungen einschließen. Die vorkommenden Kombinationen sind:

- Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1
- Hashimoto-Thyreoiditis, Alopecia areata
- Hashimoto-Thyreoiditis, Kollagenosen
- Alopecia areata, Myasthenia gravis
- Hashimoto-Thyreoiditis, Kollagenose, Zöliakie

Die Kombination von Hashimoto-Thyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 und die Kombination von Hashimoto-Thyreoiditis und einer Kollagenose konnten sogar bei je zwei Patienten festgestellt werden. Alle anderen Kombinationen wurden nur jeweils einmal gefunden.

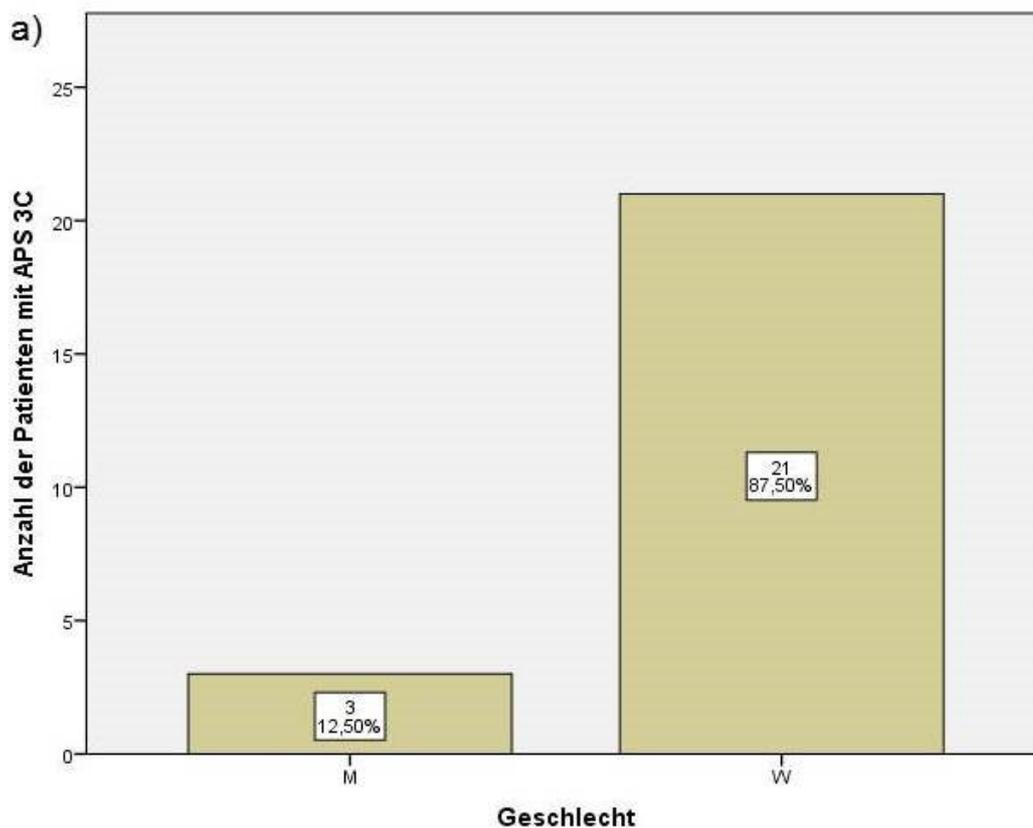
Der nächste Aspekt der Analyse geht auf das zentrale Thema dieser Arbeit ein. Welche autoimmun-polygländulären Syndrome liegen vor?

- APS 3A: Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1 und Vitiligo
- APS 3B: Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie und Vitiligo
- APS 3C: Hashimoto-Thyreoiditis, Vitiligo und Myasthenia Gravis oder Alopecia areata
- APS 3D: Hashimoto-Thyreoiditis, Kollagenosen und Vitiligo
- APS 4: u.a. Vitiligo und Alopecia areata

Alle zuvor genannten Kombinationen in denen Vitiligo und die Hashimoto-Thyreoiditis genannt werden, können grundsätzlich dem APS 3C zugeordnet werden, hierbei handelt es sich um 24 Fälle. Nur auf Grund der Kombination mit einer dritten oder auch vierten weiteren Erkrankung, fallen die Patienten auch in die anderen Kategorien der APS-Klassifikation. Als der am häufigsten betroffene Subtyp erwies sich die generalisierte NSV. 10,1% der 198 Patienten gehören dem APS 3C an, also leiden in diesem Fall auch an der Hashimoto-Thyreoiditis und z.T. weiteren Autoimmunerkrankungen.

Es war kein Patient mit APS 1 oder 2 im untersuchten Kollektiv auffindbar, wobei eine Patientin neben der Vitiligo an Morbus Addison leidet, jedoch alle Untersuchungen der Schilddrüse physiologische Ergebnisse zeigten.

Da dem APS 3C die meisten Patientenfälle zugehören, ist noch auf die Geschlechterverteilung sowie die Klassifizierung der Vitiligo ausgewertet worden. Deutlich mehr Frauen, 87,5%, leiden unter diesem Syndrom und auch bei der Klassifizierung der Vitiligo war das Ergebnis eindeutig. Wiederum 87,5% (21) der 24 Patienten litten an der generalisierten NSV, Abb. 18. Nur auf die 198 Patienten bezogen, die an der generalisierten NSV leiden, entspricht dies 10,6%. Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung der 21 Patienten sind 95,2% der Patienten Frauen.



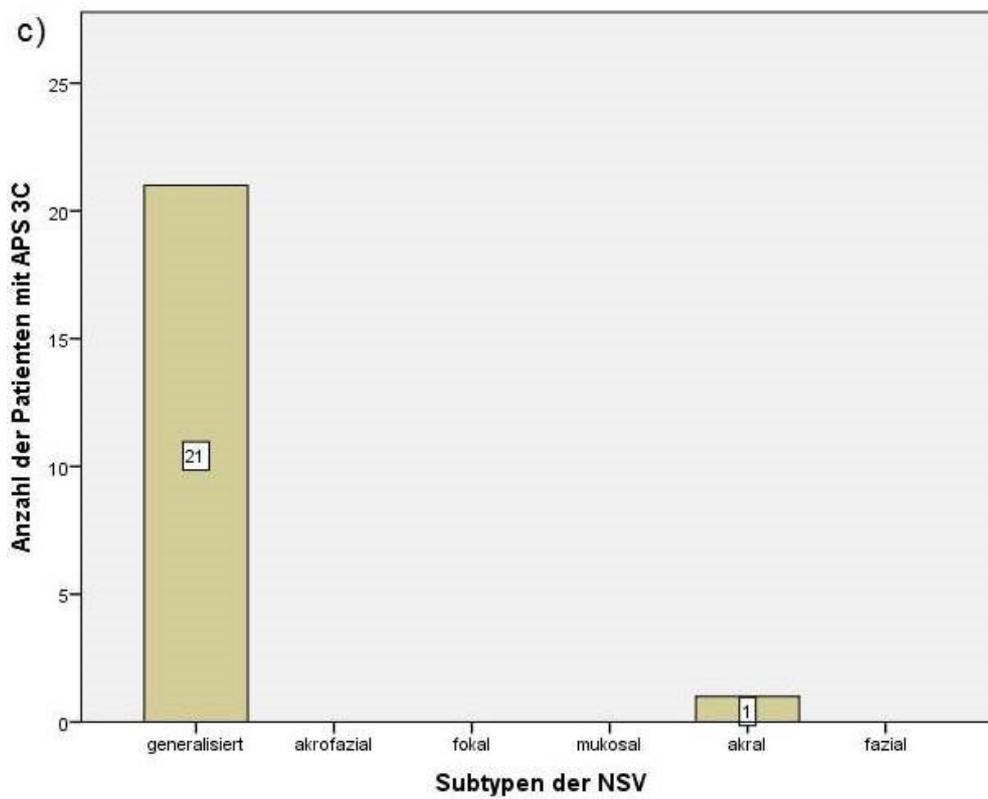
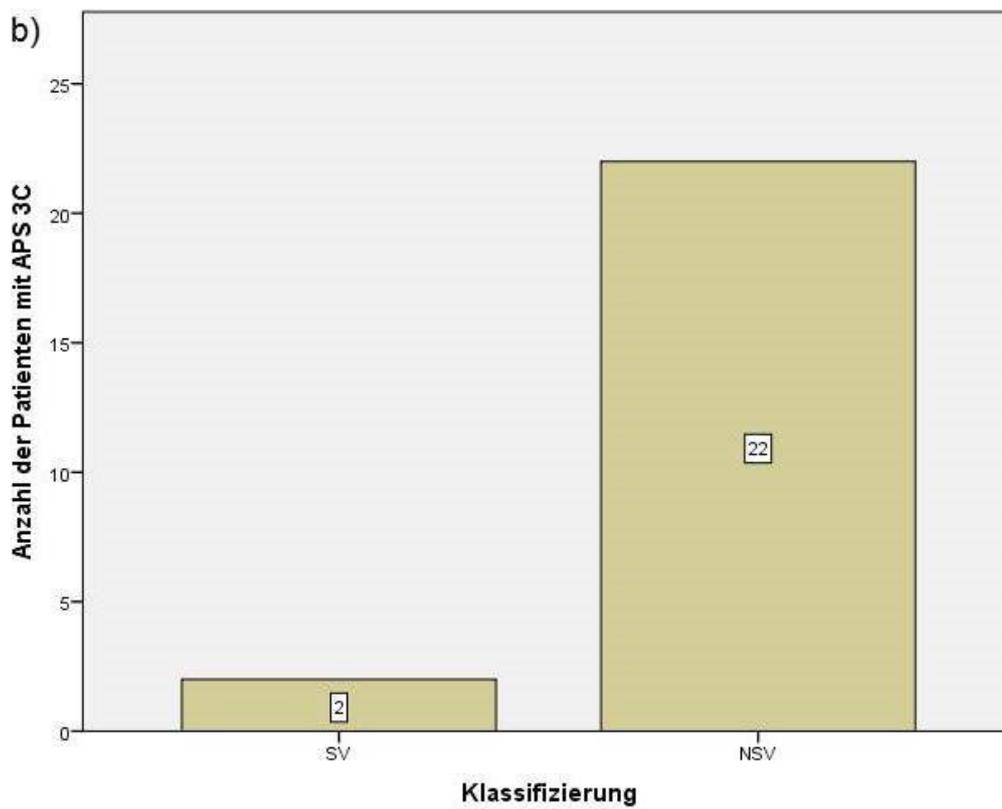


Abb. 18: APS 3C; a) Geschlechterverteilung, b) Klassifizierung, c) Subtypen der NSV

4. Fallberichte

Zur näheren Erläuterung wird auf einige der vorhandenen APS Patientenfälle mit den folgenden Fallberichten eingegangen. Es handelt sich hierbei um Patienten, die an APS 3A, B, C oder D sowie an APS 4 leiden.

4.1 Fallbericht APS 3A

Patientin 01 ist am 23.04.1949 geboren und stellt sich am 23.02.2012 das erste Mal in der Poliklinik der Dermatologie des Universitätsklinikums Münster (UKM) vor. Der Grund für ihren Besuch sind hypopigmentierte Areale, welche als Vitiligo diagnostiziert werden.

In ihrer Anamnese gibt die Patientin an, seit circa 30 Jahren an einer Hashimoto-Thyreoiditis zu leiden. Sie lebt seit der Diagnosestellung unter Substitution von T4, welche lange schwankend in der Dosierung war. Zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Hautklinik ist die Einstellung allerdings gut. Sie nimmt 100 µg Euthyrox® täglich ein.

Im Jahr 2000 wird eine weitere Autoimmunerkrankung, der Diabetes mellitus Typ 1, bei ihr festgestellt. Als therapeutische Maßnahme bestimmt die Patientin selber ihren Blutzuckerspiegel und injiziert sich Insulin, entsprechend ihres Bedarfes. Eine weitere Diagnose wird im Jahr 2010 mit der generalisierten NSV gestellt. Diese verschlechtert sich stark im Jahr 2011. Patientin 01 weist eine positive Familienanamnese auf; sowohl die Mutter als auch ein Cousin leiden an Vitiligo. Die hypopigmentierten Areale sind beidseits auf den Handrücken, Ellenbeugen und Achseln, sowie im Bereich des Steißbeins und beider Füße zu finden. Bei der Vorstellung am 23.02.2012 wird ihr eine lokale Therapie mit Ecural® Salbe zweimal täglich über 6 Wochen auf den befallenen Stellen und im Anschluss daran eine Therapie mit Protopic® 0,1% zweimal täglich dünn auf den Läsionen aufgetragen und Einnahme von Lipoacid Combi® einmal täglich angeraten. Eine Wiedervorstellung soll in 6 Monaten erfolgen, bei der gegebenenfalls über eine Lichttherapie, UVB 311 nm, gesprochen werden soll. Leider liegt bei diesem Fall keine Fotodokumentation vor.

Das Beschwerdebild der Patientin, mit Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1 und Vitiligo, entspricht dem des APS Typ 3A.

4.2 Fallbericht APS 3B/D

Patientin 02 ist am 27.07.1975 geboren und stellt sich am 21.07.2011 das erste Mal in der Poliklinik der Dermatologie des UKM vor. Grund für den Besuch ist eine Überweisung von einer dermatologischen Praxis, welche um ein Hautkrebsscreening an der rechten Mamille beten. Patientin 02 gibt in der Eigenanamnese an, an folgenden Erkrankungen zu leiden:

- Hashimoto-Thyreoiditis
- Vitiligo
- Zöliakie
- serologische Hinweise (AMA-M2 positiv) auf die Entwicklung einer primär bilären Zirrhose
- Raynaud-Symptomatik (Zentromerantikörper positiv)

Die Patientin kann bei der nach der Klassifikation der APS nach Neufeld und Blizzard *et al.* zwei Typen zugeordnet werden. Die vier erstgenannten gehören zum Krankheitsbild des APS Typ 3B. Zieht man die Raynaud-Symptomatik allerdings noch hinzu, lässt sich diese Kombination einem Typ 3D zuordnen.

Auf Grund der Zöliakie ernährt die Patientin sich seit der Geburt konsequent im Rahmen einer glutenfreien Diät. Die Vitiligo ist im Jahr 1988 aufgetreten und wird als eine NSV des generalisierten Typs eingestuft, da Großteile ihres Körpers betroffen sind. Eine genaue Aufzeichnung der Verteilung der Läsionen am Körper wird leider nicht vorgenommen.

Wie die Patientin therapiert wird ist nicht bekannt und in ein regelmäßiges Kontrollverfahren in der Hautklinik des UKM ist sie auch nicht eingebunden.



Abb. 19: Patientin 02

4.3 Fallberichte APS 3C

Patientin 03 ist am 22.11.1961 geboren und stellt sich am 04.02.2010 das erste Mal in der Poliklinik der Dermatologie des UKM vor. Dort erscheint sie regelmäßig, alle 3 Monate, zu Kontrollterminen.

Grund ihrer dortigen Besuche sind zum einen die Erkrankung mit Vitiligo, die Alopecia areata und zum anderen der Lichen sclerosus et atrophicus. Außerdem leidet die Patientin an der Hashimoto-Thyreoiditis.

All ihre Erkrankungen werden mehr oder weniger erfolgreich therapiert.

Nun erfolgt eine Schilderung der chronologischen Ereignisse bezüglich der Erkrankungen.

Es ist bekannt, dass die Patientin schon seit dem 17. Lebensjahr an der Alopecia areata im Bereich der Capillitiums leidet. Insbesondere ist der okzipitale Bereich betroffen. Des Weiteren erkrankt die Patientin zu diesem Zeitpunkt auch an Vitiligo. Eine Jahreszahl, welche im Verlauf des Anamnesegespräches am 04.02.2010 genannt wird, ist das Jahr 1999, in dem die DCP-Therapie beendet wurde, welche eine bekannte aber nebenwirkungsreiche Therapie bei Alopecia areata ist. Eine bekannte Nebenwirkung ist die Hypopigmentierung, im Sinne der Vitiligo. Infolge dessen

kommt es während der Therapie zu einer starken psychischen Belastung für die Patientin.

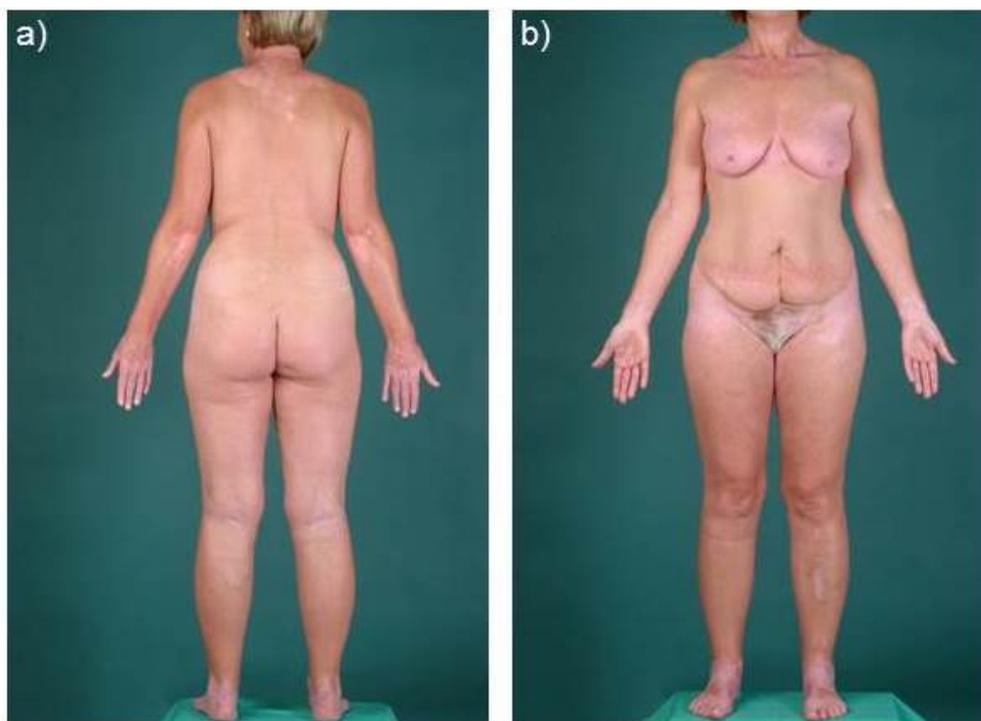
Seit dem Jahr 2003 leidet die Patientin 03 auch unter der Hashimoto-Thyreoiditis. Diese autoimmune Schilddrüsenunterfunktion kann mit der Substitution von T4 therapiert werden. Im Fall von Patientin 03 wird dieses auch gemacht. Sie nimmt aktuell täglich einmal morgens 125 µg L-Thyroxin®. Die mg-Angabe schwankt allerdings im Rahmen ihrer Therapie zwischen 2010 mit 150 µg und 2011 dann mit 125 µg L-Thyroxin®. Insgesamt wird von der Patientin 03 berichtet, dass sie immer noch nicht optimal eingestellt worden ist.

Seit Dezember des Jahres 2009 leidet die Patientin 03 auch unter Lichen sclerosus et atrophicus. Diese Erkrankung tritt bei ihr besonders im Genitalbereich auf. Als Therapie empfahl man ihr Protopic® 0,1 %, welche sie seit 2010 anwendet.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung am 04.02.2010 wird die derzeitige Ausprägung der Vitiligoherde dokumentiert, welche einer generalisierten NSV entspricht. Diese erstrecken sich von Gesichts- und Halsbereich, über den Rumpf-Achselbereich, die oberen Extremitäten und den Genitalbereich bis zu den unteren Extremitäten, s. Abb. 20. Diese Fotos stammen aus einer Befundaufnahme von August 2010. Seit 3 Jahren wird die Patientin 03 in Kooperation mit einem Professor aus Greifswald behandelt. Ihre Therapie setzt sich zusammen aus der Pseudokatalase und einer UVB 311 150 mJ/cm² Bestrahlung, die sieben Mal pro Woche durchgeführt wird, sowie der einmal täglichen Einnahme von Lipoacid Combi®, einem systemischen Antioxidans. Der Hautbefund Anfang 2012 zeigt eine deutliche Regredienz durch die Therapie, insbesondere im Bereich der Vitiligoherde im Gesichts-, Hals- und Rumpfbereich und im Bereich der oberen Extremität. Auffälligkeiten im Rahmen dieser langjährigen Therapie sind, dass seit Oktober 2010 keine Menstruation mehr bei Patientin 03 erfolgt, sie im Juni 2011 eine psychosomatische Rehabilitation absolviert, sich seit 2012 aktinische Keratosen in einem Vitiligoherd im Bereich des linken Unterschenkels zeigt und sie seit Februar 2012 unter einer Stomatitis im Bereich der Mundschleimhaut leidet. Erörternd zu der psychosomatischen Rehabilitationmaßnahme ist zu sagen, dass der

Grund hierfür zum einen die Vitiligo und der damit einhergehende Stress für die Patientin und zum anderen Schlafstörungen sind. Anfang des Jahres 2012 wird die aktinische Keratose im Rahmen einer histologischen Untersuchung komplett im Gesunden exzidiert. Besonders aus diesem Grund wird von einer weitergehenden UVB-Therapie abgeraten und es erfolgte ein Abbruch der Therapie mit Einverständnis aller Beteiligten.

Auch die Therapie der Lichen sclerosus et atrophicus musste im März 2012 abgebrochen werden, da sich bei der Patientin ein Genitalherpes zeigt. Dieser rezidiviert auch im Juni desselben Jahres. Somit ist der Lichen sclerosus et atrophicus in dieser Zeit unbehandelt. Über den weiteren Verlauf der Therapie liegen keine Daten vor. In derselben Untersuchungssitzung im Juni 2012 äußert die Patientin 03 den Wunsch, wieder mit der UVB-Therapie zur Behandlung der Vitiligo zu beginnen. Aus ärztlicher Sicht der behandelnden Dermatologen der Universitätsklinik Münster ist dies als kritisch einzuschätzen und soll deshalb mit den Kollegen aus Greifswald besprochen werden. Die Alopecia areata wird zu diesem Zeitpunkt nicht gesondert therapiert, unterliegt allerdings einigen Schwankungen. Eine aktuelle Ausbreitung der betroffenen Herde wird nicht beschrieben.



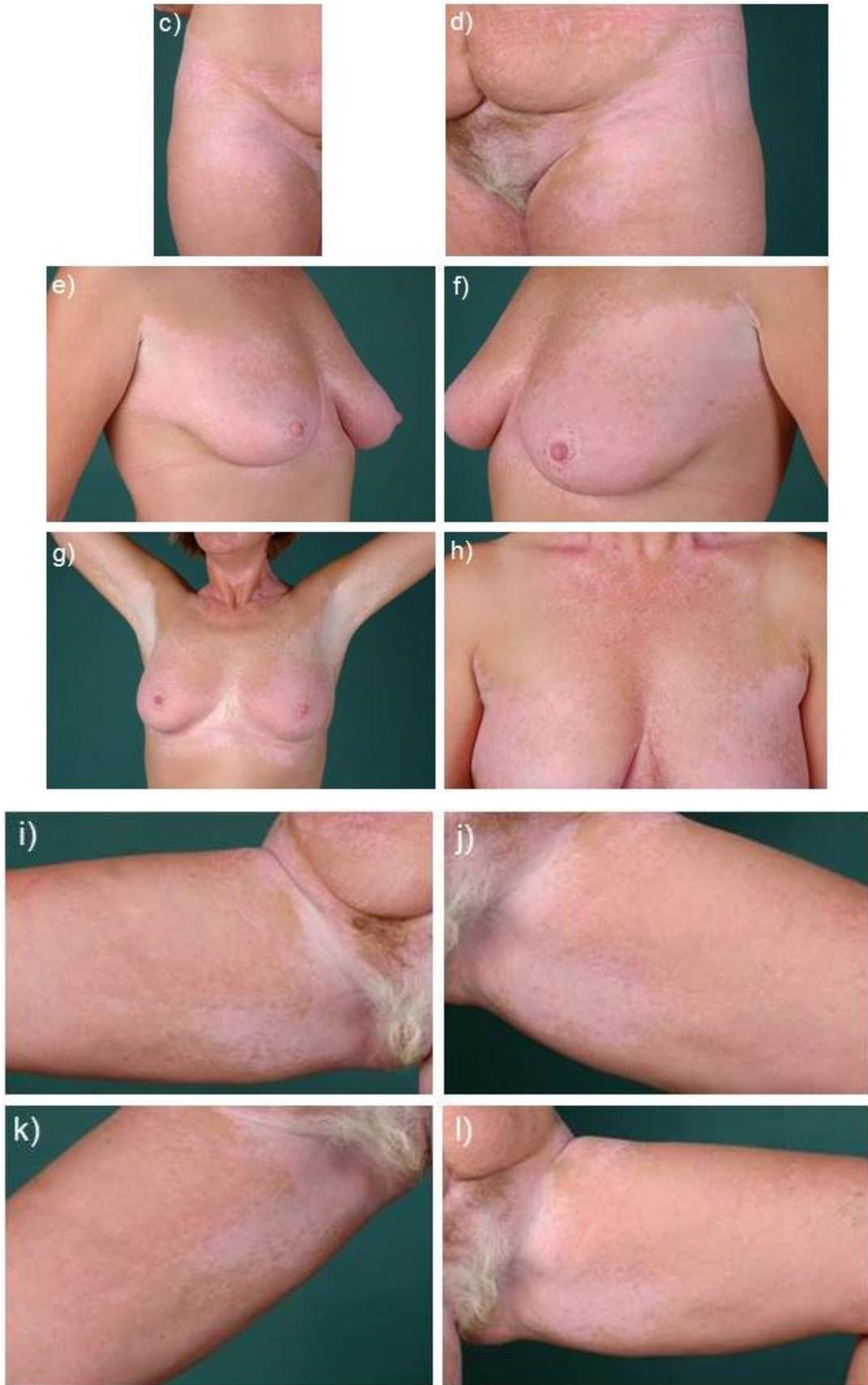


Abb. 20: Patientin 03, a)-l)

Die Patientin 04 ist am 14.04.1967 geboren und stellt sich am 07.04.2011 das erste Mal in der Poliklinik der Dermatologie des UKM vor. Der Grund für ihren Besuch ist das Bedürfnis nach einer Therapie hypopigmentierter Areale verschiedener Lokalisation. Die Patientin leidet neben der Vitiligo auch noch an einer Hashimoto-Thyreoiditis, weshalb sie auch dem Krankheitsbild der APS Typ 3D zugeordnet werden kann.

Nun erfolgt eine Erläuterung der Chronologie besagter Erkrankungen.

Seit dem 21. Lebensjahr leidet die Patientin an einer Hashimoto-Thyreoiditis. Laut der Patientin werden regelmäßig Schilddrüsenwerte mittels Laborblutanalyse erhoben. Derzeit ist die Patientin medikamentös eingestellt und nimmt L-Thyroxin® 100µg. Bezüglich der Hashimoto-Thyreoiditis ist eine positive Familienanamnese zu vermerken, die Mutter der Patientin leidet auch an dieser Erkrankung.

Im Jahr 2003 fällt der Patientin auf, dass sich hypopigmentierte Areale an den Fingern entwickelt haben. Im Laufe der Zeit breitet sich die Vitiligo mit ihren Hypopigmentierungen aus. Betroffen sind die Handrücken und Finger, die Ellenbeugen, der Kinn- und Mundwinkelbereich, der Genitalbereich und die frontalen Anteile der Unterschenkel. In der Ausdehnung zeigen sich diese Areale als multiple kleine Makulae, s. Abb. 21. Bei dieser Verbreitung und Lokalisierung handelt es sich um eine generalisierte NSV. Um diese zu behandeln, werden der Patientin zunächst 12 Sitzungen UVB 311 nm - Phototherapie als Prätherapie verordnet. Diese bleibt allerdings ohne Erfolg, worauf hin dann ab April 2011 eine andere Therapie begonnen wird. Der Patientin 04 wird Protopic® 0,1% Salbe zur zweimal täglichen Anwendung und Lipoacid combi® auch zweimal täglich verschrieben. Nach sechs Wochen der Anwendung zeigt sich eine komplette Repigmentierung im Gesicht. Bei der Wiedervorstellung im November 2011 kann des Weiteren im frontalen Bereich der Unterschenkel und an den Händen eine Repigmentierungstendenz festgestellt werden. Nach diesem Termin wird entschieden, die Therapie fortzusetzen mit der Änderung, Protopic® 0,1% nur nachts okklusiv zu verwenden. 10 Monate später findet eine weitere Kontrolluntersuchung statt. Aus der fortgesetzten Therapie resultiert eine erneute Verbesserung der

Repigmentierung. Von da an soll die Behandlung in der gleichen Art und Weise für weitere 6 Monate bis zur Wiedervorstellung erfolgen.

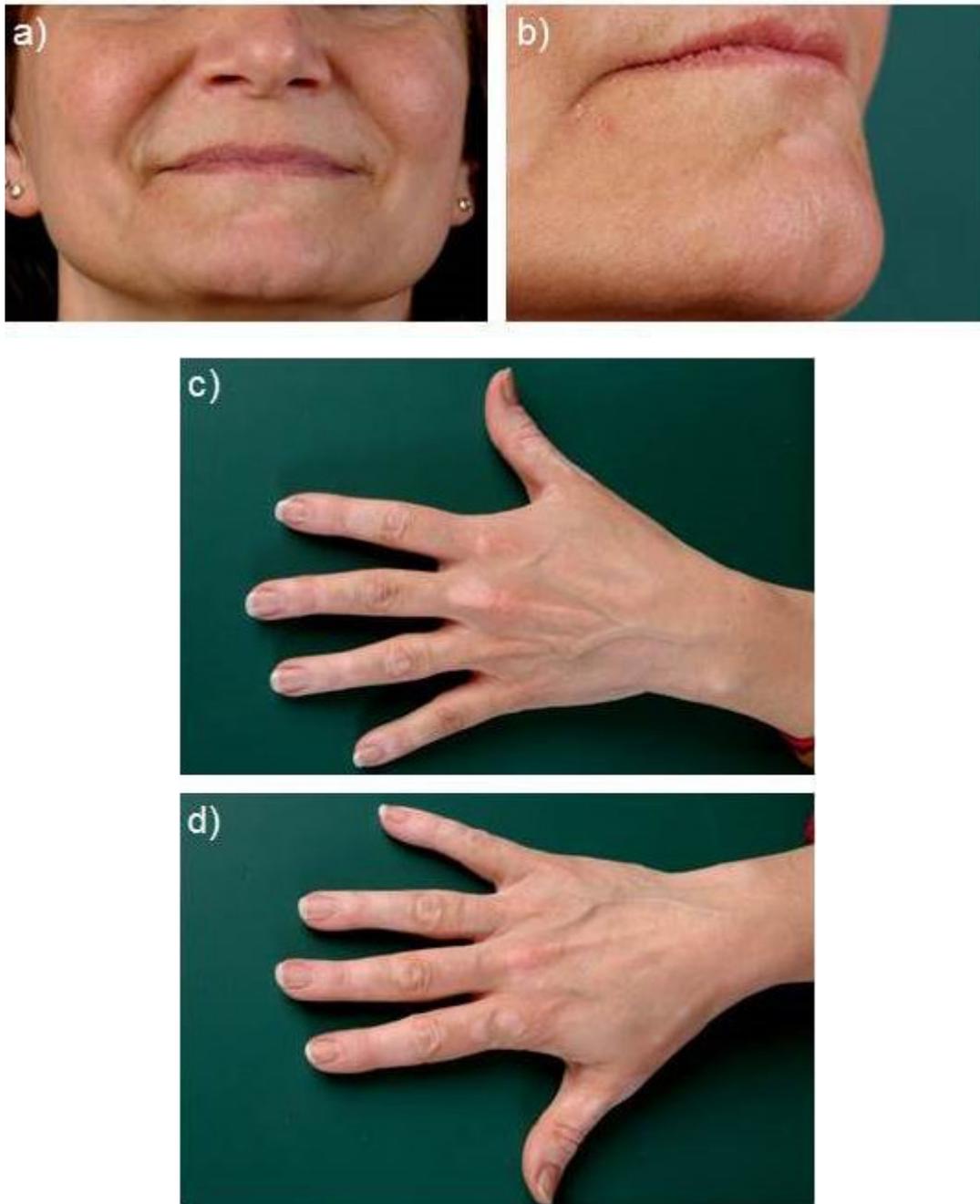


Abb. 21: Patientin 04, a)-d)

Die Patientin 05 ist am 19.07.1973 geboren und stellt sich am 10.12.2009 das erste Mal in der ambulanten Klinik der Hautklinik der Universitätsklinik Münster vor. Sie wird von ihrer Dermatologin überwiesen zur weitergehenden

Therapieberatung bzgl. der Alopezia areata universalis. Im Anamnesegespräch berichtet die Patientin an

- Alopezia areata universalis
- Hashimoto-Thyreoiditis
- Myasthenia gravis

zu leiden. Diese Kombination kann dem APS 3C zugeordnet werden.

Die Patientin berichtet, dass sich vor 20 Jahren erstmals die Alopezia areata zeigt. Im Verlauf der Jahre kommt es teils noch zu spontanem Wiederwachstum, doch seit 6 Jahren besteht eine Alopezia areata universalis. Es werden mehrere Vortherapien, wie topische Steroide, Cignolin und eine UV-Therapie, angewandt, bevor sich die Patientin in der Ambulanz vorstellt. Des Weiteren leidet die Patientin seit dem Jahr 2008 an einer Hashimoto-Thyreoiditis und einem Myasthenia gravis. Die Hashimoto-Thyreoiditis wird mit 100 µg L-Thyroxin substituiert.

Nach dieser Untersuchung wird eine DCP-Therapie empfohlen und begonnen.

Am 12.08.2010 stellt sich die Patientin erneut in der Ambulanz der Hautklinik vor. Zu dieser Zeit befindet sie sich unter topischer Immuntherapie mit DCP. Ende Mai 2010 wird eine Therapiepause gemacht, da es unter der Konzentration von 0,75% DCP zu Lymphknotenschwellungen und einer Verschlechterung der Myasthenia gravis kommt. Anfang Juni wird die Therapie mit 0,4% DCP wieder aufgenommen. Nach einer Konzentrationssteigerung um 0,1% muss die Therapie Mitte Juli erneut abgebrochen werden. Es kommt zu einer starken Reaktion mit geschwollenen Lymphknoten und post-inflammatorischer Hyperpigmentierung der Kopfhaut. Außerdem verschlechtert sich die Myasthenia gravis und die Kopfhaut zeigt eine deutliche Schwellung. Die topische Immuntherapie wird einvernehmlich beendet und eine oral gepulste Cortison-Therapie als Alternativbehandlung vorgeschlagen. Eine weitere Vorstellung in der Hautklinik fand am 08.12.2010 statt. Bei diesem Termin wurde die Diagnose der postinflammatorischen Hypopigmentierung bzw. der Vitiligo gestellt. Eine detaillierte Dokumentation wurde durch Fotografien angeordnet, s. Abb. 22. Informationen über die weitere Behandlung der Patientin liegen nicht vor.

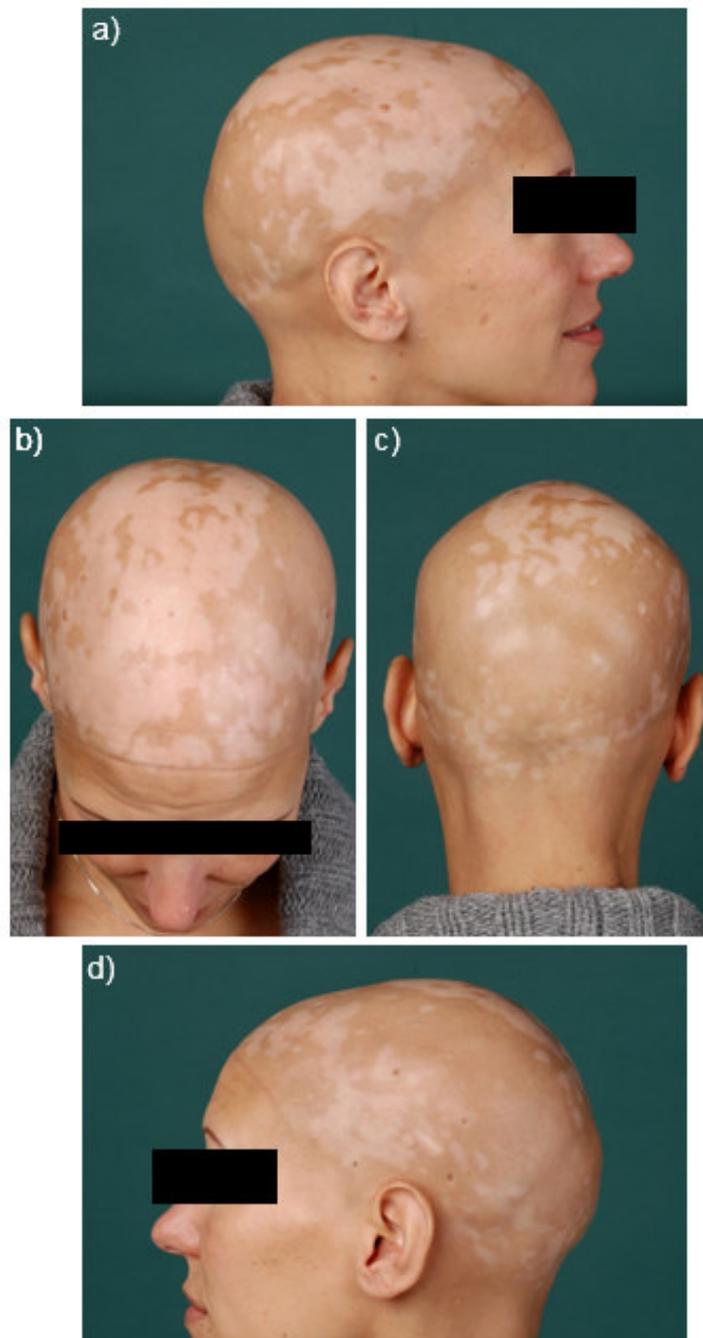


Abb. 22: Patientin 05, a) bis d)

4.4 Fallbericht APS 3D

Patientin 06 ist am 28.03.1972 geboren und stellt sich am 23.02.2012 das erste Mal in der Poliklinik der Dermatologie der Universitätsklinik Münster vor. Anamnestisch zeigt sich bei diesem Termin, dass die Patientin an trockenen Augen und einem trockenen Mund leidet. Außerdem ist der Blutwert für ANA

hoch, wodurch der Verdacht auf das Sjögren-Syndrom aufkommt, welcher sich allerdings nicht bestätigt. Außerdem zeigen sich am Körper der Patientin hypopigmentierte Areale.

Sie leidet unter:

- Vitiligo
- Hashimoto-Thyreoiditis
- *Undifferentiated Connective-Tissue Disease* (UCTD)/Raynaud-Symptomatik

Der chronologische Krankheitsverlauf der Patientin sieht wie folgt aus:

Im Jahr 1998 entwickelt sich bei ihr eine Vitiligo nach dem Absetzen der Antibaby-Pille. Die Vitiligo lokalisiert sich mittlerweile auf den Bereich des Dekolletés und der Achseln, den Bereich des Rückens, sowie Arme und Beine beidseits. Somit fällt dieser Patientenfall in die Kategorie der generalisierten NSV. Therapiert wird sie mit UVB 311 nm und Pseudokatalase seit 2011. Bei dem Termin am 23.02.2012 wird ihr empfohlen diese Therapie weiter zu führen und außerdem Dexeryl® Creme zu nutzen. Eine Fotodokumentation wird nicht vorgenommen. Die Patientin soll sich in 6-12 Monaten wieder vorstellen.

Im Jahr 2009 wird dann die Hashimoto-Thyreoiditis bei der Patientin diagnostiziert. Seither steht sie unter T4-Substitution mit L-Thyroxin® 100 µg einmal täglich. Allerdings setzt die Patientin dies im März 2012 ab, auf Grund der weiteren Verschlechterung der Depigmentierung im Rahmen der Vitiligo.

Bei einem Kontrolltermin im selben Jahr (2012) berichtet Patientin 05, dass von einem Rheumatologen UCTD beziehungsweise eine Raynaud-Symptomatik diagnostiziert wurde. Als Therapie wurden ihr Steroide und Kalzium-Antagonisten verschrieben, ein Präparat ist allerdings nicht bekannt.

Mit diesem Krankheitsbild, Vitiligo, Hashimoto-Thyreoiditis und UCDT, gehört die Patientin dem APS Typ 3D an.

4.5 Fallbericht APS 4

Die Patientin 07 ist am 21.07.1981 geboren und stellt sich am 21.06.2012 das erste Mal in der ambulanten Klinik der Hautklinik der Universitätsklinik Münster

vor. Sie wird von ihrer Dermatologin überwiesen. Im Anamnesegespräch berichtete die Patientin an

- Generalisierte NSV
- Diabetes mellitus Typ 1

zu leiden. Diese Kombination kann nicht den APS Typen 1 bis 3 zugeordnet werden und entspricht somit dem APS Typ 4.

Die Patientin gibt bei ihrem Besuch an, seit dem Kindesalter „Pigmentflecken“ zu haben, welche sich teilweise weiß, teilweise dunkel darstellen. Des Weiteren ist seither bekannt, dass sie unter Neurodermitis leidet. Im Jahr 1988 wird dann die Diagnose Vitiligo gestellt. Hierbei handelt es sich um eine generalisierte NSV. Die Ausdehnung erstreckt sich beidseits über die Ellenbeugen, Axeln, die Mamillenregion, s. Abb. 23, die Kniekehlen und den Genitalbereich. An manchen Stellen zeigt sich eine perifollikuläre Repigmentierung.

Wie zuvor benannt, leidet die Patientin auch an Diabetes Mellitus Typ 1 und ist auf eine Insulinsubstitution angewiesen. Untersuchungen der Schilddrüse mittels einer Blutuntersuchung ergeben keinen pathologischen Befund.

Aktueller Anlass ihres Besuches sind stationäre dunkle Flecken an beiden Mamillen, welche dermatoskopisch ein netzartiges Muster aufweisen. Nach einer Probeexzision bestätigt die histologische Untersuchung die Verdachtsdiagnose der nävöiden Hyperkeratose der Mamillen. Diese erfordert keine Behandlung.

Allerdings wird ein Behandlungskonzept für die Vitiligo erstellt. Dieses sieht eine lokale Therapie mit Ecural® Salbe zweimal täglich für 4 Wochen und eine anschließende langfristige Therapie mit Protopic® 0,1% zweimal täglich vor. Außerdem soll die Patientin in ein regelmäßiges Kontrollschema eingebunden werden.



Abb. 23: Patientin 07

5. Diskussion

5.1 Vergleich der Epidemiologie

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasst insgesamt 254 Patienten zwischen 3 und 83 Jahren. Im Durchschnitt sind die Patienten 31,79 Jahre alt. Bei Krankheitsbeginn waren die Patienten zwischen 0 und 76 Jahren alt, im Durchschnitt 23,62 Jahre. Diese breite Altersspanne zeigt den chronischen Charakter der Krankheit. Eine vergleichbare Altersstruktur zeigte sich auch in den Studien von Alkhateeb *et al.* (4), Amerio *et al.* (7) und Van Geel *et al.* (129). Für das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn ermitteln Alkhateeb *et al.* 23,9 Jahre, Van Geel *et al.* 23,5 Jahre und Amerio *et al.* 29,62 Jahre, wobei Letztere für ihre Studie lediglich erwachsene Patienten innerhalb einer Altersspanne von 19-71 Jahren untersuchten.

Bezogen auf die Geschlechterverteilung zeigen sich in dieser Studie Parallelen zu den Studien von Alkhateeb *et al.* und Amerio *et al.* Die Patienten in Münster

sind zu 63,8% weiblich und zu 36,2% männlich, was annähernd einem Verhältnis von 2:1 entspricht. Dieses Verhältnis lag auch in den Patientenkollektiven von Alkhateeb *et al.* (70,4% weiblich, 29,6% männlich) und Amerio *et al.* (66,3% weiblich, 33,6% männlich) annähernd vor. Die ungleiche Geschlechterverteilung wirft die Frage auf, ob Frauen generell ein höheres Risiko besitzen, an Vitiligo zu erkranken. Alkhateeb *et al.* und Amerio *et al.* vermuten eher, dass die Ungleichverteilung durch einen höheren Anteil an Frauen zu Stande kommt, die sich auf Grund ihrer Vitiligo-Erkrankung behandeln lassen. Es läge also eine Selbstselektion der Patienten vor. Die Autoren begründen diese Vermutung mit einem höheren Leidensdruck (4) beziehungsweise einem höheren Interesse am eigenen Erscheinungsbild (7,87) bei Frauen. Hinweise auf eine generelle weibliche Prädisposition finden sich bisher nicht (2,56).

Im Unterschied zu den genannten Studien fand sich unter den belgischen Patienten, die in der Studie von Van Geel *et al.* untersucht wurden, mit 52,4% Frauen und 47,6% Männern ein annähernd ausgeglichenes Geschlechterverhältnis.

Van Geel *et al.* findet in ihrer Studie (129), in der sie ausschließlich Patienten des generalisierten Vitiligosubtyps untersucht, in 34,3% der Fälle einen positiven genetischen Hintergrund (Verwandte 1. Grades) der Vitiligo. Dieser hohe Anteil lässt sich auf Basis des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs nicht reproduzieren. Bezogen auf die gesamte Patientenzahl findet sich hier lediglich ein Anteil von 11%. Da in dieser Arbeit nicht nur der generalisierte Subtyp, sondern alle Formen der Vitiligo eingeschlossen werden, könnte auf Grund der hohen Differenz dieser beiden Werte zunächst eine Verbindung des generalisierten Subtyps mit einem genetischen Hintergrund vermutet werden (114). Allerdings beträgt auch bei einer ausschließlichen Betrachtung der Patienten des generalisierten Subtyps der Anteil der münsteraner Patienten mit genetischem Hintergrund 10,6%, deutlich weniger als in der Studie von Van Geel *et al.* Wie in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie untersuchen auch Amerio *et al.* (7) und Alkhateeb *et al.* (4) in Bezug auf den Subtyp der Vitiligo unselektierte Patientengruppen. Amerio *et al.*

stellen einen Anteil an Patienten mit familiärem Hintergrund, also einem Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an Vitiligo erkrankt ist/war, von 25,3% fest. Dieser Wert ist ebenfalls deutlich höher als im münsteraner Patientenkollektiv. Dabei ist erwähnenswert, dass lediglich 50,4% der von Amerio *et al.* untersuchten Patienten dem generalisierten Subtyp zuzuordnen sind. Eine gezielte Auswertung der Untergruppe des generalisierten Subtyps erfolgt bei Amerio *et al.* nicht. Alkhateeb *et al.* teilt die Patienten verschiedenen ethnischen Abstammungen zu. Für die verschiedenen Gruppen liegt der Anteil von Patienten mit genetischem Hintergrund zwischen 4,8% und 7%. Dieser Wert liegt deutlich näher an demjenigen dieser Arbeit, wobei die Patientenzahl bei Alkhateeb *et al.* mit 2624 deutlich größer ist als bei Van Geel *et al.*, 700, Amerio *et al.*, 113, und in dieser Studie, 254.

Vergleicht man die in diesen vier Studien ermittelten Werte mit denjenigen der Gesamtbevölkerung, weisen alle Studien ein deutlich erhöhtes Risiko, an Vitiligo zu erkranken, bei familiärem Vitiligo-Hintergrund auf. Studien ergaben einen Anteil von ca. 0,5% an Betroffenen bezogen auf die Gesamtbevölkerung (122).

5.2 Vitiligo und weitere Autoimmunerkrankungen

Die Analyse des münsteraner Patientenkollektivs hat ergeben, dass 15,4% der Patienten neben Vitiligo zusätzlich an einer oder mehreren Autoimmunerkrankungen leiden. Mit einem Anteil von 9,4% aller Patienten ist die Hashimoto-Thyreoditis, eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, die häufigste Form. Nach der Klassifikation der APS nach Neufeld und Blizzard entspricht diese Kombination von Vitiligo und der Hashimoto-Thyreoditis dem APS 3C. Die zweit- und dritthäufigsten Autoimmunerkrankungen sind Alopecia areata (3,5%) und Diabetes mellitus Typ 1 (2,4%). Diese beiden Krankheiten, jeweils in Kombination mit Vitiligo, werden als APS 4 klassifiziert.

Van Geel *et al.* (129), Amerio *et al.* (7) und Sheth *et al.* (109) untersuchen ebenfalls die Koinzidenz von Vitiligo und Autoimmunerkrankungen und ermitteln Werte von 15,4%, 27,4% respektive 23,0% aller Patienten. Man geht davon aus, dass ca. 5-8% der Gesamtbevölkerung an einer Autoimmunerkrankung

leiden (107). Diese deutliche Differenz deutet darauf hin, dass Vitiligo-Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, an weiteren Autoimmunerkrankungen zu leiden. Auch in den genannten Studien ist APS 3C die häufigste Kombination. Van Geel *et al.* ermitteln unter ihren Patienten der generalisierten NSV einen Anteil von 9,6% mit APS 3C. Bei Amerio *et al.* sind es sogar 23% aller Patienten. In der Studie von Sheth *et al.* leiden insgesamt 11,8% der Patienten neben Vitiligo an einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Um von diesen Werten auf ein erhöhtes Risiko von Vitiligo-Patienten, auch an einer Hashimoto-Thyreoditis zu erkranken, zu schließen, benötigt man einen Wert der Prävalenz letzterer Erkrankung in der Gesamtbevölkerung. Dieser Wert liegt aktuell nicht vor. Allerdings beziffert eine Studie die Prävalenz erhöhter TSH-Werte, die zu einer Hypothyreose führen können, auf 6,1% in Nordrhein-Westfalen (23).

Als zweithäufigste Kombination mit Vitiligo findet sich bei Van Geel *et al.* (2,3%) und Sheth *et al.* (7,6%) die Psoriasis, gefolgt bei Van Geel *et al.* von Alopecia areata (1,3%) und Diabetes mellitus Typ 1 (2,1%). Wie zuvor schon genannt folgen in dieser Arbeit auf die Hashimoto-Thyreoiditis als häufigste Erkrankung die Alopecia areata und der Diabetes mellitus Typ 1. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz der Gesamtbevölkerung für die Alopecia areata bei 0,1-0,2% und die für den Diabetes mellitus Typ 1 bei etwa 0,2% und somit deutlich unter der Häufigkeit verglichen mit Vitiligopatienten. Das Risiko für eine Erkrankung ist danach höher in diese Patientengruppe. Allein die Zahlen für die Gesamtprävalenz von Psoriasis und die der Vitiligopatienten von Van Geel sind mit 2,2% und 2,3% vergleichbar (107).

Mögliche Erklärungsansätze für die Prävalenz von APS 3C, beziehungsweise die Verknüpfung von Vitiligo und der Autoimmunthyreoiditis, werden in Abschnitt 5.3 dieser Diskussion erläutert.

Ein weiterer interessanter Aspekt der Koinzidenz von Vitiligo und Autoimmunerkrankungen ist die Geschlechterverteilung. Im dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv waren 89,7% der Patienten, die neben Vitiligo zusätzlich an einer und mehreren Autoimmunerkrankungen erkrankt sind, weiblich. Dies ist ein deutlich höherer Wert als derjenige der gesamten Patientengruppe (63,8%). Von den Patienten der Kombination APS 3C finden

sich 87,5% Frauen. Noch höher ist der Wert für die Gruppe der Patienten der generalisierten NSV, die zusätzlich an einer Autoimmunerkrankung leiden. Hier sind 96,7% weiblichen Geschlechts.

Van Geel *et al.* kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Unter den Patienten, die die Kombination APS 3C vorweisen, sind 73,1% Frauen. In der gesamten Studie sind hingegen nur 52,4% weiblich. Weniger deutlich ist die Differenz allerdings, wenn man alle Patienten mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung betrachtet. Hier beträgt der weibliche Anteil 57,4% (129).

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob Frauen ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Männern aufweisen, neben Vitiligo an weiteren Autoimmunerkrankungen zu leiden. Zum generellen Vorkommen von APS, unabhängig von Vitiligo, geht man davon aus, dass in den Fällen von APS 2 und APS 3 jeweils dreimal mehr Frauen als Männer betroffen sind (13,16,33). Sowohl im APS 2 als auch im APS 3 ist aber auch die Autoimmunthyreoiditis eine Komponente des Syndroms, s. Abschnitt 1.4.3 und 1.4.4. Es kann daraufhin nicht geklärt werden ob, die Autoimmunthyreoiditis oder aber die Vitiligo der entscheidende Faktor für die Geschlechterprävalenz ist, da in beiden Fällen Frauen häufiger erkrankt sind (4,72).

In einer chinesischen Studie zu Schilddrüsenerkrankungen lag ein Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich von 4~6:1 bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse zugrunde (72). Im Fall von erhöhten TSH-Spiegeln, die zu einer Hypothyreose führen können, fanden Studien heraus, dass Frauen 8-10-mal häufiger betroffen sind als Männer (125). Erklärungen für eine Geschlechtspräferenz bei APS 3C gibt es bisher nicht.

5.3 APS 3C – Vitiligo und die Autoimmunthyreoiditis

Im Folgenden wird nun explizit auf Hypothesen und Theorien, die Verknüpfungen von Vitiligo und der Autoimmunthyreoiditis herstellen, eingegangen. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, ergeben mehrere Studien von Vitiligo-Patientengruppen eine hohe Zahl an Patienten, die zusätzlich an der Schilddrüsenerkrankung leiden. Aber auch umgekehrt wurde

eine Assoziation festgestellt: In einer Studie mit Patienten, die an einer Autoimmunthyreoiditis leiden, waren 6,83% auch an Vitiligo erkrankt (110).

In einer Arbeit von Nunes *et al.* zu Vitiligo und zur Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen weisen die Autoren darauf hin, dass die Vitiligo die klinische Manifestation der Thyreoiditis fördert – weshalb sie das Screening nach Antikörpern empfehlen. Außerdem kommt es seltener zur Entwicklung einer Vitiligo nachdem eine Thyreoiditis festgestellt wurde, woraus Nunes *et al.* schließen, dass sich Vitiligo zeitlich vor der Autoimmunthyreoiditis entwickelt. In der Diskussion der Studie wird die Hypothese aufgestellt, dass es einen Zusammenhang in der Ätiologie gibt (87).

Zur Erklärung der Verknüpfung und dem eventuellen Zusammenhang in der Ätiologie von Vitiligo und der Autoimmunthyreoiditis gibt es verschiedene Ansätze. Eine mögliche Ätiologie basiert auf einem gemeinsamen genetischen Ursprung. Demnach haben Vitiligo und die Autoimmunthyreoiditis gemeinsame Genloki. In einer Studie von Orozco-Topete *et al.* wird nach einem spezifischen genetischen Marker für das APS 3C gesucht. Dabei wird das Gen HLA-DRB1*04 als Ursprung des Syndroms ausgemacht (93). Ben-Skowronek *et al.* ermitteln HLA-Klasse II (DR, DQ), PTPN 22 und CTLA-4 als Marker für das APS 3 (13). Dieselben drei Gene, PTPN 22, CTLA-4 und HLA-Klasse II, machen Amerio *et al.* und Spritz *et al.* als Genloki für die generalisierte Vitiligo aus, wobei man bei Spritz *et al.* noch NALP1 dazu zählen muss (7,115,116).

Die genannten Gene stehen auch im Zusammenhang mit der Genetik der Schilddrüsenautoimmunität. Nach Dultz *et al.* haben die HLA-Klasse II DP, DQ und DR, sowie PTPN 22 und CTLA-4 eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, insbesondere Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis (34). Bekannt ist schon seit längerem, dass die genannten drei Genloki eine Rolle in der Ätiologie von Autoimmunerkrankungen im Generellen spielen. HLA Klasse II, CTLA-4 und PTPN 22 haben Einfluss auf das zelluläre Immunsystem, unter anderem auf die T-Zell-Funktion (34).

Chromosom	Gen/Genlokus	Kommentar	Referenz
1p13	PTPN22	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	(7,13,26,116)
2q33	CTLA4	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	(7,13,19,116)
6p21.3	MHC	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	(7,13,28,116)
12q12-q14	VDR	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	(17,36)
17p13	NALP1	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	(115)

Tabelle 5: Genkandidaten für Vitiligo

Wenn Patienten der Vitiligo und der Schilddrüsenautoimmunität Mutationen derselben Gene aufweisen, kann ein gemeinsamer genetischer Hintergrund vermutet werden. Dies gilt auch für die Ausprägung des APS 3C.

Wenn man die Haut als endokrines Organ versteht, ist es möglich, weitere mögliche Verbindungen zwischen der Autoimmunthyreoiditis und der Vitiligo herzustellen. Diese Verbindungen beziehen sich auf die Rolle der kutanen Hormone zum einen im Pathomechanismus endokrinologischer Erkrankungen und zum anderen im Einsatz als therapeutisches Mittel (89). Das kutane POMC System ist ein wichtiges regulatorisches System, welches die Pigmentierung, Entzündungen und Stressreaktionen der Haut kontrolliert. Die Hormone ACTH und α -MSH gehen neben anderen Hormonen aus diesem System hervor (21). In einer Studie von Böhm *et al.* konnte ein Einfluss des POMC-Systems auf die Vitiligo heraus gestellt werden. Dabei bezog man sich auf Veränderungen der peripheren Blutwerte von POMC abgeleiteten Peptiden, sowie der Veränderungen bei der Expression von POMC und manchen Peptiden des POMC Systems und Veränderungen bei der Expression der MC-R in der Haut betroffener Patienten, s. Tabelle 6. Doch die Frage, ob diese Veränderungen die Ursache oder eine Konsequenz der Vitiligo sind, bleibt ungeklärt (21).

POMC System	Erkannte Veränderung	Referenz
α-MSH	Plasmalevel ↓	(99)
MC1R	Allelfrequenz von Arg160Trp SNP ↓	(119)
α-MSH	Epidermaler Gehalt in betroffener und nicht betroffener Haut ↓	(124)
α-MSH	Immunaktivität der Melanozyten der periläsionalen Haut ↓	(47)
POMC	Kutaner mRNA Gehalt in der betroffenen Haut ↓	(65)
MC-1R, MC-4R	Kutaner mRNA Gehalt in der nicht betroffenen Haut ↑	(65)
α-MSH, β-ED	Epidermale Immunaktivität in der betroffenen Haut ↓	(113)
ACTH	Epidermale Immunaktivität in Vitiligo Haut ↑	(113)

Tabelle 6: Beobachtete Veränderungen des POMC Systems, mod. nach (21)

Des Weiteren konnte an anderer Stelle festgestellt werden, dass es bei manchen endokrinologischen Erkrankungen zu dermatologischen Manifestationen kommen kann und Hormone insofern Einfluss nehmen. So besteht beispielsweise eine Verbindung zwischen einem Überschuss des Hormons ACTH und der Hyperpigmentierung der Haut (102). Bekannt ist außerdem, dass ACTH und andere Melanokortine einen Einfluss auf das Immunsystem haben (113). Diese Einflüsse können zu der Hypothese führen, dass Melanokortine auch die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie Vitiligo, beeinflussen. Somit hätte das Hormon sowohl Einfluss auf den Pathomechanismus von Autoimmunerkrankungen, als auch auf die Pigmentierung der Haut.

Auch wurde schon die Vermutung aufgestellt, dass das POMC System der Haut Parallelen zur Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aufweist (21). Wenn man diesen Gedanken auch auf andere Achsen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems überträgt, ergibt sich die Frage nach dem Einfluss auf die Schilddrüse. Kann das kutane α-MSH beziehungsweise ACTH die Ausschüttung des TRH und des TSH beeinflussen? Gibt es somit eine Parallel-

Achse zum hormonellen System Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse? Könnte dann der kutane α -MSH Mangel bei Vitiligo, wie er in einer Studie festgestellt wurde (99), zu einer Störung der Schilddrüsenfunktion führen? Da der derzeitige Wissensstand in diesem Bereich noch nicht ausreichend ist, müssen zur Verifizierung noch Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt werden.

Eine weitere Hypothese entsteht auf Basis des Einflusses des ACTH auf das Immunsystem. Es ist bekannt, dass es durch ACTH zu einer hormon-gesteuerten Reaktion des Immunsystems kommt (107). Da dieser Mechanismus bislang nur für das zerebrale ACTH bekannt ist, kommt die Frage auf, inwieweit nicht auch das kutane ACTH diesen Einfluss haben kann und ob es im Pathomechanismus einer Autoimmunerkrankung, wie z.B. der Vitiligo, eine Rolle spielt.

Auch im Bereich der Therapie von Vitiligo hat das α -MSH einen Platz eingenommen. Derzeit befindet sich das α -MSH noch in der Testphase. α -MSH wird in Form eines synthetischen Analogons, Afamelanotide, als alleiniges Therapeutikum und in Kombination mit NB-UVB eingesetzt. Für die letztere Anwendung existiert allerdings bislang nur eine Phase-II-Studie von Lim *et al.* (73). Aktuell ist das Afamelanotide schon als Therapeutikum für Patienten, die an der erythropoietischen Protoporphyrinämie leiden und außerdem eine extreme Intolleranz gegen UV-Strahlung und dem sichtbaren Licht haben, zugelassen (75). Die Wirkung der Afamelanotide ist langanhaltender als die des natürlichen α -MSH und bei der Kombinationstherapie geschieht die Melanozytenrekrutierung, -aktivierung und die -proliferation schneller als bei der alleinigen Bestrahlung (48).

Es ist festzuhalten, dass ein genereller Einfluss kutaner Hormone, insbesondere α -MSH und ACTH, auf das Pigmentsystem und auch auf das Immunsystem nicht ausgeschlossen werden kann und weiterer wissenschaftlicher Aufmerksamkeit bedarf.

Das Hormon Vitamin D beeinflusst unser Immunsystem. Seine immunmodulatorische Funktion auf Immunzellen ist bekannt, allerdings fehlt bisher der Zusammenhang zur Autoimmunität im Allgemeinen. Nachgewiesen wurde ein

Einfluss für Diabetes mellitus Typ 1 und rheumatoide Arthritis (18), aber noch nicht für weitere Autoimmunerkrankungen.

In Bezug auf Vitiligo ist bekannt, dass Vitamin D ein Trigger für die Ausprägung der Erkrankung ist und dass der Polymorphismus des Vitamin D-Rezeptors VDR im Allgemeinen eine Rolle in der Autoimmunität spielt (36). Für die Autoimmunthyreoiditis konnte dieser Einfluss des Vitamin D beziehungsweise seines Rezeptors VDR hingegen nicht nachgewiesen werden (36). Allerdings wird Vitamin D als Therapeutikum sowohl bei Vitiligo, als auch bei der Autoimmunthyreoiditis und anderen Autoimmunerkrankungen proklamiert. Daher liegt ein Einfluss des Vitamins auf beide Erkrankungen nahe, konnte aber bisher nicht hinreichend pathophysiologisch erklärt werden (18). In einer Studie von Silverberg et al. wurde herausgefunden, dass Vitiligo-Patienten mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel eine Comorbidität zu anderen Autoimmunerkrankungen aufweisen. Die Autoren empfehlen daher die Vitamin D-Konzentration als prognostisches und diagnostisches Mittel standardmäßig zu erheben (111).

Allerdings besteht auch der Verdacht, dass die Hypovitaminose D der Vitiligo-Patienten nicht die Ursache – sondern zu einem Teil auch die Folge der Vitiligo sein könnte. Auf Grund ihrer fehlenden Pigmentierung wird Vitiligopatienten geraten, direkte Sonneneinstrahlung zu meiden. Weniger UVB-Strahlung führt jedoch zu geringeren Syntheseraten des Vitamin D₃ in der Haut (88).

5.4 Die DCP-induzierte Vitiligo

Der Fallbericht der Patientin 05, die an einer DCP-induzierten Vitiligo erkrankte, scheint kein Einzelfall zu sein. Mittels Literaturrecherchen konnten weitere Fälle ausgemacht werden (105). DCP, Diphenylcyclopropenone, ist ein Kontaktallergen, welches in der Therapie von dermatologischen Erkrankungen mit immunologischen Hintergrund zum Einsatz kommt. Zu diesen Erkrankungen zählt auch die Alopecia areata (85). In einer Studie von Ohlmeier et al. aus dem Jahr 2012 wurde diese Immunotherapie an 142 Patienten mit Alopecia areata untersucht. Bei 37,8% der Patienten zeigte sich ein Therapieansprechen mit >90% Nachwachsen der Haar, bei 14,8% kam es zu einem teilweisen

Nachwachsen von >50-90%, 19,8 zeigten ein minimales Ansprechen mit einem Nachwachsen von 10-50% und bei 28,1% wurde nur ein Nachwachsen der Haar von <10% nach der DCP-Therapie verzeichnet. 4,9 % des Patientenkollektivs reagierte anergisch auf DCP und 1,5% schieden aufgrund negativer Auswirkungen aus (89).

Derzeit beruht der Wirkmechanismus auf der Annahme, dass verschiedenen T-Zellen in das behandelte Areal einwandern und so die Beseitigung der follicularen Antigene steigern (10). Es ist bekannt, dass es bei der topischen Therapie mit DCP zu Nebenwirkungen im Sinne von Hautreaktionen kommen kann. Eine dieser möglichen Reaktionen ist die DCP-induzierte Vitiligo (85). Somit ist es unerlässlich die Patienten vor dem Behandlungsbeginn darüber aufzuklären. Riad *et al.* haben in ihrer Literaturrecherche zur DCP-induzierten Vitiligo festgestellt, dass sowohl die Therapiedauer als auch die Konzentration des DCP, die zu einer Vitiligo führen, stark variieren. Relativ häufiger zeigte sich eine Depigmentierung bei Konzentrationen von 0,5% (105). Als Erklärung dieser Nebenwirkung gibt es verschiedene Hypothesen. Eine beruht auf dem Köbner-Phänomen. Das Köbner-Phänomen könnte in diesem Fall aufgrund der topischen Anwendung über einen längeren Zeitraum entstehen (42). Daneben basiert eine weitere Erklärung auf der gehäuften Koinzidenz von Vitiligo und Alopecia areata auch ohne DCP-Therapie. Es wird vermutet, dass bei Patienten, die schon bei sehr niedrigen Konzentrationen von 0,0001% DCP, die Vitiligo entwickeln, das Kontaktallergen nicht der Auslöser sondern lediglich die Agens ist, die die Vitiligo klinisch manifestiert. Nach dieser Hypothese haben die Patienten bereits eine Prädisposition für die Entwicklung der Vitiligo (95).

Bei dem uns vorliegenden Fallbericht traten die postinflammatorischen Hypopigmentierungen bei einer Behandlung mit 0,5 - 0,75%igen Konzentration des DCP vor. Diese recht hohe Konzentration spricht in diesem Fall gegen die letzte Hypothese und eher für das Auftreten des Köbnerphänomens, wobei aus der Krankengeschichte der Patientin hervorgeht, dass sie schon vor dem Auftreten der Vitiligo an weiteren Autoimmunerkrankungen litt, welche einem autoimmun polyglandulären Syndrom entsprechen. Somit stellt sich die Frage, ob eine generelle Prädisposition für Autoimmunerkrankungen schon das Risiko

einer DCP-induzierten Vitiligo erhöht. Um diese Hypothese zu vertiefen, fehlen thematisch entsprechende Untersuchungen und Literatur.

5.5 Fazit

Die vorliegende Arbeit zur Inzidenz von autoimmun-polyglandulären Syndromen bei Vitiligo basiert auf dem größten bisher im deutschsprachigen Raum zu dieser Thematik untersuchten Patientenkollektiv.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Verbindung von Vitiligo und den APS vorliegt. Zentrale Erkenntnisse bestehender Studien konnten dabei anhand der münsteraner Patientengruppe reproduziert werden. Insbesondere die Hashimoto-Thyreoiditis (APS 3C) tritt bei Vitiligopatienten vermehrt auf. Auffallend ist, dass in 87,5% der Fälle Frauen betroffen sind. Betrachtet man nur die Patienten des generalisierten NSV-Typs, beträgt der Frauenanteil 96,7%. Auf Grund dieser Tatsache sollten weitere Überlegungen zu Untersuchungen von Vitiligopatientinnen, insbesondere des generalisierten Subtyps, angestellt werden. Die Frage, ob eine regelmäßige Schilddrüsenuntersuchung zur Routine in der Diagnostik der Patienten werden sollte, könnte hierbei im Fokus stehen.

Es ist unumstritten, dass der wissenschaftliche Stand zur Verknüpfung von Vitiligo und den APS noch weiterer Untersuchungen bedarf. Bisher konnte von theoretischer Seite nicht geklärt werden, ob beide Erkrankungen einen verwandten Ursprung haben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei bekannte Hypothesen zur Ätiopathogenese von Vitiligo auch im Hinblick auf das APS 3C erläutert. Die diskutierten Themen beziehen sich u.a. auf die Zerstörung bzw. Fehlfunktion der Melanozyten durch Autoimmunprozesse des Körpers und die Beeinträchtigung anderer Organe durch diese, genetische Faktoren wie Mutationen oder endokrinologische Funktionen und ihren Einfluss. Eine abschließende Bewertung der einzelnen Ansätze war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abdel-Naser MB, Kruger-Krasagakes S, Krasagakis K, Gollnick H, Abdel-Fattah A, Orfanos CE (1994) Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 7 (1): 1-8
- (2) Akrem J, Baroudi A, Aichi T, Houch F, Hamdaoui MH (2008) Profile of vitiligo in the south of Tunisia. *Int.J.Dermatol.* 47 (7): 670-674
- (3) AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N (2013) The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J.Dermatol.Venereol.Leprol.* 79 (6): 750-758
- (4) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA (2003) Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 16 (3): 208-214
- (5) Alomar A (2010) PUVA and Related Treatment. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo.* Springer Science+Buisness Media, S. 345-352
- (6) Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME, et al. (2006) Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin.Exp.Dermatol.* 31 (5): 746-749
- (7) Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P, et al. (2010) Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur.J.Dermatol.* 20 (3): 354-358
- (8) Asawanonda P, Taylor CR (1999) Wood's light in dermatology. *Int.J.Dermatol.* 38 (11): 801-807
- (9) Aslanian FP, Filgueira A, Cuzzi T, Vergier B (2010) Histopathology. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo.* Springer Science+Buisness Media, S. 25-32
- (10) Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A (2008) Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphenycprone. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 22 (3): 320-323
- (11) Avram AS, Avram MM, James WD (2005) Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J.Am.Acad.Dermatol.* 53 (4): 671-683
- (12) Avram MM, Avram AS, James WD (2005) Subcutaneous fat in normal and diseased states: 1. Introduction. *J.Am.Acad.Dermatol.* 53 (4): 663-670

- (13) Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B (2013) Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann.Agric.Environ.Med.* 20 (1): 140-146
- (14) Betterle C (2001) Sindromi pluriendocrine autoimmuni. In: Betterle C, ed. *Le Malattie Autoimmuni*. Piccin, Padova, Italy: 189-203
- (15) Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr.Rev.* 23 (3): 327-364
- (16) Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F (2004) Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin.Exp.Immunol.* 137 (2): 225-233
- (17) Birlea S, Birlea M, Cimponeriu D, Apostol P, Cosgarea R, Gavrilă L, et al. (2006) Autoimmune diseases and vitamin D receptor Apa-I polymorphism are associated with vitiligo in a small inbred Romanian community. *Acta Derm.Venerol.* 86 (3): 209-214
- (18) Birlea SA, Costin GE, Norris DA (2008) Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr.Drug Targets* 9 (4): 345-359
- (19) Birlea SA, Laberge GS, Procopciuc LM, Fain PR, Spritz RA (2009) CTLA4 and generalized vitiligo: two genetic association studies and a meta-analysis of published data. *Pigment Cell.Melanoma Res.* 22 (2): 230-234
- (20) Bohm M, Luger TA (2004) Alpha-melanocyte-stimulating hormone. Its current significance for dermatology. *Hautarzt* 55 (5): 436-445
- (21) Bohm M (2010) Proopiomelanocortin and Related Hormones. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Buisness Media, S. 283-290
- (22) Bohm M (2012) Störungen der Melaninpigmentierung . In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W (Hrsg) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer, Berlin Heidelberg, Bd. 2, 6. Aufl., S. 1175-1180
- (23) Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. (2006) Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur.J.Endocrinol.* 154 (5): 633-637
- (24) Brzoska T, Luger TA, Maaser C, Abels C, Bohm M (2008) Alpha-melanocyte-stimulating hormone and related tripeptides: biochemistry, antiinflammatory and protective effects in vitro and in vivo, and future perspectives for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Endocr.Rev.* 29 (5): 581-602

- (25) Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. (2003) Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 88 (7): 3146-3148
- (26) Canton I, Akhtar S, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Blomhoff A, Watson PF, et al. (2005) A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo. *Genes Immun.* 6 (7): 584-587
- (27) Cario-Andre M, Pain C, Gauthier Y, Casoli V, Taieb A (2006) In vivo and in vitro evidence of dermal fibroblasts influence on human epidermal pigmentation. *Pigment Cell Res.* 19 (5): 434-442
- (28) Casp CB, She JX, McCormack WT (2003) Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. *Genes Immun.* 4 (7): 492-499
- (29) Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B (2003) Repigmentation of chronic vitiligo lesions by following tacrolimus plus ultraviolet-B-narrow-band. *Photodermatol.Photoimmunol.Photomed.* 19 (1): 35-36
- (30) Craiglow BG, King BA (2015) Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 151 (10): 1110-1112
- (31) Deller T, Welsch U (2010) Haut. In: *Haut. Lehrbuch Histologie.* Elsevier, Urban&Fischer Verlag, S. 465-485
- (32) Deller T, Welsch U (2014) *Lehrbuch Histologie.* Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 4. Auflage. Aufl.
- (33) Dittmar M, Kahaly GJ (2003) Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 88 (7): 2983-2992
- (34) Dultz G, Dittmar M, Kahaly GJ (2009) Genetics of thyroid autoimmunity - update and clinical relevance. *Med.Klin.(Munich)* 104 (3): 210-219
- (35) Eipper BA, Mains RE (1980) Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocr.Rev.* 1 (1): 1-27
- (36) Ersoy-Evans S (2010) Commentary: Vitamin D and autoimmunity: is there an association? *J.Am.Acad.Dermatol.* 62 (6): 942-944
- (37) Falabella R (2010) The Outcome: Lessons About Surgical Therapy for Vitiligo in the Past Two Decades. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo.* Springer Science+Buisness Media, S. 409-415

- (38) Fitzpatrick T (1975) Soleil et peau. *J de Medecine Esthetique* (2): 33-34
- (39) Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E (2007) Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 5 (6): 467-475
- (40) Fournier C, Gepner P, Sadouk M, Charreire J (1990) In vivo beneficial effects of cyclosporin A and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 54 (1): 53-63
- (41) Fritsch P (2009) Grundlagen. In: *Grundlagen. Dermatologie und Venerologie für das Studium.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 3. Aufl., S. 16-17
- (42) Ganzetti G, Simonetti O, Campanati A, Giuliadori K, Offidani A (2010) Phototherapy as a useful therapeutic option in the treatment of diphenylcyclopropenone-induced vitiligo. *Acta Derm.Venereol.* 90 (6): 642-643
- (43) Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A (2003) A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* 16 (4): 322-332
- (44) Gauthier Y, Benzekri L (2010) The Neurogenic Hypothesis in Segmental Vitiligo. In: *Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo.* Springer Science+Buisness Media, 1. Aufl., S. 302-305
- (45) Goding CR (2007) Melanocytes: The new Black. *Int.J.Biochem.Cell Biol.* 39 (2): 275-279
- (46) Gola M, Czajkowski R, Bajek A, Dura A, Drewa T (2012) Melanocyte stem cells: biology and current aspects. *Med.Sci.Monit.* 18 (10): RA155-9
- (47) Graham A, Westerhof W, Thody AJ (1999) The expression of alpha-MSH by melanocytes is reduced in vitiligo. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 885: 470-473
- (48) Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, Ortonne JP, Lim HW (2013) The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol.* 149 (1): 68-73
- (49) Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF (2013) Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 5 (3): 331-347
- (50) Hallbach J (2006) Therapiekontrolle und Nachweis. In: *Therapiekontrolle und Nachweis. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg.* Georg Thieme Verlag, S. 438-439

- (51) Hann S, Gauthier Y, Benzekri L (2010) Segmental Vitiligo; Epidemiology and Clinical Features. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science&Business Media, 1. Aufl., S. 41-44
- (52) Hann SK, Lee HJ (1996) Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J.Am.Acad.Dermatol.* 35 (5 Pt 1): 671-674
- (53) Hara M, Yaar M, Tang A, Eller MS, Reenstra W, Gilchrest BA (1994) Role of integrins in melanocyte attachment and dendricity. *J.Cell.Sci.* 107 (Pt 10) (Pt 10): 2739-2748
- (54) Hödl S (2009) Diseases of Fat. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 3. Aufl., S. 1113-1128
- (55) Hof H, Dörries R (2014) Immunologie. In: Bob A, Bob K (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, 5. Aufl., S. 137-146
- (56) Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K (1977) Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch.Dermatol.* 113 (1): 47-52
- (57) Imokawa G (2010) In Vivo Studies of Melanogenic Cytokines and Receptors in Vitiligo. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Business Media, S. 274-281
- (58) Imokawa G, Morretti S, Picardo M, Taieb A (2010) Introduction: Melanocytic Homeostasis and Cytokines/Growth Factors. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Business Media, S. 270-271
- (59) Jouary T, De Pase A (2010) Camouflage. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Business Media, S. 423-429
- (60) Kawakami T, Ohgushi A, Hirobe T, Soma Y (2014) Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human epidermal melanocytes and melanoblasts. *J.Dermatol.Sci.* 76 (1): 72-74
- (61) Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP (1998) Autoantibodies to human melanocyte-specific protein pmel17 in the sera of vitiligo patients: a sensitive and quantitative radioimmunoassay (RIA). *Clin.Exp.Immunol.* 114 (3): 333-338
- (62) Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RV, Gawkrödger DJ, et al. (2002) The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J.Clin.Invest.* 109 (7): 923-930

- (63) Kemp EH, Weetman AP, Gawkrödger DJ (2010) Humoral Immunity. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 248-256
- (64) Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES (2008) Histopathologic features in vitiligo. *Am.J.Dermatopathol.* 30 (2): 112-116
- (65) Kingo K, Aunin E, Karelson M, Philips MA, Ratsep R, Silm H, et al. (2007) Gene expression analysis of melanocortin system in vitiligo. *J.Dermatol.Sci.* 48 (2): 113-122
- (66) Koga M (1977) Vitiligo: a new classification and therapy. *Br.J.Dermatol.* 97 (3): 255-261
- (67) Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, et al. (2005) Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 18 (4): 300-305
- (68) Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W (1993) Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp.Dermatol.* 2 (4): 145-153
- (69) Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK (1997) Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br.J.Dermatol.* 137 (2): 171-178
- (70) Le Poole IC, Norris DA (2010) Cell-Mediated Immunity. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 256-267
- (71) Leone G, Tanew A (2010) UVB Total Body and Targeted Phototherapies. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 353-368
- (72) Li H, Li J (2015) Thyroid disorders in female sex. *Minerva Med.*
- (73) Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. (2015) Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 151 (1): 42-50
- (74) Luger TA, Scholzen TE, Brzoska T, Bohm M (2003) New insights into the functions of alpha-MSH and related peptides in the immune system. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 994: 133-140
- (75) Luger TA, Bohm M (2015) An alpha-MSH analog in erythropoietic protoporphyria. *J.Invest.Dermatol.* 135 (4): 929-931
- (76) Lushchak VI (2014) Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem.Biol.Interact.* 224C: 164-175

- (77) Markant A, Rimbach G, Krämer K, Mayer H, Pallauf J (2005) Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS):
1. Reaktive Sauerstoffradikale: Bildung, Wirkung, Eliminierung. In: Siems W (Hrsg) Oxidativer Stress und Pharmaka. Govi-Verlag, Eschborn, Bd. 15, S. 17
- (78) Medrano EE, Nordlund JJ (1990) Successful culture of adult human melanocytes obtained from normal and vitiligo donors. *J.Invest.Dermatol.* 95 (4): 441-445
- (79) Moll I (2010) Pigmentstörungen der Haut. In: Bob A, Bob K (Hrsg) Duale Reihe Dermatologie. Georg Thieme Verlag, 7. Aufl., S. 478-479
- (80) Mollet I, van Geel N, Lambert J (2010) Autoimmune/Inflammatory and Other Diseases Associated with Vitiligo. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 79-90
- (81) Moretti S (2010) An Overview of Epidermal Cytokines and Growth Factors in Vitiligo. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 272-274
- (82) Nair P, Gharote H, Singh P, Jain-Choudhary P (2014) Herpes zoster on the face in the elderly. *BMJ Case Rep.* 2014: 10.1136/bcr-2013-200101
- (83) Nelhaus G (1970) Acquired unilateral vitiligo and poliosis of the head and subacute encephalitis with partial recovery. *Neurology* 20 (10): 965-974
- (84) Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R (1980) Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr.Ann.* 9 (4): 154-162
- (85) Nilforoushzadeh MA, Keshtmand G, Jaffary F, Kheirkhah A (2012) Diphenylprone induced vitiligo: a case report. *Case Rep.Med.* 2012: 356236
- (86) Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM (1999) The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. *Arch.Dermatol.* 135 (12): 1514-1521
- (87) Nunes DH, Esser LM (2011) Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease. *An.Bras.Dermatol.* 86 (2): 241-248
- (88) Nunes JP, Martins CS (2010) Myocardial infarction, hypovitaminosis D and vitiligo. *Rev.Port.Cardiol.* 29 (5): 839-840
- (89) Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Bohm M (2012) Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata--a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 26 (4): 503-507

- (90) Okamoto T, Irie RF, Fujii S, Huang SK, Nizze AJ, Morton DL, et al. (1998) Anti-tyrosinase-related protein-2 immune response in vitiligo patients and melanoma patients receiving active-specific immunotherapy. *J.Invest.Dermatol.* 111 (6): 1034-1039
- (91) Olsson MJ (2010) Background and Techniques. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Buisness Media, S. 395-407
- (92) Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM (2006) Psychosocial effects of vitiligo. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 20 (1): 1-8
- (93) Orozco-Topete R, Cordova-Lopez J, Yamamoto-Furusho JK, Garcia-Benitez V, Lopez-Martinez A, Granados J (2005) HLA-DRB1 *04 is associated with the genetic susceptibility to develop vitiligo in Mexican patients with autoimmune thyroid disease. *J.Am.Acad.Dermatol.* 52 (1): 182-183
- (94) Pacifico A, Leone G, Picardo M (2010) Photoprotection Issues. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Buisness Media, S. 431-437
- (95) Pan JY, Theng C, Lee J, Goh BK (2009) Vitiligo as an adverse reaction to topical diphencyprone. *Ann.Acad.Med.Singapore* 38 (3): 276-277
- (96) Parsad D, De D (2010) Corticosteroid Minipulse. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Buisness Media, S. 377-379
- (97) Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Melchi CF, Baliva G, et al. (2003) Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case-control study. *Psychother.Psychosom.* 72 (3): 150-158
- (98) Picardo M, Dell'anna ML (2010) Oxidative Stress. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Buisness Media, 1. Aufl., S. 231-237
- (99) Pichler R, Sfetsos K, Badics B, Gutenbrunner S, Aubock J (2006) Vitiligo patients present lower plasma levels of alpha-melanotropin immunoreactivities. *Neuropeptides* 40 (3): 177-183
- (100) Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, et al. (2009) What are melanocytes really doing all day long...? *Exp.Dermatol.* 18 (9): 799-819
- (101) Puri N, Mojamdar M, Ramaiah A (1987) In vitro growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects. *J.Invest.Dermatol.* 88 (4): 434-438
- (102) Quatrano NA, Loechner KJ (2012) Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Curr.Opin.Pediatr.* 24 (4): 487-493

- (103) Ramrath K, Stolz W (2009) Disorders of Melanin Pigmentation. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 3. Aufl., S. 957-982
- (104) Rath N, Kar HK, Sabhnani S (2008) An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad / narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. Indian J.Dermatol.Venereol.Leprol. 74 (4): 357-360
- (105) Riad H, Mannai HA, Mansour K, Qaatri KA, Dosari SA, Obaidaly AA, et al. (2013) Diphenylcyclopropenone-induced vitiligo in a patient with alopecia universalis. Case Rep.Dermatol. 5 (2): 225-231
- (106) Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, Gutlich M, Lemke KR, Rodl W, et al. (1994) Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. Science 263 (5152): 1444-1446
- (107) Sedlacek H- (2014) Immunologie – die Immunabwehr des Menschen: Schutz, Gefahren, Erkrankungen. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2014, 2. Aufl.
- (108) Sehgal VN, Srivastava G (2007) Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. Indian J.Dermatol.Venereol.Leprol. 73 (3): 149-156
- (109) Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA (2013) Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. Dermatology 227 (4): 311-315
- (110) Shong YK, Kim JA (1991) Vitiligo in autoimmune thyroid disease. Thyroidology 3 (2): 89-91
- (111) Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB (2010) A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. J.Am.Acad.Dermatol. 62 (6): 937-941
- (112) Song YH, Connor E, Li Y, Zorovich B, Balducci P, Maclaren N (1994) The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. Lancet 344 (8929): 1049-1052
- (113) Spencer JD, Gibbons NC, Rokos H, Peters EM, Wood JM, Schallreuter KU (2007) Oxidative stress via hydrogen peroxide affects proopiomelanocortin peptides directly in the epidermis of patients with vitiligo. J.Invest.Dermatol. 127 (2): 411-420
- (114) Spritz R (2010) Genetics. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 155-163
- (115) Spritz RA, Gowan K, Bennett DC, Fain PR (2004) Novel vitiligo susceptibility loci on chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), confirmation of

SLEV1 on chromosome 17, and their roles in an autoimmune diathesis. *Am.J.Hum.Genet.* 74 (1): 188-191

(116) Spritz RA (2007) The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res.* 20 (4): 271-278

(117) Steel KP, Barkway C (1989) Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Development* 107 (3): 453-463

(118) Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ (1991) Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J.Invest.Dermatol.* 96 (2): 180-185

(119) Szell M, Baltas E, Bodai L, Bata-Csorgo Z, Nagy N, Dallos A, et al. (2008) The Arg160Trp allele of melanocortin-1 receptor gene might protect against vitiligo. *Photochem.Photobiol.* 84 (3): 565-571

(120) Taieb A, Picardo M (2010) Epidemiology, Definitions and Classification. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science & Business Media, 1. Aufl., S. 13-24

(121) Taieb A, Picardo M (2010) Management Overview. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Business Media, S. 319-323

(122) Taieb A, Alomar A, Bohm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. (2013) Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br.J.Dermatol.* 168 (1): 5-19

(123) Tang A, Eller MS, Hara M, Yaar M, Hirohashi S, Gilchrist BA (1994) E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes in vitro. *J.Cell.Sci.* 107 (Pt 4) (Pt 4): 983-992

(124) Thody AJ, Ridley K, Penny RJ, Chalmers R, Fisher C, Shuster S (1983) MSH peptides are present in mammalian skin. *Peptides* 4 (6): 813-816

(125) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 7 (6): 481-493

(126) Turkoglu Z, Kavala M, Kolcak O, Zindanci I, Can B (2010) Autoimmune polyglandular syndrome-3C in a child. *Dermatol.Online J.* 16 (3): 8

(127) van der Veen W, Wind B, Taieb A (2010) Topical Corticosteroids. In: Picardi A, Taieb A (Hrsg) *Vitiligo*. Springer Science+Business Media, S. 327-330

(128) van Geel N, Boone B, Mollet I, Lambert J (2010) Calcineurin Inhibitors. In: Picardo M, Taieb A (Hrsg) Vitiligo. Springer Science+Buisness Media, S. 331-338

(129) van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R (2014) Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. 28 (6): 741-746

(130) Wolff H (2009) Diseases of Hair. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 3. Aufl., S. 1029-1059

(131) Wolff HH (2009) Introdution to the skin and dermatology. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff H (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 3. Aufl., S. 3-17

(132) Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ (2007) The regulation of skin pigmentation. J.Biol.Chem. 282 (38): 27557-27561

(133) Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL (2007) Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. Arch.Dermatol. 143 (5): 578-584

7. Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1** Syntheseweg der Melanine, vereinfacht und mod. nach (103)
- Abb. 2** Melaninsynthese und Transport (32)
- Abb. 3** Zelltypen der Epidermis. Legende: **1** Stratum basale; **2** stratum spinosum; **3** Stratum granulosum; **4** Stratum corneum; (32)
- Abb. 4** Regulatoren der Melanozytenfunktion; mod. nach Moretti *et al.*(81)
- Abb. 5** Geschlechterverteilung der Vitiligopatienten
- Abb. 6** Altersverteilung der Vitiligopatienten
- Abb. 7** Anzahl der Patienten nach Vitiligo-Klassifizierung
- Abb. 8** Verteilung der Subtypen der NSV
- Abb. 9** Altersverteilung bei Krankheitsbeginn a) bei NSV-Patienten
b) bei SV-Patienten
- Abb. 10** Alter bei Krankheitsbeginn nach Subtyp der NSV
- Abb. 11** Geschlechterverteilung der SV und NSV
- Abb. 12** Geschlechterverteilung der Subtypen der NSV
- Abb. 13** Geschlechterverteilung bezüglich des genetischen Hintergrundes von Vitiligo
- Abb. 14** Geschlechterverteilung bezüglich des Vorkommens weiterer Autoimmunerkrankungen
- Abb. 15** Vorkommen von zusätzlichen Autoimmunerkrankungen bei SV und NSV im Vergleich
- Abb. 16** Patienten mit der zusätzlichen Autoimmunerkrankung verteilt auf die Subtypen der NSV
- Abb. 17** Häufigkeitsverteilung der zusätzlich auftretenden Autoimmunerkrankungen
- Abb. 18** APS 3C; a) Geschlechterverteilung, b) Klassifizierung, c) Subtypen der NSV

Abb. 19	Patientin 02
Abb. 20	Patientin 03, a)-l)
Abb. 21	Patientin 04, a)-d)
Abb. 22	Patientin 05, a)-d)
Abb. 23	Patientin 07

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Hauttypen I-IV, mod. nach Fitzpatrick (38)
Tabelle 2	Klassifikation der APS nach Neufeld und Blizzard <i>et al.</i> , mod. von Betterle <i>et al.</i> , mod. nach (15)
Tabelle 3	Charakteristika von APS Typ 3, mod. nach Betterle <i>et al.</i> (14,15)
Tabelle 4	Erkrankungen, die mit Vitiligo assoziiert sind, mod. nach Amerio <i>et al.</i> (6)
Tabelle 5	Genkandidaten für Vitiligo
Tabelle 6	Beobachtete Veränderungen des POMC Systems, mod. nach (21)

8. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Markus Böhm für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung während dieses Projektes. Ihre wertvollen inhaltlichen Anregungen, schnelle Arbeitsweise und große Geduld haben wesentlich zum Gelingen beigetragen. Vielen Dank.

Des Weiteren danke ich der Elsevier GmbH für die großzügige Erlaubnis, Grafiken aus dem *Lehrbuch Histologie, 4. Auflage 2014* für diese Arbeit zu verwenden.

Das herzlichste Dankeschön gilt Timo, meinen Eltern und meinem Bruder Alexander. Ihr habt mich in jeder Situation meines Studiums und meines Berufsstartes uneingeschränkt unterstützt und seid mir immer liebevoll zur Seite gestanden. Ich hätte all das ohne euch nie schaffen können.

9. Lebenslauf

10. Anhang

Münsteraner Datensatz

Legende

ID:	Identifikationsnummer
JKB:	Jahr bei Krankheitsbeginn
AKB:	Alter bei Krankheitsbeginn
VorkAI:	Vorkommen einer oder mehrerer weiteren Autoimmunerkrankungen
AI1:	Autoimmunerkrankung 1
AI2:	Autoimmunerkrankung 2
AI3:	Autoimmunerkrankung 3
Gen:	genetischer Hintergrund bzgl. der Vitiligo

Variablenkodierung

Geschlecht:	0 männlich 1 weiblich
Klassifikation:	0 SV 1 NSV
Subtyp:	0 SV 1 generalisiert 2 akrofazial 3 fokal 4 mukosal 5 akral 6 fazial
VorkAI:	0 nein 1 ja
AI 1-3:	0 keine 1 Hashimoto-Thyreoiditis 2 Diabetes mellitus Typ 1

- 3 Alopecia areata
- 4 Myasthenia gravis
- 5 Morbus Addison
- 6 Kollagenosen
- 7 Zöliakie
- 8 Pemphigus vulgaris
- 9 Morbus crohn
- 10 Morbus Basedow

Gen:

0 nein

1 ja

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P001	22. Feb 69	1969	0	1	4	2009	40	0	0	0	0	0
P002	13. Jan 83	1983	1	1	1	2009	26	0	0	0	0	0
P003	01. Jan 06	2006	1	1	1	2009	3	0	0	0	0	0
P004	17. Dez 91	1991	0	0	0	2010	19	0	0	0	0	0
P005	21. Nov 00	2000	1	1	1	2007	7	0	0	0	0	0
P006	23. Jun 52	1952	1	1	1	2010	58	0	0	0	0	0
P007	15. Dez 96	1996	1	1	1	2004	8	0	0	0	0	0
P008	22. Jul 79	1979	0	1	4	2006	27	0	0	0	0	0
P009	09. Sep 87	1987	1	1	1	2002	15	0	0	0	0	0
P010	09. Mai 02	2002	1	1	1	2009	7	0	0	0	0	0
P011	24. Okt 91	1991	0	1	1	2004	13	0	0	0	0	0
P012	16. Feb 65	1965	0	1	4	2009	44	0	0	0	0	0
P013	21. Dez 90	1990	1	0	0	2009	19	1	2	0	0	1
P014	22. Dez 68	1968	1	1	1	1993	25	1	1	0	0	0
P015	29. Mai 82	1982	0	1	2	2011	29	0	0	0	0	0
P016	09. Aug 71	1971	1	1	1	1978	7	0	0	0	0	0
P017	04. Aug 62	1962	1	1	1	2008	46	0	0	0	0	0
P018	17. Mai 83	1983	0	1	1	2008	25	0	0	0	0	0
P019	04. Jan 88	1988	1	1	1	2002	14	0	0	0	0	1
P020	19. Jul 91	1991	0	1	1	2009	18	0	0	0	0	0
P021	22. Okt 61	1961	1	1	1	2007	46	1	1	2	0	0
P022	04. Sep 81	1981	1	1	1	2000	19	0	0	0	0	0
P023	06. Mrz 62	1962	1	1	1	1994	32	0	0	0	0	0
P024	27. Jun 03	2003	1	1	1	2007	4	0	0	0	0	0
P025	21. Apr 69	1969	1	1	1	1979	10	0	0	0	0	0
P026	04. Sep 69	1969	0	1	1	2007	38	0	0	0	0	0
P027	08. Aug 94	1994	1	1	1	2006	12	1	1	0	0	0
P028	01. Sep 68	1968	1	1	1	2011	43	1	1	3	0	0
P029	05. Jun 65	1965	0	1	2	2007	42	0	0	0	0	0

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P030	28. Aug 94	1994	0	1	1	2009	15	0	0	0	0	0
P031	08. Mrz 77	1977	0	1	1	2006	29	0	0	0	0	1
P032	15. Jun 90	1990	1	0	0	2009	19	0	0	0	0	0
P033	06. Dez 93	1993	1	1	1	2010	17	0	0	0	0	0
P034	04. Apr 29	1929	1	1	1	2005	76	0	0	0	0	0
P035	05. Nov 70	1970	1	0	0	2009	39	0	0	0	0	0
P036	18. Jul 99	1999	0	0	0	2009	10	0	0	0	0	0
P037	07. Jun 74	1974	1	1	1	1980	6	0	0	0	0	0
P038	06. Aug 01	2001	1	1	1	2009	8	0	0	0	0	0
P039	24. Mrz 75	1975	1	1	1	2011	36	1	3	0	0	0
P040	10. Aug 88	1988	1	1	1	1994	6	0	0	0	0	0
P041	03. Okt 93	1993	1	0	0	2009	16	0	0	0	0	0
P042	10. Jun 84	1984	1	0	0	2010	26	0	0	0	0	1
P043	11. Mrz 70	1970	1	1	1	2004	34	0	0	0	0	0
P044	19. Sep 85	1985	1	0	0	1990	5	0	0	0	0	0
P045	30. Mai 79	1979	1	1	1	1999	20	0	0	0	0	0
P046	20. Sep 86	1986	1	1	2	2009	23	0	0	0	0	0
P047	01. Jan 74	1974	0	1	1	2005	31	0	0	0	0	0
P048	19. Mai 41	1941	0	1	1	1993	52	0	0	0	0	0
P049	17. Jan 87	1987	0	1	1	1999	12	0	0	0	0	0
P050	08. Jul 86	1986	1	1	1	2003	17	0	0	0	0	0
P051	27. Sep 72	1972	1	1	1	2011	39	0	0	0	0	0
P052	05. Okt 09	2009	0	0	0	2011	2	0	0	0	0	1
P053	29. Mrz 35	1935	0	1	1	2001	66	0	0	0	0	0
P054	11. Okt 00	2000	1	1	1	2008	8	0	0	0	0	0
P055	14. Mai 00	2000	0	1	1	2006	6	0	0	0	0	0
P056	21. Sep 92	1992	0	1	2	2009	17	0	0	0	0	0
P057	08. Feb 79	1979	1	1	1	2010	31	0	0	0	0	0
P058	08. Aug 71	1971	0	1	1	2011	40	0	0	0	0	0

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P059	15. Dez 70	1970	0	1	1	1991	21	0	0	0	0	1
P060	16. Sep 98	1998	1	1	1	2011	13	0	0	0	0	0
P061	20. Sep 81	1981	1	1	1	-	-	0	0	0	0	0
P062	29. Dez 40	1940	0	1	1	1984	44	0	0	0	0	0
P063	09. Aug 65	1965	1	1	1	2003	38	0	0	0	0	0
P064	12. Okt 97	1997	0	0	0	2010	13	0	0	0	0	0
P065	17. Feb 87	1987	1	1	1	2002	15	0	0	0	0	0
P066	25. Jul 69	1969	1	1	1	2002	33	0	0	0	0	0
P067	18. Jul 66	1966	1	1	1	2011	45	1	1	0	0	0
P068	04. Jul 74	1974	0	1	1	2011	37	0	0	0	0	0
P069	25. Okt 05	2005	1	0	0	2008	3	0	0	0	0	0
P070	01. Dez 92	1992	1	1	1	2011	19	0	0	0	0	0
P071	17. Mrz 78	1978	0	1	1	2001	23	0	0	0	0	0
P072	15. Aug 67	1967	1	1	1	2007	40	1	1	0	0	0
P073	14. Dez 01	2001	0	1	3	2007	6	0	0	0	0	0
P074	22. Feb 82	1982	0	1	1	2006	24	0	0	0	0	0
P075	07. Mrz 79	1979	0	0	0	2011	32	0	0	0	0	1
P076	07. Jul 01	2001	1	1	1	2010	9	0	0	0	0	0
P077	15. Jun 69	1969	0	1	1	2008	39	0	0	0	0	0
P078	01. Apr 78	1978	1	1	2	1981	3	0	0	0	0	0
P079	01. Jun 78	1978	1	1	2	2010	32	0	0	0	0	0
P080	20. Aug 69	1969	1	1	1	2000	31	0	0	0	0	0
P081	15. Jul 93	1993	0	1	1	1998	5	0	0	0	0	0
P082	24. Jul 04	2004	1	1	1	2011	7	0	0	0	0	0
P083	04. Okt 02	2002	0	1	1	2005	3	0	0	0	0	0
P084	05. Mai 62	1962	0	1	1	1982	20	0	0	0	0	1
P085	02. Feb 07	2007	1	1	1	2012	5	0	0	0	0	0
P086	16. Jun 83	1983	1	1	1	2004	21	1	1	0	0	0
P087	10. Apr 01	2001	1	1	1	2001	1	0	0	0	0	1

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P088	04. Aug 46	1946	1	1	1	1956	10	0	0	0	0	1
P089	12. Dez 88	1988	1	1	1	2007	19	0	0	0	0	0
P090	30. Okt 07	2007	1	1	1	2009	2	0	0	0	0	0
P091	14. Sep 95	1995	1	0	0	2009	14	0	0	0	0	0
P092	02. Sep 96	1996	1	1	2	2010	14	0	0	0	0	0
P093	19. Sep 75	1975	1	1	1	2009	34	0	0	0	0	0
P094	25. Mai 53	1953	1	1	1	2004	51	0	0	0	0	0
P095	25. Sep 78	1978	0	1	1	2008	30	0	0	0	0	0
P096	03. Feb 69	1969	1	1	1	1979	10	0	0	0	0	0
P097	20. Mrz 73	1973	1	1	1	2007	34	0	0	0	0	0
P098	16. Aug 90	1990	1	1	1	2000	10	0	0	0	0	0
P099	28. Mrz 72	1972	1	1	1	1999	27	1	1	6	0	0
P100	02. Jun 05	2005	1	1	0	-	-	0	0	0	0	0
P101	30. Mai 75	1975	1	1	1	2005	30	0	0	0	0	0
P102	09. Dez 86	1986	1	1	1	2010	24	0	0	0	0	0
P103	10. Mrz 85	1985	0	1	2	2010	25	0	0	0	0	0
P104	02. Okt 79	1979	1	1	1	1984	5	0	0	0	0	1
P105	26. Apr 47	1947	0	1	1	2002	55	0	0	0	0	0
P106	08. Nov 99	1999	1	1	1	2000	1	0	0	0	0	1
P107	12. Aug 76	1976	0	1	1	2008	32	0	0	0	0	0
P108	17. Jan 68	1968	0	1	1	-	-	0	0	0	0	0
P109	19. Sep 90	1990	0	1	1	2011	21	0	0	0	0	0
P110	03. Mrz 01	2001	0	1	1	2010	9	0	0	0	0	1
P111	03. Jul 71	1971	0	1	2	2007	36	0	0	0	0	0
P112	28. Apr 82	1982	0	1	1	2012	30	0	0	0	0	1
P113	22. Mrz 01	2001	0	1	1	2005	4	0	0	0	0	0
P114	07. Apr 84	1984	1	1	1	2009	25	1	1	0	0	0
P115	26. Aug 75	1975	0	1	1	2008	33	0	0	0	0	0
P116	25. Jun 97	1997	0	1	1	2004	7	0	0	0	0	0

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P117	12. Jan 66	1966	1	1	1	2006	40	0	0	0	0	0
P118	15. Jan 80	1980	0	1	1	2006	26	0	0	0	0	1
P119	11. Nov 00	2000	0	1	1	2001	1	0	0	0	0	0
P120	30. Dez 99	1999	0	1	1	2006	7	0	0	0	0	0
P121	08. Sep 72	1972	1	1	1	2010	38	0	0	0	0	0
P122	26. Mai 75	1975	1	1	1	2002	27	0	0	0	0	1
P123	20. Okt 79	1979	1	1	1	2006	27	1	1	0	0	0
P124	25. Feb 43	1943	1	1	1	2000	57	0	0	0	0	0
P125	29. Nov 62	1962	1	1	1	1998	36	1	1	0	0	0
P126	23. Okt 91	1991	0	1	1	2008	17	0	0	0	0	0
P127	30. Aug 62	1962	1	1	1	1994	32	0	0	0	0	1
P128	03. Feb 67	1967	0	1	1	1982	15	0	0	0	0	0
P129	27. Sep 87	1987	1	1	1	2008	21	0	0	0	0	0
P130	23. Apr 49	1949	1	1	1	2010	61	1	1	2	0	1
P131	12. Apr 59	1959	0	0	0	2008	49	1	1	0	0	0
P132	30. Mrz 78	1978	0	1	1	2009	31	0	0	0	0	0
P133	12. Aug 02	2002	0	0	0	2010	8	0	0	0	0	0
P134	02. Aug 83	1983	1	1	5	2008	25	1	1	0	0	1
P135	10. Jul 64	1964	0	1	1	1985	21	0	0	0	0	0
P136	23. Jul 71	1971	1	1	2	2005	34	0	0	0	0	0
P137	16. Dez 02	2002	1	1	1	2009	7	0	0	0	0	1
P138	01. Jun 01	2001	1	1	1	2010	9	1	5	0	0	0
P139	12. Mai 74	1974	0	1	1	2007	33	0	0	0	0	1
P140	25. Jul 97	1997	1	0	0	2011	14	0	0	0	0	0
P141	24. Jul 84	1984	0	1	1	2007	23	0	0	0	0	0
P142	17. Mai 74	1974	0	1	1	2010	36	0	0	0	0	0
P143	17. Jul 75	1975	0	1	1	1983	8	0	0	0	0	0
P144	23. Jul 64	1964	1	1	1	1974	10	0	0	0	0	0
P145	15. Aug 89	1989	1	0	0	2011	22	0	0	0	0	0

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P146	08. Jan 86	1986	1	1	1	2007	21	0	0	0	0	0
P147	16. Aug 42	1942	1	1	1	2010	68	0	0	0	0	0
P148	10. Jan 65	1965	0	1	2	1993	28	0	0	0	0	0
P149	18. Mrz 90	1990	1	1	1	2008	18	0	0	0	0	0
P150	25. Aug 59	1959	1	1	1	2010	51	0	0	0	0	1
P151	27. Jan 77	1977	0	1	1	2006	29	0	0	0	0	0
P152	20. Mrz 62	1962	1	1	1	2007	45	1	2	0	0	0
P153	19. Nov 82	1982	0	1	1	1990	8	0	0	0	0	0
P154	07. Sep 91	1991	0	1	1	2009	18	0	0	0	0	0
P155	16. Okt 79	1979	1	1	1	2010	31	1	3	0	0	0
P156	06. Aug 93	1993	0	1	1	2010	17	0	0	0	0	0
P157	15. Dez 67	1967	0	1	1	1976	9	0	0	0	0	0
P158	01. Sep 74	1974	1	1	2	2009	35	0	0	0	0	1
P159	29. Sep 64	1964	1	1	1	2009	45	1	1	6	0	0
P160	24. Apr 96	1996	0	1	1	2007	11	0	0	0	0	0
P161	13. Apr 04	2004	0	1	1	2009	5	0	0	0	0	0
P162	23. Nov 87	1987	1	1	2	2009	22	0	0	0	0	0
P163	26. Dez 92	1992	0	0	0	2005	13	0	0	0	0	0
P164	01. Sep 68	1968	0	1	1	1999	31	0	0	0	0	0
P165	28. Jun 95	1995	1	1	1	2009	14	0	0	0	0	0
P166	30. Dez 75	1975	1	1	3	2010	35	1	3	0	0	0
P167	26. Mrz 71	1971	1	1	6	1975	4	0	0	0	0	0
P168	15. Aug 03	2003	1	1	1	2010	7	0	0	0	0	0
P169	04. Jun 76	1976	1	1	1	2010	34	0	0	0	0	0
P170	29. Okt 98	1998	0	1	1	2009	11	0	0	0	0	0
P171	02. Sep 78	1978	1	1	1	2009	31	0	0	0	0	0
P172	07. Okt 82	1982	0	1	1	1992	10	0	0	0	0	0
P173	11. Jun 66	1966	1	1	2	2003	37	0	0	0	0	0
P174	05. Jun 97	1997	1	1	1	2003	6	0	0	0	0	1

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P175	07. Jun 92	1992	1	1	1	1999	7	0	0	0	0	0
P176	14. Jan 78	1978	1	1	1	1985	7	0	0	0	0	0
P177	21. Sep 96	1996	1	0	0	2009	13	0	0	0	0	0
P178	22. Sep 83	1983	1	1	1	2005	22	0	0	0	0	0
P179	30. Jul 39	1939	1	1	1	1994	55	0	0	0	0	0
P180	15. Mrz 02	2002	1	1	1	2010	8	0	0	0	0	0
P181	03. Sep 74	1974	1	1	1	2007	33	0	0	0	0	0
P182	16. Sep 94	1994	1	1	1	2011	17	0	0	0	0	0
P183	31. Aug 83	1983	1	1	1	2004	21	0	0	0	0	0
P184	13. Okt 55	1955	1	1	1	2008	53	0	0	0	0	0
P185	14. Apr 67	1967	1	1	1	2003	36	1	1	0	0	0
P186	29. Dez 93	1993	1	1	1	2006	13	0	0	0	0	0
P187	27. Feb 97	1997	0	1	1	2010	13	0	0	0	0	0
P188	21. Apr 59	1959	1	1	1	1967	8	1	2	0	0	0
P189	22. Dez 82	1982	1	1	6	2007	25	0	0	0	0	0
P190	09. Mrz 03	2003	0	1	1	2010	7	0	0	0	0	0
P191	24. Nov 09	2009	1	1	1	2012	3	0	0	0	0	0
P192	13. Nov 60	1960	0	1	1	1996	36	0	0	0	0	0
P193	11. Sep 72	1972	1	1	1	2010	38	1	1	0	0	1
P194	25. Nov 96	1996	0	1	1	2010	14	0	0	0	0	0
P195	05. Sep 99	1999	1	1	3	2004	5	0	0	0	0	0
P196	22. Mrz 94	1994	0	1	1	2002	8	0	0	0	0	0
P197	04. Sep 80	1980	1	1	6	2011	31	0	0	0	0	0
P198	25. Jan 90	1990	0	1	1	2010	20	0	0	0	0	0
P199	27. Jul 75	1975	1	1	1	1988	13	1	1	6	7	0
P200	20. Aug 49	1949	1	1	1	1967	18	1	1	0	0	0
P201	18. Mrz 99	1999	1	0	0	2007	8	0	0	0	0	1
P202	05. Mrz 69	1969	1	1	1	2008	39	0	0	0	0	0
P203	30. Dez 97	1997	1	1	1	2008	11	0	0	0	0	0

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P204	15. Apr 04	2004	0	1	1	2010	6	0	0	0	0	0
P205	27. Okt 96	1996	0	1	1	2007	11	0	0	0	0	0
P206	23. Apr 70	1970	1	1	1	1987	17	0	0	0	0	0
P207	12. Mai 98	1998	1	1	1	2009	11	0	0	0	0	0
P208	05. Jan 62	1962	1	1	1	1997	35	0	0	0	0	0
P209	31. Jul 97	1997	0	1	6	2009	12	0	0	0	0	0
P210	08. Mrz 76	1976	0	1	1	2009	33	0	0	0	0	0
P211	02. Okt 85	1985	0	1	1	2009	24	0	0	0	0	0
P212	28. Jun 75	1975	0	1	1	2010	35	1	1	0	0	0
P213	26. Jun 61	1961	1	1	1	2011	50	0	0	0	0	0
P214	27. Apr 95	1995	0	0	0	2010	15	1	1	0	0	0
P215	15. Feb 94	1994	0	1	1	2009	15	0	0	0	0	0
P216	05. Sep 64	1964	1	1	1	2008	44	1	1	0	0	0
P217	01. Mrz 63	1963	1	1	2	2008	45	0	0	0	0	0
P218	16. Aug 76	1976	0	1	3	2010	34	1	3	0	0	0
P219	21. Sep 61	1961	1	1	1	1987	26	0	0	0	0	0
P220	01. Apr 71	1971	0	1	1	1998	27	0	0	0	0	0
P221	13. Dez 51	1951	1	1	1	1999	48	1	8	0	0	0
P222	22. Nov 61	1961	1	1	1	2009	48	1	1	3	0	0
P223	20. Sep 90	1990	1	1	3	2001	11	0	0	0	0	0
P224	14. Jan 92	1992	1	1	1	2006	14	0	0	0	0	0
P225	03. Jun 58	1958	1	1	1	1984	26	0	0	0	0	0
P226	31. Mrz 63	1963	1	1	1	2003	40	0	0	0	0	0
P227	21. Aug 03	2003	1	0	0	2011	8	1	3	0	0	0
P228	13. Sep 92	1992	1	1	1	2008	16	0	0	0	0	0
P229	21. Okt 68	1968	1	1	1	2009	41	1	1	0	0	0
P230	14. Mai 83	1983	1	1	5	2007	24	0	0	0	0	0
P231	28. Jan 57	1957	0	1	1	2010	53	0	0	0	0	0
P232	30. Aug 98	1998	0	1	1	2007	9	0	0	0	0	0

ID	Geb.-Datum	Geb.-Jahr	Geschlecht	Klassifizierung	Subtyp	JKB	AKB	VorkAI	AI1	AI2	AI3	Gen
P233	07. Sep 68	1968	1	1	5	2008	40	1	3	0	0	0
P234	05. Dez 85	1985	1	1	1	2006	21	0	0	0	0	0
P235	18. Mai 40	1940	0	1	1	2010	70	0	0	0	0	0
P236	29. Sep 85	1985	1	1	1	-	-	1	9	0	0	0
P237	23. Sep 07	2007	1	0	0	2011	4	0	0	0	0	0
P238	07. Nov 01	2001	1	1	1	2010	9	0	0	0	0	0
P239	19. Jul 73	1973	1	1	1	2010	37	1	3	4	0	0
P240	03. Okt 60	1960	1	1	1	1994	34	0	0	0	0	0
P241	21. Jul 81	1981	1	1	1	1988	7	1	2	0	0	0
P242	12. Jul 94	1994	1	1	1	2009	15	0	0	0	0	0
P243	03. Mrz 93	1993	1	1	1	2005	12	0	0	0	0	0
P244	16. Apr 84	1984	1	1	1	2010	26	0	0	0	0	0
P245	30. Jul 96	1996	1	0	0	2008	12	0	0	0	0	0
P246	20. Feb 89	1989	1	1	1	2005	16	0	0	0	0	0
P247	14. Jun 73	1973	1	1	1	2006	33	1	10	0	0	1
P248	17. Jun 68	1968	1	1	1	1985	17	0	0	0	0	0
P249	22. Okt 79	1979	0	1	2	2011	32	0	0	0	0	0
P250	29. Nov 66	1966	1	1	1	2010	44	0	0	0	0	1
P251	22. Feb 85	1985	1	1	1	1989	4	0	0	0	0	0
P252	16. Dez 71	1971	0	1	6	2011	40	0	0	0	0	0
P253	14. Mai 80	1980	0	1	1	1993	13	0	0	0	0	0
P254	03. Aug 55	1955	1	1	1	2009	54	0	0	0	0	0

