

**Diplomarbeit**

**Evaluierung der Wirkung und der Langzeitergebnisse der  
UVB-311nm-Therapie bei Vitiligo**

eingereicht von

**Daniela Wiesinger**

Mat.Nr.: 0010008

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR DERMATOLOGIE & VENEROLOGIE**

unter der Anleitung von

**Prof. Dr. Angelika Hofer**

Graz, April 2008

Unterschrift

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

---

Datum

---

Unterschrift

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei:

- meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützt haben,
- meiner Zwillingsschwester, die stets hinter mir gestanden ist, sowie
- meinen Freunden, insbesondere Martin Eilmannsberger und Clemens Panhölzl, die mich immer wieder angetrieben haben,
- meiner Betreuerin Univ.-Prof. Dr. Angelika Hofer, die mich mit vielen Anregungen und konstruktiver Kritik versorgt hat,
- meinen befragten Patienten, die sich die Zeit genommen haben, den Fragebogen auszufüllen und diesen wieder zurück zu schicken.

## **Zusammenfassung**

Hintergrund: Die Vitiligo ist eine erworbene idiopathische, hypomelanotische Hautveränderung, die durch den Verlust von Melanozyten in Haut und Haarbulbus charakterisiert ist.

Die Prävalenz für die Vitiligo liegt in der Gesamtbevölkerung bei 1-2 %. Alle Rassen und Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

Ziel: Evaluierung der Wirkung und der Langzeitergebnisse der UVB-311nm-Lichttherapie.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in die 73 Patienten (45 Frauen, 28 Männer) eingeschlossen wurden. Diese wurden im Zeitraum von 1999 bis 2006 mit einer UVB-311nm-Therapie behandelt. Mit Hilfe eines Fragebogens, welchen 47 Patienten retournierten, wurde der Erfolg der Therapie evaluiert.

Ergebnisse: In 53 % der Fälle kam es zu einer Repigmentierung. Bei den Befragten konnten 19,1 % sogar ein gänzlich abgeheiltes Vitiligoareal verzeichnen.

Bei mehr als 60 % der Patienten konnte es während der Therapie zu einer Verhinderung des Neuauftretens von weißen Flecken kommen. In 53,2 % der Fälle kam es nach der UVB-311nm-Therapie zu einem vorübergehenden Stillstand der Erkrankung. Bei 77 % dauerte dieser mindestens ein Jahr lang an.

Konklusion: UVB-311nm-Therapie ist zurzeit der Goldstandard in der Vitiligobehandlung. Diese Therapie führt zur Repigmentierung und zu einer Stabilisierung der Vitiligoerkrankung. Damit führt sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten.

## **Abstract**

Background: Vitiligo is a common idiopathic acquired depigmentation disorder characterized by the loss of melanocytes from the cutaneous epidermis.

The prevalence of vitiligo is about 1-2 % of the world's population, without race or sex predilection.

Aim: Evaluation of the effect and the outcome of the UVB-311nm-therapy.

Subjects and methods: It was a retrospective study including 73 patients (45 female, 28 male). The patients were treated with UVB-311nm-therapy during a period from 1999 to 2006. A questionnaire, which was returned by 47 patients, was used to evaluate the efficiency of the therapy.

Results: The treatment achieved repigmentation in 53 % of patients. Certain lesions obtained a complete repigmentation in 19,1 % of patients. In over 60 % of patients a further depigmentation could be prevented. After UVB-311nm-therapy 53,2 % of patients recorded a stability of the disease. The time of stability attained in 77 % of patients at least one year.

Conclusion: At the present UVB-311nm-therapy is the goldstandard in the treatment of vitiligo. The therapy induces repigmentation and stability of vitiligo. It also may improve the quality of life of the patients with vitiligo.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	11
1.1	Definition .....	11
1.2	Epidemiologie .....	11
1.3	Melanogenese .....	11
1.3.1	Allgemeines .....	11
1.3.2	Biochemie der Melanogenese.....	12
1.4	Klinische Manifestation .....	12
1.5	Histologie .....	14
1.6	Ätiopathogenese .....	14
1.6.1	Autoimmunhypothese .....	15
1.6.2	Neuralhypothese.....	16
1.6.3	Selbstzerstörungshypothese.....	17
1.7	Differentialdiagnosen .....	18
1.8	Begleiterkrankungen .....	19
1.9	Therapie.....	19
1.9.1	Abdecken der Läsionen .....	20
1.9.2	Repigmentierung durch Immunsuppression .....	21
1.9.3	Repigmentierung durch Lichttherapie .....	22
1.9.4	Repigmentierung durch Autologe Transplantationsmethoden .....	26
1.9.5	Irreversible Depigmentierung .....	29
1.10	Prognose.....	30
1.11	Zielstellung der Arbeit .....	31
2	Material und Methoden.....	32
2.1	Patientengut.....	32
2.2	UVB-311nm-Therapie .....	32
2.3	Aufbau des Fragebogens.....	33
2.4	Die Fragetypen .....	34
2.5	Auswertung des Fragebogens .....	35
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Allgemeine personenbezogene Fragen .....	36
3.2	Fragen zur Vitiligo .....	37
3.3	Fragen zur Therapie.....	38

3.3.1	Während der UVB-Therapie .....	38
3.3.2	Fragen bezogen auf den Zeitraum nach der UVB- Therapie .....	42
3.3.3	Allgemeine Therapiefragen .....	47
3.4	Fragen zur Lebensqualität .....	48
4	Diskussion .....	52
4.1	UVB-311nm-Therapie .....	52
4.2	Lebensqualität.....	55
5	Literaturverzeichnis .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

6-BH-4	Tetrahydrobiopterin
bzw	Beziehungsweise
ca	Circa
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
Gen	Generation
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KUVA	Khellin und UVA
MAO	Monoaminoxidase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MITF	Microphthalmie-assoziiertes Transkriptionsfaktor
MM	Malignes Melanom
Mon	Monat
mRNA	Messenger RNA
GTP	Guanosintriphosphat
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon
MZ	Melanozyt
n. Chr.	Nach Christus
OE und UE	Obere und Untere Extremität
PAUVA	Phenylalanin und UVA
PAX3	Paired-box-Gen 3
PUVA	Psoralen plus UVA
QSR	Q-switched-ruby
TNF	Tumornekrosefaktor
TRP	Tryptophan
UV	Ultraviolett
v. Chr.	Vor Christus
zB	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skizze zum Einzeichnen des Hautbefalls .....	33
Abbildung 2: Angaben zur Familienanamnese .....	37
Abbildung 3: Krankheitsdauer angegeben in Jahren bei Erhebung durch den Fragebogen .....	37
Abbildung 4: Subjektive Erfolgseinschätzung durch den Patienten im Follow-up-Intervall nach der UVB-311nm-Lichttherapie .....	39
Abbildung 5: Abheilung einzelner Läsionen .....	40
Abbildung 6: Neuerscheinungen .....	40
Abbildung 7: Nebenwirkungen.....	41
Abbildung 8: Dauer des stabilen Krankheitsintervalls ohne Neuauftreten von Vitiligostellen .....	42
Abbildung 9: Zeitraum bis zum Auftreten eines neuerlichen Größenwachstums von vorbestehenden Läsionen .....	44
Abbildung 10: Zeitraum bis zum Auftreten erster neuer Läsionen nach Therapie	45
Abbildung 11: Neubefall der Haut in Prozent im Follow-up-Zeitraum .....	46
Abbildung 12: Verlust der Repigmentierung im Follow-up-Zeitraum .....	46
Abbildung 13: Prozentsatz der Patienten, die die UVB-311nm-Therapie bei Vitiligo weiterempfehlen würden. ....	48
Abbildung 14: Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zur Zeit vor der Lichttherapie.....	48
Abbildung 15: Zeitbedarf zum Abdecken der Vitiligoläsionen im Vergleich zur Zeit vor der Lichttherapie.....	49
Abbildung 16: Der Umgang mit Vitiligo: Gelernt mit ihr zu leben? .....	50
Abbildung 17: Erwartungshaltung auf eine weitere Besserung der Krankheit .....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Vitiligo nach Ortonne.....	13
Tabelle 2: Differentialdiagnosen zur Vitiligo.....	18
Tabelle 3: Häufigkeiten der assoziierten Erkrankungen.....	19
Tabelle 4: Richtlinien für die Behandlung der Vitiligo.....	20
Tabelle 5: Beantwortungsschema.....	34
Tabelle 6: Häufigkeiten der mit Vitiligo assoziierten Erkrankungen.....	36
Tabelle 7: Lokalisation der befallenen Hautstellen.....	38
Tabelle 8: Subjektiver Erfolg der Therapie.....	38
Tabelle 9: Patientenanzahl pro Therapieanzahlen.....	39
Tabelle 10: Subjektiver Erfolg der UVB-311nm-Therapie entsprechend den durchgeführten Therapieanzahlen.....	39
Tabelle 11: Repigmentierung.....	43
Tabelle 12: Neue Vitiligoareale.....	44
Tabelle 13: kontinuierliche oder schubweise Vergrößerung der Vitiligoareale.....	45

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition**

Die Vitiligo ist eine erworbene idiopathische, hypomelanotische Hautveränderung, die durch den Verlust von Melanozyten in Haut und Haarbulbus charakterisiert ist. Typische klinische Symptome sind scharf begrenzte depigmentierte Maculae unterschiedlicher Größe, Form und Ausdehnung, die an jeder Körperstelle lokalisiert sein können. [1]

Der Begriff Vitiligo leitet sich etymologisch wahrscheinlich aus dem lateinischen Wort „vitellus“ (Scheckung des Kälbchens) ab und wurde vermutlich erstmals von dem römischen Arzt Celsus im 2. Jahrhundert nach Chr. geprägt.

Das Erkrankungsbild wurde bereits im Altertum beschrieben. Wobei der erste bekannte Fallbericht aus einem indischen Heiligenbuch namens „Atharva Veda“ aus dem Jahre 1400 v. Chr. stammt. Weitere Beschreibungen der Vitiligo können der Bibel, dem Koran und der buddhistischen Literatur entnommen werden.

## **1.2 Epidemiologie**

Bei der Vitiligo handelt es sich um eine häufig verbreitete Erkrankung. Die Prävalenz für Vitiligo liegt in der Gesamtbevölkerung bei 1-2 %. [23] Alle Rassen und Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Die Krankheit kann in jedem Alter, bevorzugt aber in der Kindheit und Adoleszenz, auftreten. Zu etwa 50 % liegt der Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr. [2]

## **1.3 Melanogenese**

### **1.3.1 Allgemeines**

Die Melanozyten sind die Träger der Melanogenese in der Haut. Es handelt sich dabei um dendritische Zellen, die zwischen den Basalzellen der Epidermis liegen.

In spezifischen Organellen, den Melanosomen, wird mit Hilfe des Enzyms Tyrosinase Melanin gebildet und über Dendriten an die umgebenden Keratinozyten abgegeben.

Melanozyten stammen von der Neuralleiste ab, sind also ektodermaler Herkunft. Zu Beginn des 3. Fetalmonats wandern die Melanozyten von der Neuralleiste in die Haut ein und erreichen als Melanozyten über das Korium die epidermale Verbundzone und die Grenze zur Haarmatrix.

Um eine ungestörte Wanderung der Melanoblasten zu gewährleisten, sind der Tyrosinkinase-Rezeptor C-KIT und 2 Transkriptionsfaktoren (PAX3, MITF) von Bedeutung.

Funktion, Proliferation und Migration der normalen Melanozyten unterliegen der regulativen Kontrolle der Keratinozyten, welche zur intrazellulären Kommunikation Wachstumsfaktoren (bFGF, EGF, Endotheline), Hormone ( $\alpha$ -MSH) sowie Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interleukine, Interferone) produzieren. [12]

### 1.3.2 Biochemie der Melanogenese

Ausgangspunkt der Melaninsynthese ist die Aminosäure Tyrosin (Hydroxyphenylalanin), die mittels des kupferhaltigen Enzyms Tyrosinase in den Melanosomen über Dopa (Dihydroxyphenylalanin) zu Dopachinon oxidiert wird.

Tyrosinase, ein membrangebundenes Glykoprotein, dessen Gen auf dem Chromosom 11q14-21 liegt, spielt auch im weiteren Verlauf der Melanogenese eine entscheidende regulatorische Rolle. Zusammen mit TRP1 (tyrosinase related protein 1), TRP2 und Protein P bildet sie einen Multiproteinkomplex, welcher die oxidativen Schritte von Dopachinon zu Eumelanin katalysiert.

## 1.4 Klinische Manifestation

Das Initialsymptom einer Vitiligo ist meistens eine scharf abgegrenzte depigmentierte kalkweiße Macula, die oft erst bemerkt wird, wenn nach Sonnenexposition die Bräunung an dieser Stelle ausbleibt. Am häufigsten treten die Läsionen an zug- und druckbelasteten Stellen wie z.B. Knie und Ellenbogen, Handrücken und Fingern auf. Die Maculae können aber auch am Stamm oder

typischerweise auch periorbital und perioral auftreten. In der Genitalregion sind fast immer depigmentierte Stellen zu finden.

Die Ränder der Läsion sind gelegentlich hyperpigmentiert und zeigen einen bogigen Verlauf. [10] Auch Halonävi und Canities stehen eng mit Vitiligo in Verbindung. Oft beobachtet man eine lokalisierte Weißfärbung von Kopfhaar, Augenbrauen oder Augenlidern. [1]

Manche Patienten haben eine oder mehrere Läsionen mit einem entzündlichen Randsaum.

Bemerkenswert ist die symmetrische Verteilung der Vitiligo.

Als auslösende Faktoren berichten viele Patienten über Stress, intensiven Sonnenbrand oder einem physischen Trauma. Das Auftreten spezifischer Läsionen im Bereich physischer Traumen wird als Köbner-Phänomen bezeichnet.

Anhand der Verteilung und Lokalisation der depigmentierten Läsionen lässt sich die Vitiligo unterschiedlich klassifizieren.

In der folgenden Tabelle ist die häufig verwendete Klassifikation nach Ortonne wiedergegeben.

Tabelle 1: Klassifikation der Vitiligo nach Ortonne [1]

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

## 1.5 Histologie

Der charakteristische histologische Befund einer Vitiligo-Läsion ist das Fehlen von Melanin und Melanozyten. Die Melanozyten der Epidermis und des Grundgerüsts der Haarfollikel können weder histochemisch noch elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass sich inaktive (Dopa-negative) Melanozyten in der äußeren Haarscheide der Haarfollikel befinden, welche das Melanozytenreservoir der menschlichen Haut darstellen. Vitiligo zerstört nur melaninproduzierende (aktive) Melanozyten. Inaktive sind nicht betroffen. [13]

In den Rändern der achromatischen Maculae kann man aberrierende Melanozyten mit zytoplasmatischer Vakuolisierung, Melanosomenkomplexen und pyknotischen Zellkernen elektronenmikroskopisch nachweisen. In der dermoepidermalen Junctionszone kann ein mononukleäres Infiltrat vorhanden sein.

Als Hinweis für die Interaktion zwischen Melanozyten und Keratinozyten zeigen sich bei Vitiligo nicht nur morphologisch veränderte Melanozyten, sondern auch degenerative Veränderungen in den Keratinozyten der Basalzellschicht. Die Keratinozyten zeigen intrazelluläre Vakuolisierung, Ödeme und geschwollene Zellorganellen sowie Kolloid-Amyloid-Ablagerungen.

Es wird vermutet, dass Keratinozyten in Vitiligo-Läsionen durch toxische Metaboliten der Melanogenese verändert werden können, die nicht nur die Melanozyten selbst, sondern auch die Keratinozyten in der Nachbarschaft zerstören.

Degenerative Veränderungen wurden auch in Schweißdrüsen und in peripheren Nervenendigungen der läsionalen Haut nachgewiesen.

## 1.6 Ätiopathogenese

Dreißig Prozent der Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf. Einigkeit über mögliche Vererbungsmodi liegt noch nicht vor. Einerseits wird ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus mit variabler Expression und Penetration diskutiert. Andererseits favorisiert man die Theorie, dass rezessive Allele von 4 nicht verbundenen diallelen Loci involviert seien.

Trotz intensiver Forschung bleibt die Vitiligo eine Pigmentstörung unbekannter Ätiopathogenese, wobei anhand dreier Theorien versucht wird die Pathogenese zu beschreiben. Durch die Variabilität der Ätiologie der Vitiligo bei verschiedenen Patienten lässt sich vermuten, dass es sich um eine Kombination dieser drei Theorien handelt. Nach der Konvergenztheorie [3] soll Stress, die Akkumulation toxischer Substanzen, Infektion, Autoimmunität, Mutation, eine gestörte Melanozytenmigration und/oder –proliferation zum Phänomen Vitiligo beitragen.

#### 1.6.1 Autoimmunhypothese [3,4,5]

Die Autoimmuntheorie unterstellt, dass bestimmte Modifikationen des Immunsystems zu einer Destruktion von Melanozyten führen. Dieser Effekt kann als Folge einer primären Autoimmunisation mit der Bildung von Autoantikörpern gegen antigene Determinaten des Pigmentsystems verstanden werden.

Als Primärereignis könnte eine Verletzung von Melanozyten mit der Freisetzung antigener Substanzen und einer nachfolgenden Autoimmunisation in Frage kommen.

Es wurden Autoantikörper gegen Oberflächenantigene der Melanozyten gefunden. Der Antikörpertiter korreliert mit der Ausdehnung der Vitiligo und mit der Krankheitsaktivität. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich im Serum von Vitiligopatienten Antikörper gegen Tyrosinase und TRP 1 und 2 befinden. Diese Enzyme spielen eine entscheidende Rolle in der Melanogenese. [10]

Immunhistochemisch kommt es zu reichlichen Ansammlungen von T-Zellen und Makrophagen in den periläsionalen Arealen entzündlicher Vitiligomaculae. Eine verstärkte Expression von IL-2 und MHC-Klasse-II-Antigenen, sowie die verstärkte Oberflächenexpression von interzellulären Adhäsionsmolekülen (ICAM-1) auf den Melanozyten, weisen auf die Aktivierung der T-Zelle hin. Die Aktivierung der T-Zellen bewirkt wiederum eine Zunahme der Zytokine insbesondere IL-10, IFN- $\gamma$ . [11] TNF- $\alpha$ , wodurch die Melanozytenproliferation und die Melanogenese gehemmt werden.

Für die Autoimmunhypothese spricht auch das Auftreten anderer assoziierter Autoimmunkrankheiten. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen werden mehrere immungenetische Faktoren beschrieben, welche auch mit der Vitiligo in Zusammenhang stehen. [24]

### 1.6.2 Neuralhypothese [8,9]

Neurochemische Mediatoren werden in Nervenendigungen freigesetzt und wirken auf Pigmentzellen zytotoxisch. Diese Theorie wird durch mehrere klinische Beobachtungen unterstützt:

- Bei lokalisierter Vitiligo findet man den segmentalen Verteilungstyp, der die Körpermittellinie nicht überschreitet und somit der Hautbefall den Verlauf peripherer Nerven widerspiegelt.
- Das Auftreten der Vitiligo nach Perioden schweren emotionalen Stresses. [1]

Weiters findet man histologisch morphologische Veränderungen der peripheren Nervenendigungen in den Randarealen der depigmentierten Haut. Hier fehlt die Acetylcholinesterase, die jedoch in repigmentierter Haut nachweisbar ist.

Auch Noradrenalin und Adrenalin werden als mögliche Ursache für die Destruktion der Melanozyten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin in der aktiven Phase der Vitiligo erhöht sind, nicht aber in der stabilen Phase.

Schallreuter et al. entdeckten, dass die Keratinozyten die Hauptfunktion für autokrine Katecholaminsynthese und -abbau und für die Expression der  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren besitzen. Auch die Melanozyten exprimieren die gesamte mRNA und die Enzyme der Noradrenalinsynthese. Diese sind aber nicht in der Lage Adrenalin zu produzieren. Vitiligopatienten weisen einen drei- bis fünffachen Anstieg der GTP-Cyclohydrolase auf, welche zu einer enormen de novo-Synthese von Tetrahydrobiopterin (6-BH<sub>4</sub>) führt. Eine andauernde Produktion von 6-BH<sub>4</sub> führt zu:

- Einer Akkumulation des nicht enzymatischen Nebenproduktes 7-Tetrahydrobiopterin in der Epidermis.
- Und zu einer steigenden Synthese von Katecholaminen in den Keratinozyten. Dies führt zu einem Übermaß an Noradrenalin im Plasma und im Urin der Vitiligopatienten.

Ein Anstieg an 6-BH<sub>4</sub>-Synthese, welcher mit einer Überproduktion von Noradrenalin assoziiert ist, stimuliert direkt eine Erhöhung von MAO-A und COMT. Eine weitere Konsequenz des MAO-Anstieges und der fehlerhaften 6-BH<sub>4</sub>-Synthese ist eine Akkumulation von Hydrogenperoxid. [21]

### 1.6.3 Selbstzerstörungshypothese [6]

Normalerweise besitzen Melanozyten intrazelluläre Schutzmechanismen zur Elimination toxischer Melaninvorstufen und freier Radikale. Bei der Vitiligo könnte es sich um eine Störung dieses Mechanismus handeln. Dadurch kommt es zur Freisetzung von freien Radikalen und zu toxischen Vorstufen, welche zu einer Destruktion der Melanozyten führen.

Einerseits wird diese Hypothese durch die klinische Beobachtung gestützt, dass Hydrochinonderivate wie zum Beispiel Monobenzylether die Fähigkeit besitzen chemisch Leukoderme zu verursachen. Hydrochinonderivate werden bzw. wurden als Antioxidantien in der Gummiherstellung verwendet. Diese Chemikalien unterbrechen die normale Produktion von Melanin und führen zu einer exzessiven Produktion von toxischen Melaninvorstufen und zur Zellyse. [10]

Andererseits wird als weiterer Pathomechanismus die zentrale Rolle der defekten Pterinhomöostase bei der Melanozytenzerstörung diskutiert. Tetrahydrobiopterin ist ein essentieller Kofaktor für die Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin via Phenylalaninhydroxylase.

Als Folge der defekten Tetrahydrobiopteritenrückgewinnung kommt es in der befallenen Haut zu einem Anstieg der Hydrogenperoxide, sowie zu einem Anstieg der MAO-Aktivität, währenddessen die Entgiftungsenzyme, Katalase, eine sehr geringe Aktivität besitzen. [10]

Die Zwischenprodukte des Pterinstoffwechsels, die bereits melanotoxisch sind, in Verbindung mit der Kumulation des Wasserstoffperoxides führen zur Hemmung der Melanozytenaktivität.

## 1.7 Differentialdiagnosen

Zahlreiche Dermatosen können zu einer Verminderung oder zu einem Verlust der Melaninpigmentierung der Epidermis führen. Der wichtigste Schritt zur Therapie der Vitiligo ist daher die Sicherung der Diagnose. Dies ist vor allem deswegen wichtig, da manche der Erkrankungen, die fälschlich als Vitiligo angesehen werden, einfach zu behandeln sind, behandelt werden müssen oder aber auf übliche Vitiligobehandlungen nicht ansprechen.

Tabelle 2: Differentialdiagnosen zur Vitiligo

<b>Hypomelanose</b>	
durch anlagebedingte Reduktion der Melanozytenzahl	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Piebaldismus</li> <li>2. Klein- Waardenburg Syndrom</li> </ol>
durch erworbene Reduktion der Melanozytenzahl	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exogene oder endogene Noxen: Trauma, Vit.B12- Mangel, Viren</li> <li>2. Autoimmunreaktion gegen MZ: Halo Nävus, MM assoziiertes Leukoderm, Vitiligo</li> </ol>
durch anlagebedingte Reduktion von Pigment	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nävus depigmentosus</li> <li>2. Albinismus</li> <li>3. Phenylketonurie</li> <li>4. Tuberöse Hirnsklerose</li> </ol>
durch eine erworbene Reduktion von Pigment	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hormonell: Hypopituitarismus, Hypothyroidismus</li> <li>2. Mangelerkrankungen: Kwashiorkor, Malabsorption</li> <li>3. Iatrogen</li> <li>4. Postläsionelle Hypopigmentierung: Pityriasis alba, Pityriasis vesicolor, Lepra, Syphilis II</li> </ol>

## 1.8 Begleiterkrankungen

Bestimmte Autoimmunerkrankungen sind mit der Vitiligo assoziiert. Hierzu gehören Schilddrüsenerkrankungen, perniziöse Anämie, Alopezia areata, juveniler Diabetes mellitus, Morbus Addison und der autoimmune Hyperparathyroidismus.

Eine Autoimmunthyroiditis hat eine Prävalenz von bis zu 30 % bei einem Vitiligopatienten aufzutreten. Dies ist um 1 % höher, als die Autoimmunthyroiditis in der Gesamtbevölkerung auftritt.

Autoimmungastritis, perniziöse Anämie, Alopezia areata und der juvenile Diabetes mellitus werden bei Vitiligopatienten auch häufiger diagnostiziert, als bei der Normalbevölkerung. Sie kommen mit folgenden Häufigkeiten vor: [22]

Tabelle 3: Häufigkeiten der assoziierten Erkrankungen

Autoimmungastritis	15 %
Perniziöse Anämie	5,3 %
Alopezia areata	16 %
Juveniler Diabetes mellitus	7,2 %

Weiters kann die Vitiligo durch Augen- und Ohranomalien begleitet werden. Das Spektrum reicht von Uveitis, über Hypo- und Depigmentation des Retinaepithels bis hin zur Retinitis pigmentosa.

## 1.9 Therapie

Für die Vitiligo ist noch keine kausale Behandlung bekannt. Mit verschiedenen Therapiemöglichkeiten wird versucht das kosmetische Erscheinungsbild der Patienten zu verbessern. Dies gelingt durch folgende drei Strategien: das Abdecken der Läsion, die Repigmentierung der Vitiligohaut und die irreversible Depigmentierung der unbefallenen, relativ hyperpigmentierten Haut.

Tabelle 4: Richtlinien für die Behandlung der Vitiligo [10]

Alter	Klinischer Typ	Erste Wahl	Alternative
Kinder < 12 Jahre	Alle	Kortikosteroide der 4.Gen. (und UVA); Therapiedauer 6-9 Mon. (Alter <6 Jahre keine UVA) Oder UVB 311nm	Lokale UVB ( 311nm); Therapiedauer 6-12 Mon. Calcineurininhibitoren
Erwachsene	Fokale Vitiligo (<2 % Depigmentation)	Kortikosteroide der 4. Gen. (+UVA); Therapiedauer 6-9 Mon.	Lokale UVB (311nm), Therapiedauer 6-12 Mon. Topische Psoralen- UVA; Dauer 6-12 Mon. Calcineurininhibitoren
	Generalisiert (>2 %)	UVB (311nm), Therapiedauer 6-24 Mon.	Orale Psoralen- UVA, Dauer 6-24 Mon.
	Segmental oder stabil	Autologe Transplantation	Kortikosteroide der 4.Gen. (und UVA); Therapiedauer 6-9 Mon. UVB (311nm) Dauer 6-24 Mon.
	Vitiligo an Augenlidern, Lippen, Brustwarzen und Penis	Autologe Transplantation	Mikropigmentation
	Therapieresistente und/ oder Generalisierte Vitiligo	Depigmentation mit Bleichcreme	Tiefes Peeling Laser

### 1.9.1 Abdecken der Läsionen

#### 1.9.1.1 Sonnenschutz und Camouflage

Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschuttfaktor wird den Vitiligopatienten einerseits zum Schutz vor Sonnenbränden und Langzeitschäden empfohlen, andererseits auch um den Kontrast zwischen vitiliginöser und normal pigmentierter Haut zu mindern. Aufgrund des Fehlens des Melanins ist die Vitiligohaut viel empfindlicher gegenüber UV-Bestrahlung als unbefallene Haut und kann so schon nach relativ kurzer Sonnenexposition schmerzhaft Sonnenbrände entwickeln.

Camouflage verwendet man um depigmentierte Haut abzudecken. Dies wird besonders in Bereichen wie dem Gesicht oder dem Hals angewendet.

Der Gebrauch von pigmenthaltigem Make-up kann bei geringer konstitutiver Melaninpigmentierung ausreichend sein.

Selbstbräunungscremes enthalten als aktive Substanz Dihydroxyaceton, das das Stratum corneum durch eine chemische Reaktion mit den Proteinen der Hornschicht braun färbt. Die Selbstbräunungscremen verlangen eine regelmäßige Anwendung und sollten immer von konsequentem Sonnenschutz begleitet sein.

Eine orangefarbene bis bräunliche Färbung der Haut kann durch die Einnahme von  $\beta$ -Karotin und/oder Canthaxanthin erreicht werden. [2]

## 1.9.2 Repigmentierung durch Immunsuppression

### 1.9.2.1 Kortikosteroide

Die Verwendung von Kortikosteroiden beruht auf dem pathogenen Konzept der Vitiligo als Autoimmunerkrankung. Steroide können lokal oder systemisch verwendet werden.

Zur topischen Applikation werden die Kortikosteroide der 4. Generation empfohlen, da bei diesen das Atrophierisiko vermindert ist. Das Steroid sollte nur auf begrenzte Hautareale aufgetragen und die Patienten regelmäßig kontrolliert werden, um Nebenwirkungen wie Atrophie, Striae und Teleangiectasien zu vermeiden.

Bei Patienten mit lokalisierter Vitiligo zeigt eine lokale Kortikoidtherapie eine Erfolgsquote von 56 %.

### 1.9.2.2 Calcineurininhibitoren

Calcineurin dephosphoryliert TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  wird von Lymphozyten, Keratinozyten und Makrophagen produziert und spielt eine Schlüsselrolle bei Entzündungen und Apoptosen in der Haut.

Weiters konnte gezeigt werden, dass TNF- $\alpha$  die Melanozytenproliferation und die Melanogenese hemmt. Es induziert außerdem die Oberflächenexpression von interzellulären Adhäsionsmolekülen (ICAM-1) auf Melanozyten bei Vitiligopatienten und ist vermutlich ein Auslöser dafür, dass es zur

Lymphozyteninteraktion mit Melanozyten kommt und dadurch die Zerstörung der Melanozyten eingeleitet wird. [11]

Calcineurininhibitoren wie zum Beispiel Tacrolimus hemmen hingegen TNF- $\alpha$  und führen zu einer reduzierten Expression von ICAM-1 auf Melanozyten.

Tacrolimus greift aber auch direkt in den Stoffwechsel der T-Zellen ein und hemmt deren Aktivität. Es lagert die Serin-Threonin-Phosphatase an das Calcineurin ab, wodurch diese nicht mehr aktiviert werden kann. Dies führt wiederum zu einer verminderten Expression von Zytokinen und damit zur Unterdrückung der Immunreaktion.

### 1.9.3 Repigmentierung durch Lichttherapie

#### 1.9.3.1 Geschichte

Die Repigmentierung der Vitiligo mittels Photochemotherapie ist eine der ältesten schriftlich überlieferten Therapien. Damals wurde nach örtlich aufgetragenen Pflanzensäften und nachfolgender Sonnenbestrahlung eine Repigmentierung der Vitiligohaut beobachtet.

#### 1.9.3.2 Allgemein

Eine Phototherapie stellt einen großen zeitlichen Aufwand an den Patienten. Therapien müssen 2-3 Mal pro Woche über mehrere Monate durchgeführt werden. Im Allgemeinen gilt, dass der kosmetische Erfolg bei jenen Patienten, die eine Repigmentierung zeigen, besser ist je höher die Zahl der Behandlungen ist. Es gibt aber keine Garantie für einen kosmetisch zufrieden stellenden Therapieerfolg.

Dazu kommt der Nachteil, dass es – abhängig vom Hauttyp des Patienten - in der anfänglichen Therapiephase zu einer Verstärkung des Kontrastes zwischen Vitiligo und unbefallener Haut kommt. [2]

Wie erfolgreich die jeweiligen Therapien sind wurde von Njoo MD und Westerhof untersucht. Dabei wurde eine Therapie als erfolgreich angesehen, wenn mehr als 75 % der befallenen Haut repigmentiert wurde.

Neue Studien zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen der Schmalband-UVB-Therapie und der PUVA-Therapie. So kommt es laut Bhatnagar in einer offenen prospektiven Studie bei der Gruppe, welche mit UVB-311nm behandelt wurde, zu einer Repigmentierung in 52 % der Fälle und bei der PUVA-Gruppe nur zu 44 %. [25]

Die Lokalisation der Vitiligo-Läsion ist für den Therapieerfolg von Bedeutung. Während Rumpf und proximale Extremitäten nur ein mäßiges und distale Extremitäten sowie periorbitale Regionen nur ein geringes Ansprechen der Therapie zeigen, reagiert der Gesicht-/Halsbereich am besten auf die UV-Therapie.

Der Bereich rund um die Ohren, die Lippen und die Mundwinkel sind am widerstandsfähigsten gegen Repigmentierung im Gesicht, da in diesen Arealen weniger Haare als im Rest vorhanden sind, und sich die Melanozytenreservoirs im Bereich der Haarfollikel befinden. [14,15]

#### 1.9.3.3 UVB-311nm-Therapie

Bei dieser Therapieform handelt es sich um eine Schmalband-UVB-Therapie mit einem Maximum von 311nm Wellenlänge. Da UVB-311nm-Lichtquellen keine Wellenlängen nahe des DNA-Absorptionsmaximums (280-305 nm) abstrahlen, hat diese Therapie möglicherweise ein geringeres Risiko für Langzeitschäden, als die Breitspektrum-UVB-Therapie.

Durch das UVB-Licht werden die Melanozyten in den Melanozytenreservoirs der Haarfollikel zur Migration und Proliferation angeregt. Dabei werden besonders die dopa-negativen, amelanotischen Melanozyten in den äußeren Haarscheiden stimuliert. Die Melanozyten wandern entlang des Haarschaftes zur Epidermis, sodass die erste Repigmentierung unter Lichttherapie rund um die Haarfollikel beobachtet werden kann.

Zusätzlich hat UVB-Licht eine hemmende Wirkung auf die T-Lymphozyten und unterdrückt eine weitere Autoimmunreaktion gegen die Melanozyten. [16]

Ein weiterer Wirkmechanismus der UVB-Therapie ist, dass die Expression von Endothelin-1, IL-1 und Tyrosinase in den menschlichen Keratinozyten ansteigt. Diese spielen eine entscheidende Rolle in der Melanogenese und in der Melanozytenmigration. [20]

Neben der üblichen Ganzkörperbestrahlung bei generalisierter Vitiligo ist auch eine lokalisierte Therapie mit UVB-311nm-Licht möglich. Hierfür wird das Licht über entsprechende Lichtleiter direkt auf das Vitiligoareal geleitet.

Im Vergleich zur PUVA-Therapie zeigt die UVB-311nm-Therapie effektivere und schnellere Repigmentierung von Vitiligoarealen. Nachdem keine orale Zufuhr eines Photosensibilisators stattfindet, sind keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten.

#### 1.9.3.4 Excimer-Laser (308nm)

Der Excimer (excited dimer)-Laser emittiert Strahlung der Wellenlänge 308nm und liegt damit sehr nahe an den 311nm der etablierten Schmalband-UVB-Therapie.

In der biologischen Wirksamkeit scheint sich die 308nm-Laser-Strahlung nicht wesentlich von der 311nm-Leuchtstoffröhren-Strahlung zu unterscheiden.

Mit dem Laser kann jedoch innerhalb kürzerer Zeit (bereits nach 6-12 Behandlungen) und mit geringerer kumulativer Gesamtdosis eine gute Remission erzielt werden. Weiters erlaubt er eine umschriebene UV-Bestrahlung erkrankter Hautareale unter exakter Schonung der gesunden Haut.

Nachteile der Therapie sind, dass die Bestrahlung größerer Flächen bei den derzeit erhältlichen Spot-Durchmessern sehr zeitaufwendig ist und die Lasergeräte noch sehr teuer sind. [17]

#### 1.9.3.5 PUVA (Psoralen plus UVA)

Bereits 1300 v. Chr. wurde Psoralen in Kombination mit Sonnenbestrahlung als repigmentierendes Agens beschrieben. Inzwischen geht man davon aus, dass PUVA eine Hypertrophie und Proliferation eines Reservoirs verbleibender Melanozyten in den Vitiligo-Regionen bewirkt. Dieses Reservoir befindet sich in

den Haarfollikeln der Vitiligoareale, wo die Melanozyten verschont bleiben und somit Ursprung einer Repopulation der Haut mit Pigment bildenden Zellen werden. Weiters ist es wahrscheinlich, dass die PUVA-Bestrahlung das Immunsystem in der Haut verändert.

Bei der PUVA-Therapie werden Psoralene entweder per os (orale PUVA, 8-Methoxypsoralen) oder als Badelösung (Bade-PUVA, Trimethylpsoralen) gegeben. Bei der oralen PUVA erfolgt die Belichtung mit UVA 1-2 h nach Einnahme. Bei der Bade-PUVA wird unmittelbar nach dem 15-minütigen Bad belichtet.

Die Behandlung wird 2-3 Mal pro Woche durchgeführt. Ein erstes Ansprechen kann nach ca. 30-40 Behandlungen erwartet werden. Daher wird dem Patienten empfohlen, die Therapie wenigstens 6 Monate bzw. bis zu einem Jahr durchzuführen.

Kinder scheinen besser auf die Therapie anzusprechen als Erwachsene, doch ist die Therapie erst ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

Kontraindikationen der oralen PUVA sind gestörte Leberfunktionen, Hautkrebs, Katarakte, Schwangerschaft, Stillzeit und Photodermatosen.

Als mögliche Nebenwirkungen der oralen PUVA sind generalisierte Photosensibilität, phototoxische Reaktionen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen und ein erhöhtes Hautkrebsrisiko bekannt.

Bei der Bade-PUVA sind hingegen keine akuten systemischen Nebenwirkungen zu erwarten. Das Risiko einer phototoxischen Reaktion ist höher, aber die zur Therapie notwendigen UVA-Dosen sind geringer.

#### 1.9.3.6 Khellin und UVA (KUVA)

Khellin ist ein Furanochrom, extrahiert aus den Samen der Ammi visnaga (arabisch: khella), und fand als Vasodilatator bereits Anwendung in der Behandlung von Angina pectoris und Asthma. Heutzutage wird Khellin zur systemischen und topischen Therapie von Vitiligo verwendet.

Im Vergleich zur PUVA Therapie zeigt KUVA gleichartige klinische Fortschritte. [18]

Die KUVA benötigt aber eine längere Behandlungsdauer und höhere UVA-Dosen.

KUVA kann bei Psoralenüberempfindlichkeit als Alternative zur systemischen PUVA angesehen werden.

Ein weiterer Vorteil der Therapie ist das geringe phototoxische und genotoxische Potential. [18]

#### 1.9.3.7 Phenylalanin und UVA (PAUVA)

Über die Anwendung von L-Phenylalanin und UVA gibt es viele widersprüchliche Berichte. Die einen beschreiben eine minimale Ansprechrate, während die anderen ermutigende Resultate publizieren.

Vermutlich besitzt die PAUVA die Fähigkeit die Krankheitsaktivität der Vitiligo zu stoppen.

Phenylketonurie, Hautkrebs, beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktionen, Schwangerschaft und Stillzeit zählen zu den Kontraindikationen der PAUVA.

#### 1.9.3.8 Pseudokatalase und UVB

Hierbei handelt es sich um einen Mangankomplex mit dem Ziel, Wasserstoffperoxid zu eliminieren. Zwei Mal täglich wird eine Pseudokatalasecreme appliziert und mit einer suberythematösen Dosis von UVB-Licht zwei Mal pro Woche bestrahlt.

#### 1.9.4 Repigmentierung durch Autologe Transplantationsmethoden [10]

Chirurgische Interventionen sollten nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen seit einem Jahr ein stabiler Zustand der Vitiligo vorhanden ist. Weiters ist diese Therapie nur zu empfehlen, wenn die konservativen Therapiemöglichkeiten vollkommen ausgeschöpft sind.

Die allgemeingültigen Auswahlkriterien für autologe Transplantationen sind:

- Nonresponder zu konservativen Therapiemöglichkeiten
- Stabile Vitiligo (mindestens für ein Jahr)
- Ausbleiben von Köbner-Phänomenen

- Keine Tendenz zur Narben- oder Keloidbildung
- Alter > 12 Jahre

Bei autologen Transplantationen werden die Spalthauttransplantation und die Suction Blister Transplantation als effektivste und sicherste Methoden empfohlen. Sie zeigen eine Erfolgsquote von 87 %. [10]

#### 1.9.4.1 Minigrafting

Zwei Millimeter große Stanzbiopsien werden von normal pigmentierter Haut entnommen (zum Beispiel an der Hüfte oder den Oberschenkeln) und an der depigmentierten Stelle eingesetzt. Anschließend werden diese Areale mit UVA zweimal pro Woche bestrahlt, um das Auswachsen der Pigmentzellen aus dem Transplantat zu fördern.

#### 1.9.4.2 Spalthauttransplantation

Die Empfängerhaut wird mit einer Diamantfräse (Dermabrasio) oder Laser so weit abgetragen bis eine Kapillarblutung eintritt. Ein sehr dünnes Transplantat (0,1 bis 0,15 mm Dicke) wird aus der normal pigmentierten Haut entnommen. Die maximale Größe des Transplantats sind ca. 150 cm<sup>2</sup>. Das entnommene Stück wird in das Empfängerareal eingesetzt.

Zwei Wochen nach der Transplantation darf die Stelle mit UVA bestrahlt werden.

#### 1.9.4.3 Suction Blister Transplantation

Bei dieser Methode wird mit einer Vakuumpumpe ein Unterdruck von 200 mmHg an der Epidermis erzeugt und so die oberflächliche Epidermis der normal pigmentierten Haut blasig abgehoben. Die Blasendecke wird dann auf das Empfängerareal, welches mittels Dermabrasio oder Laser vorbehandelt wurde, übertragen.

#### 1.9.4.4 Transplantation gezüchteter autologer Melanozyten

Bei dieser Methode werden autologe Melanozyten in vitro kultiviert und an die pigmentarme Stelle transplantiert. Dies stellt eine adäquate Methode zur Behandlung größerer Vitiligoareale dar.

Die Methode ist aber sehr teuer und zeitaufwendig. Weiters sind Therapieversager sehr häufig, da die Kultivierung der Melanozyten sich äußerst schwierig gestaltet.

#### 1.9.4.5 Transplantation nicht-kultivierter Melanozytensuspensionen

Diese Methode bietet den Vorteil, dass größere Empfängerareale mit kleineren Spenderbereichen innerhalb kurzer Zeit behandelt werden können.

Die Behandlung beinhaltet zwei Schritte, die intraoperativ durchgeführt werden:

1. Präparation der Zellsuspension
2. Transplantation dieser in die Empfängerregion

Es wird eine Biopsie von pigmentierter Haut entnommen. Diese Probe wird dann ins Labor gebracht, trypsinisiert und inkubiert, um die Hautschichten voneinander zu trennen. Anschließend wird eine Suspension angefertigt, welche Keratinozyten und Melanozyten enthält.

Eine neue Einrichtung namens ReCell<sup>®</sup> soll die Präparation der Zellsuspension vereinfachen. ReCell<sup>®</sup> ist ein batteriebetriebenes Einweggerät zur autologen Zellvermehrung. Es besteht aus einer Prozesseinheit mit eingebautem Wärmemechanismus, welcher die Enzymlösung zur optimalen Arbeitstemperatur aufwärmt (37 °C) und einem herausnehmbaren Einsatz, welcher als sterile Petrischale dient. Diese wird zur Trennung und Zerstückelung der Hautbiopsie verwendet.

Der Hauptunterschied zwischen der ReCell<sup>®</sup>-Technik und konventionellen Zelltransplantationsmethoden ist der Gebrauch von Natriumlaktat als Zellbeförderungssystem und als Lösung für die Zellsuspension. [19]

Außerdem wird die Methode direkt während der Operation im OP durchgeführt und kein zusätzliches Labor benötigt.

ReCell® stellt möglicherweise eine effektive Methode zur Behandlung von Vitiligo dar. Es müssen aber erst weitere Studien mit größerem Patientengut durchgeführt werden, um die Effektivität der Therapie zu bestätigen.

### 1.9.5 Irreversible Depigmentierung

#### 1.9.5.1 Phenolpeeling

Phenol ist eine starke chemische Lösung. Es entfernt die Epidermis und einen Großteil des Coriums. Bei einem Phenolpeeling verliert die Haut oft die Fähigkeit zur Pigmentbildung. Dadurch wird die Haut heller. Ein Phenolpeeling wird nur im Gesicht angewendet, da am Hals und anderen Bereichen Narben entstehen können. Ein Phenolpeeling dauert ein bis zwei Stunden, ist schmerzhaft und wird deshalb mit Lokalanästhesie durchgeführt. Es reicht eine Behandlung. Die Rekonvaleszenzzeit beträgt nach einem tiefen Peeling mehrere Wochen. Erst wird das Gesicht ganz weiß, dann schwillt es an und es entsteht Schorf. Später schält sich die Haut. Auch die Augen können kurzfristig anschwellen.

#### 1.9.5.2 Hydrochinon

Hydrochinon ist Bestandteil von Bleichcremen, welche bei der universiellen Form der Vitiligo eingesetzt werden. Mit Hilfe der Bleichcreme soll es zu einer kompletten Depigmentierung der Vitiligopatienten und somit zu einem einheitlichen Teint kommen.

Die Bleichcreme hat eine toxische Wirkung auf die Melanozyten, wobei die oberflächlicheren eher zerstört werden, als die tiefer liegenden Melanozyten der Haarfollikel. Dies kann zu einer erneuten Repigmentierung führen.

Die Anwendung von Hydrochinon wird in der Literatur sehr konträr behandelt. Laut Njoo handelt es sich bei der Anwendung einer hydrochinonhaltigen Bleichcreme um eine sichere und effektive Methode um verbleibendes Pigment zu entfernen. [28] Laut Europäischem Verbraucher Zentrum darf Hydrochinon aufhellenden Cremes nicht zugesetzt werden. Grund dafür ist, dass der Wirkstoff besonders bei

häufiger Anwendung zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Rötung, Brennen und Jucken der Haut führt und zudem der Verdacht besteht, dass er Tumore auslöst.

#### 1.9.5.3 QSR-Laser

Eine weitere Möglichkeit der irreversiblen Depigmentierung stellt der Q-switched-ruby(QSR)-Laser dar. Der Laserstrahl ist in der Lage Melanin und melaninhältige Strukturen der Haut zu zerstören.

Die Behandlung ist sehr schmerzhaft, daher wird eine Stunde vor der Behandlung eine Applikation eines Lokalanästhetikums (z.B. ELMA-Creme) empfohlen. Diese Lasertherapie führt innerhalb sehr kurzer Zeit (innerhalb von Tagen) zu einer Depigmentierung und kann bei allen Hauttypen angewandt werden. [28]

Als großer Nachteil ist die oft nicht gleichmäßige Depigmentierung zu nennen.

### 1.10 Prognose

Der natürliche Verlauf der Vitiligo ist üblicherweise unvorhersehbar. Er reicht von kompletter Depigmentierung innerhalb von 6-12 Monaten bis hin zur spontanen Repigmentierung.

Es können sowohl der schubhafte Verlauf, als auch die Vitiligo mit chronisch-progredientem Verlauf permanent zum Stillstand kommen. Die fokale und die segmentale Vitiligo sind meist sehr bald nach Auftreten stabil. [2]

## 1.11 Zielstellung der Arbeit

Mit dieser Arbeit möchte ich versuchen folgende Fragen zu beantworten:

- Wird die Vitiligo häufig durch Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Alopezia areata oder andere begleitet?
- Wie erfolgreich ist die UVB-311nm-Therapie? In wie weit verhindert sie die weitere Ausdehnung der Vitiligoareale?
- Bewirkt die Therapie eine Repigmentierung der betroffenen Vitiligoareale und wie lange kann das Wiederauftreten depigmentierter Areale unterdrückt werden?
- Kommt es durch die Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität?
- Und haben die Patienten gelernt mit der Erkrankung umzugehen und mit ihr zu leben?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientengut**

Aus den elektronischen Daten der Ambulanz für Photodermatologie und Phototherapie der Universitätsklinik Graz für Dermatologie und Venerologie wurden mit speziellen Suchfunktionen die Patienten mit Vitiligo herausgefiltert, die in der Zeit von 1999 bis 2006 mit einer UVB-311nm-Therapie behandelt wurden. Die Anzahl der Patienten beläuft sich auf 73, wobei 45 Frauen und 28 Männer im Alter von 6 bis 82 Jahren in die Arbeit eingeschlossen wurden.

Diese Studie wurde der Ethikkommission vorgestellt, welche ein positives Votum dafür ausstellte.

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

#### Einschlusskriterien:

Patienten mit Vitiligo, die im Zeitraum von 1999 bis 2006 in der PUVA-Ambulanz mit UVB-311nm-Therapie behandelt wurden.

#### Ausschlusskriterien:

Patienten mit Vitiligo, die nicht mit UVB-311nm-Therapie behandelt wurden bzw. nach der erfolgten UVB-Therapie eine andere systemische Therapie erhalten haben, welche den Verlauf der Erkrankung beeinflussen könnte.

### **2.2 UVB-311nm-Therapie**

Die Patienten wurden in einer Waldmann 7001 Stehkabine oder in einer Waldmann UVB-311nm-Liege behandelt. Die Bestrahlung fand 2 bis 3 Mal pro Woche statt. Initial wurde mit einer Dosis von  $0,2 \text{ J/cm}^2$  begonnen und wöchentlich um  $0,1 \text{ J/cm}^2$  bis zum Auftreten eines Erythems in den Vitiligoarealen oder bis zur maximalen Einzeldosis von  $1 \text{ J/cm}^2$  gesteigert.

An die 73 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein Fragebogen gesandt. Dieser Fragebogen wurde folgendermaßen aufgebaut:

### 2.3 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen gliedert sich in vier Teilbereiche, die in Summe 22 Fragen umfassen:

1. Persönliche Fragen (2 Fragen)
2. Fragen zur Vitiligo (2 Fragen)
3. Fragen zur Therapie (14 Fragen)
4. Fragen zur Lebensqualität (4 Fragen)

Der persönliche Teil umfasst Fragen zu zusätzlichen Erkrankungen, sowie zur Familienanamnese.

Seit wann und wo die Vitiligo lokalisiert ist, ist Inhalt der Fragen zur Vitiligo, wobei die Patienten gebeten wurden die befallenen Hautareale in eine Skizze einzutragen.

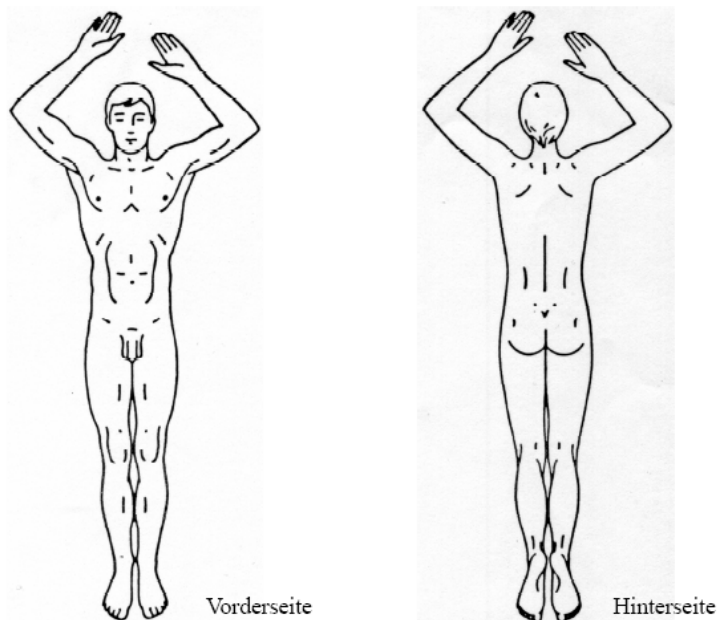


Abbildung 1: Skizze zum Einzeichnen des Hautbefalls

Der dritte Fragenkomplex ist in drei Abschnitte unterteilt:

- a) Die Vitiligo während der Therapie
- b) Die Vitiligo nach der Therapie
- c) Allgemeine Therapiefragen

Der letzte Abschnitt beinhaltet Fragen zur Lebensqualität.

## 2.4 Die Fragetypen

Die Fragetypen, die in diesem Fragebogen enthalten sind, sind entweder JA/NEIN-Fragen oder Fragen mit Mehrfachantworten, wobei immer nur eine Antwort zu geben war.

Tabelle 5: Beantwortungsschema

<input type="checkbox"/> Gar nicht	<input type="checkbox"/> Gering	<input type="checkbox"/> Mittelmäßig	<input type="checkbox"/> Großteils	<input type="checkbox"/> Vollständig
<input type="checkbox"/> Sicher	<input type="checkbox"/> Wahrscheinlich	<input type="checkbox"/> Eher nicht	<input type="checkbox"/> Nicht	
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Eher Ja	<input type="checkbox"/> Eher Nein	<input type="checkbox"/> Nein	

Die Frage, wie viel Prozent der Haut seit Ende der UVB-Therapie neu befallen sind, konnte folgendermaßen beantwortet werden:

<input type="checkbox"/> 1-5 %	<input type="checkbox"/> 6-10 %	<input type="checkbox"/> 11-15 %	<input type="checkbox"/> 15-20 %	<input type="checkbox"/> Mehr als 20 %
--------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--

Es wurde angegeben, dass die Handfläche eines Patienten etwa 1 % entspricht.

Die Frage betreffend der negativen Beeinflussung der Lebensqualität durch die Erkrankung konnte nach folgendem Schema beantwortet werden:

- Weniger als vor der Lichttherapie
- Vergleichbar mit der Zeit vor der Lichttherapie
- Stärker beeinflusst als vor der Lichttherapie

In ähnlicher Weise wurde auch erhoben, wie viel Zeit der Patient täglich zum Abdecken der Vitiligoareale verwendet.

- täglich etwa.....Minuten
- Ich verwende mehr Zeit zum Abdecken als vor der Lichttherapie
- Ich verwende weniger Zeit zum Abdecken als vor der Lichttherapie
- Ich verwende gleich viel Zeit zum Abdecken wie vor der Lichttherapie
- Ich decke die Vitiligoareale nicht ab

## **2.5 Auswertung des Fragebogens**

Der Fragebogen wurde mit Hilfe von SPSS (Statistical Product and Service Solutions) und Microsoft Office Excel ausgewertet.

### 3 Ergebnisse

Von den 73 ausgesandten Fragebögen wurden 47 retourniert. 30 Frauen und 17 Männer im Alter von 12 bis 82 Jahren wurden in die Auswertung des Fragebogens eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der inkludierten Patienten beläuft sich auf 39 Jahre.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Untersuchung entsprechend der Gliederung des ausgesandten Fragebogens dargestellt.

#### 3.1 Allgemeine personenbezogene Fragen

Frage 1:

***Ist bei Ihnen seit Ihrer letzten Kontrolle in unserer Ambulanz eine der folgenden Erkrankungen aufgetreten?***

Erkrankung der Schilddrüse mit Hormonunterfunktion, Kreisrunder Haarausfall, Diabetes mellitus, Vitamin B12-Mangel, Halo Nävi.

Wie bereits in Teil 1 (Einleitung) erläutert, sind bestimmte Autoimmunerkrankungen mit der Vitiligo assoziiert. Hierzu gehören Schilddrüsenerkrankungen, Alopezia areata, Diabetes mellitus und andere. Bei den befragten Patienten wurden am häufigsten Halo Nävi (13 %) und Schilddrüsenerkrankungen (6 %) diagnostiziert.

Zweiundsiebzig Prozent der an Vitiligo erkrankten Patienten gaben an, an keinen weiteren Erkrankungen zu leiden.

Tabelle 6: Häufigkeiten der mit Vitiligo assoziierten Erkrankungen

Erkrankung	Häufigkeiten in Personen	Prozent
keine	34	72,3 %
SD-Erkrankung	3	6,4 %
Alopezia areata	1	2,1 %
Perniziöse Anämie	1	2,1 %
Halo Nävus	6	12,8 %
Diabetes mellitus	2	4,3 %
Total	47	100 %

Frage 2:

**Sind oder waren andere Personen in Ihrer Familie ebenfalls an Vitiligo erkrankt?**

In 80 % der Fälle sind keine weiteren Personen in der Familie betroffen. Eine positive Familienanamnese zeigen 8,5 %.

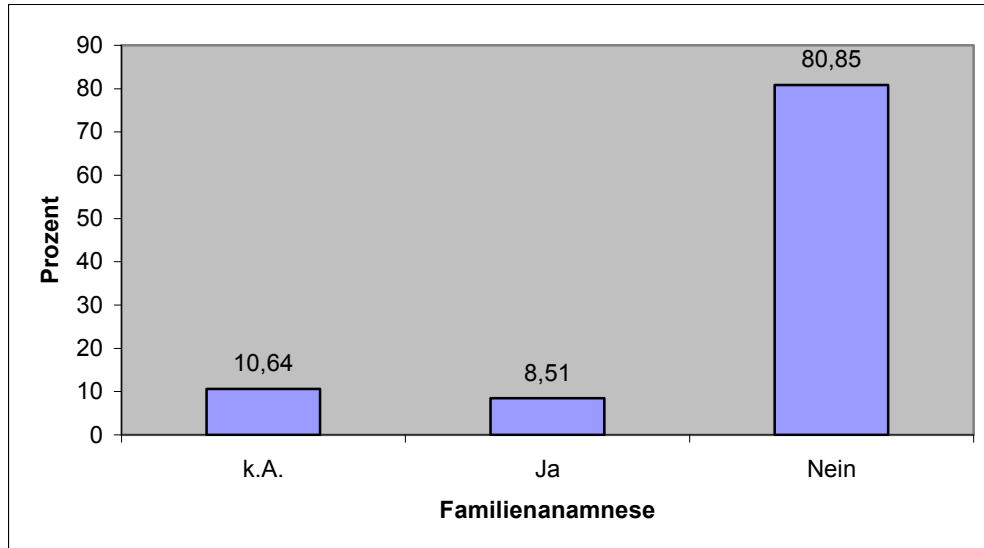


Abbildung 2: Angaben zur Familienanamnese

### 3.2 Fragen zur Vitiligo

Frage 3:

**Vor wie vielen Jahren sind bei Ihnen die ersten weißen Flecken aufgefallen?**

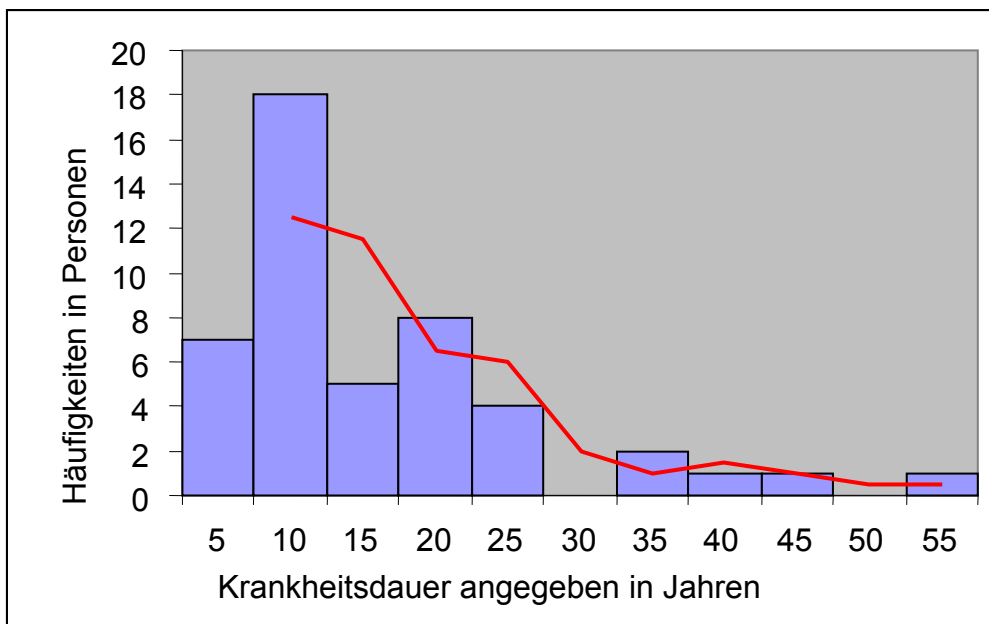


Abbildung 3: Krankheitsdauer angegeben in Jahren bei Erhebung durch den Fragebogen

Bei einem Großteil der befragten Patienten sind die ersten Flecken vor ca. 5 bis 10 Jahren aufgetreten. Der Mittelwert liegt bei 12,8 Jahren.

Frage 4:

### **Lokalisation der befallenen Hautstellen**

Die Lokalisationen der zum Zeitpunkt der Befragung betroffenen Hautareale wurden von den 46 befragten Patienten folgendermaßen angegeben:

Tabelle 7: Lokalisation der befallenen Hautstellen

Gesicht	Hals	Brust/Bauch	Rücken	Leiste/Genital	OE	Hände	UE(+Füsse)
25	18	23	18	31	28	29	31

In dieser Studie sind 38 der befragten Patienten von der generalisierten Form der Vitiligo betroffen. 6 Patienten leiden unter der lokalisierten und 2 Personen unter der universiellen Verteilung der Vitiligo. Eine Person gab keine Angaben zu den befallenen Hautarealen an.

## **3.3 Fragen zur Therapie**

### **3.3.1 Während der UVB-Therapie**

Frage 5:

#### **Wie erfolgreich war die Therapie? Kam es zu einer Repigmentierung während der Therapie?**

Bei dieser Frage wurden die Patienten nach dem subjektiven Erfolg der durchgeführten UVB-311nm-Therapie gefragt.

Siebenundvierzig Prozent beantworteten diese Frage mit „Gar nicht“. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (53,2 %) konnte ein Erfolg der Therapie erzielt werden.

Tabelle 8: Subjektiver Erfolg der Therapie

Subjektiver Erfolg	Häufigkeiten in Personen	Prozent
Gar nicht	22	46,8 %
Gering	14	29,8 %
Mittelmäßig	7	14,9 %
Großteils	4	8,5 %
Vollständig	0	0 %
Total	47	100 %

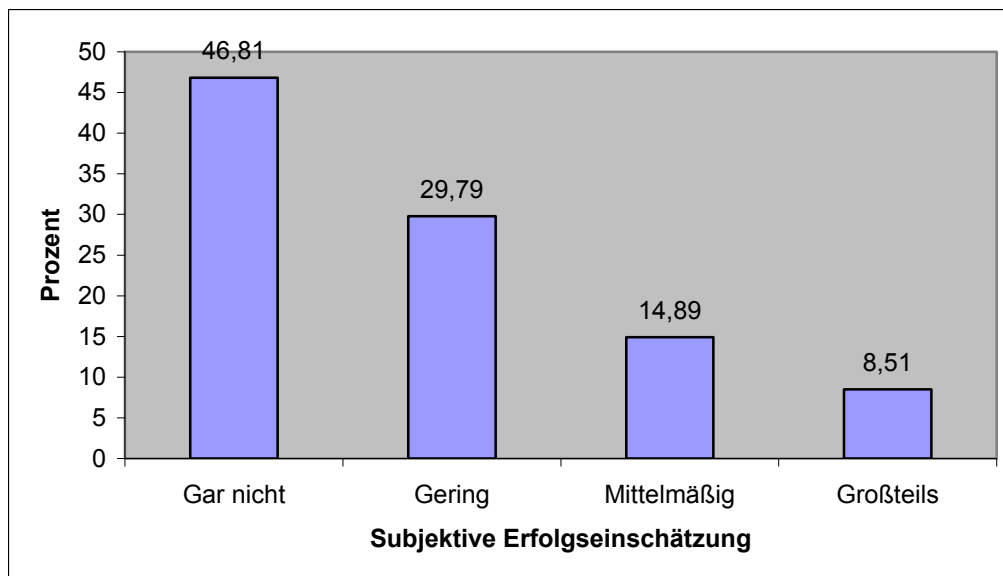


Abbildung 4: Subjektive Erfolgseinschätzung durch den Patienten im Follow-up-Intervall nach der UVB-311nm-Lichttherapie

Es wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem subjektiven Erfolg und der Anzahl der Therapien vorliegt.

Tabelle 9: Patientenanzahl pro Therapieanzahlen

Therapieanzahlen	Patienten
weniger als 24 Therapien	12 Personen
zwischen 24 und 48 Therapien	22 Personen
mehr als 48 Therapien	11 Personen

Zwei Patienten konnten in diese Berechnung nicht eingeschlossen werden, da ihr Fragebogen anonymisiert wurde und somit die Therapieanzahlen nicht eruiert werden konnten.

Tabelle 10: Subjektiver Erfolg der UVB-311nm-Therapie entsprechend den durchgeführten Therapieanzahlen

Therapieanzahl	Subjektiver Erfolg der Therapie				
	Gar nicht	Gering	Mittelmäßig	Großteils	Vollständig
< 24	41,6 %	33,3 %	16,6 %	8,3 %	0 %
24-48	59,09 %	27,27 %	9,09 %	4,54 %	0 %
> 48	18,18 %	36,36 %	27,27 %	18,18 %	0 %

Es zeigte sich, dass erst ab einer Therapieanzahl von über 48 der Prozentsatz jener Patienten, die subjektiv mit der Therapie zufrieden waren, gesteigert werden konnte.

Frage 6:

***Sind einzelne Flecken gänzlich abgeheilt?***

In 19,1 % der Fälle sind während der Therapie einzelne Vitiligoareale gänzlich abgeheilt.

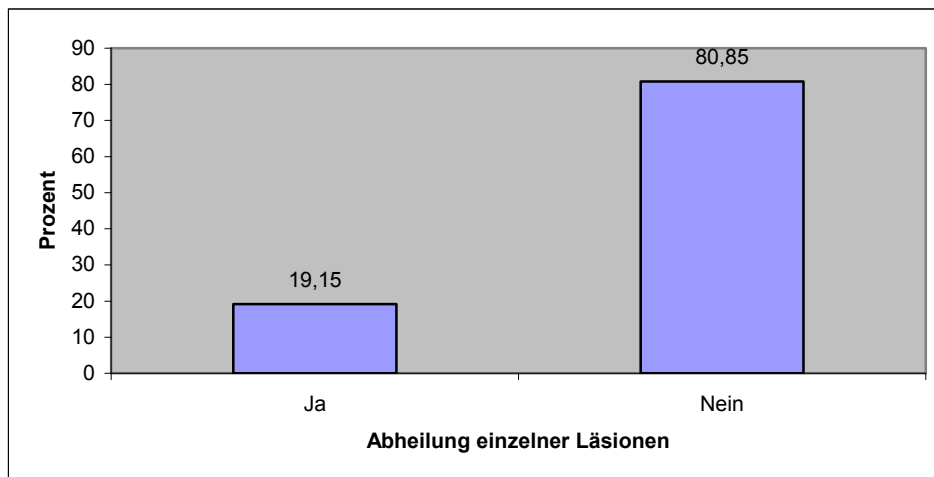


Abbildung 5: Abheilung einzelner Läsionen

Frage 7:

***Sind unter der Therapie neue weiße Flecken erschienen?***

Bei 64 % der 47 Patienten kam es während der Therapie zu keinem Neuauftreten von weißen Flecken.

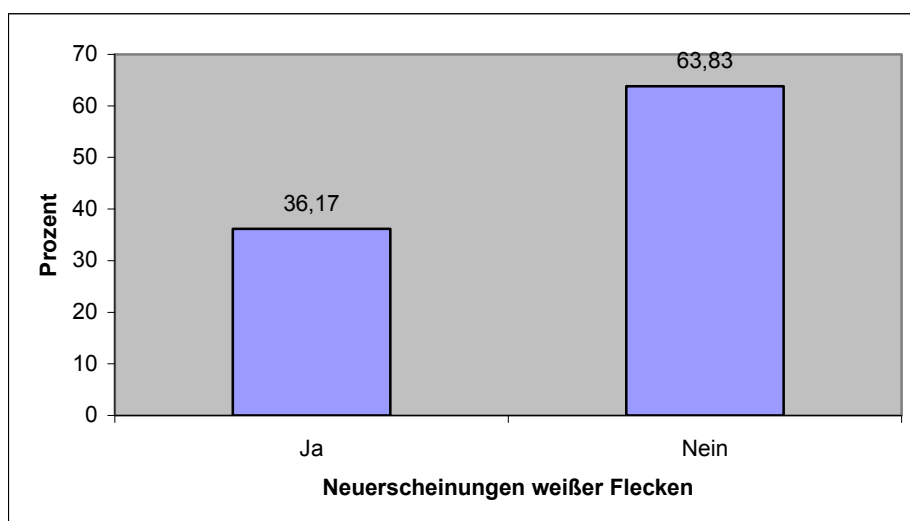


Abbildung 6: Neuerscheinungen

Dies zeigt, dass auch bei Patienten, welche subjektiv keinen Therapieerfolg verzeichneten, ein Neuauftreten von Vitiligoläsionen während der Therapie verhindert werden konnte.

Wahrscheinlich ist die Zahl sogar höher, da vorbestehende Vitiligoläsionen unter UV-Licht oft erst durch die fehlende Pigmentierung auffällig werden und nicht de novo entstanden sind.

Frage 8:

***Sind bei Ihnen unter Therapie Nebenwirkungen aufgetreten?***

85 % der Befragten konnten die Behandlung ohne Nebenwirkungen durchführen.

Bei den restlichen 15 % kam es zum Auftreten von:

- Hautrötung: 4 Patienten klagten über Hautrötung im bestrahlten Gebiet (8,51 %)
- Kopfschmerzen: 1 Patient (2,13 %)
- Haarausfall: 1 Patient (2,13 %)
- Unverträglichkeit von Kontaktlinsen: 1 Patient (2,13 %)

Ein Zusammenhang mit den Symptomen Haarausfall und Unverträglichkeit von Kontaktlinsen mit einer UVB-311nm-Lichttherapie ist aber nicht gegeben.

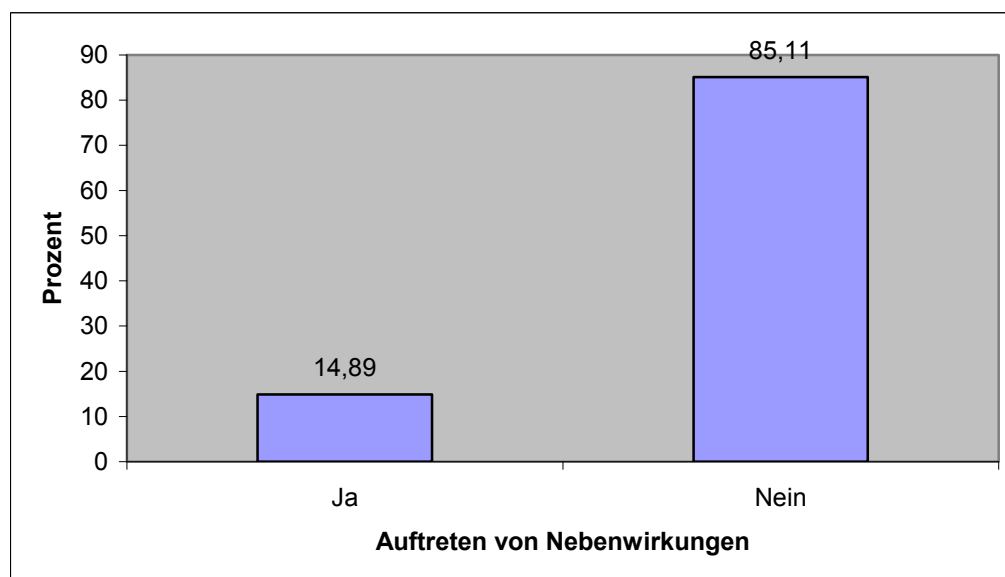


Abbildung 7: Nebenwirkungen

Zusammenfassung:

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53,2 %) bezeichnen die Therapie als erfolgreich, da es unter der UVB-311nm-Therapie zu einer teilweisen Repigmentierung kam. Ein gänzlich Abheilen einzelner Vitiligoareale konnten 19,1 % der Befragten verzeichnen.

Weiters gaben mehr als 60 % der Patienten an, dass während der Therapie keine neuen Vitiligostellen aufgetreten waren. Darunter waren auch Patienten, bei denen subjektiv kein Erfolg der Therapie erzielt werden konnte. Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen. Nur etwa 8 % der Patienten entwickelten eine kurzfristige Rötung im Behandlungsareal.

### 3.3.2 Fragen bezogen auf den Zeitraum nach der UVB- Therapie

Frage 9:

***Führte die Lichttherapie zumindest vorübergehend zu einem Stillstand der Erkrankung?***

Dreiundfünfzig Prozent der Patienten gaben an, dass es nach der Therapie zu einem vorübergehenden Stillstand der Erkrankung gekommen war.

Von diesen Patienten gaben 77 % ein Sistieren der Erkrankung für mindestens ein Jahr an und 32 % der Patienten meldeten einen Stillstand von über einem Jahr.

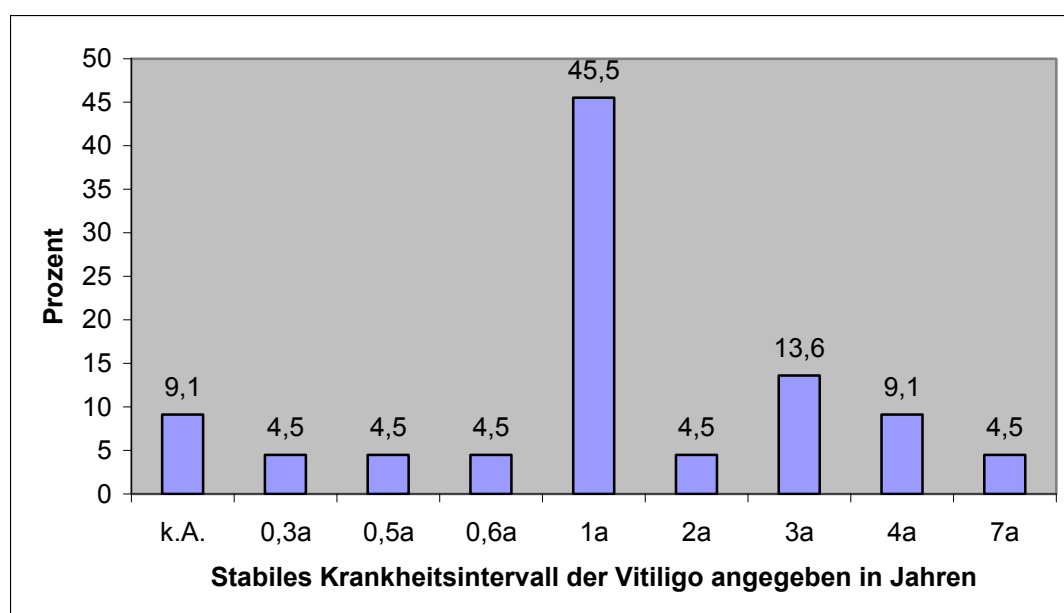


Abbildung 8: Dauer des stabilen Krankheitsintervalls ohne Neuauftreten von Vitiligostellen

Frage 10:

***Kam es nach der Therapie zu einer weiteren Repigmentierung?***

In 42,6 % der Patienten kam es nach der UVB-Therapie zu einer weiteren Repigmentierung.

Tabelle 11: Repigmentierung

Repigmentierung	Häufigkeiten in Personen	Prozent
Gering	7	14,9 %
Mäßig	9	19,1 %
Großteils	2	4,3 %
Nein	27	57,4%
Ja	2	4,3 %
Total	47	100 %

Frage 11:

***Kam es zu einer gänzlichen Repigmentierung zumindest einzelner Vitiligoareale nach der Therapie?***

Acht Patienten (17 %) gaben eine gänzliche Repigmentierung einzelner Vitiligoareale an. Die erfolgreich repigmentierten Stellen wurden zumeist im Gesicht angegeben.

Frage 12:

***Kam es zur Vergrößerung vorbestehender Vitiligoareale nach dem Ende der Lichttherapie?***

In mehr als 55 % kam es nach erfolgter Therapie zur Vergrößerung bereits bestehender Vitiligoareale. Wobei stabile Krankheitsintervalle zwischen Therapie und Vergrößerung der Vitiligoareale von bis zu 8 Jahren angegeben wurden.

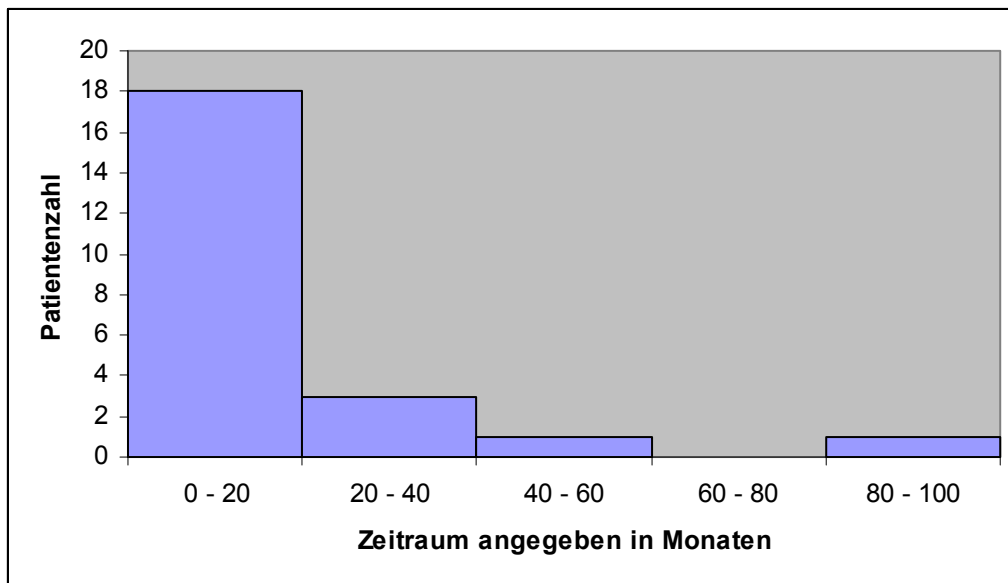


Abbildung 9: Zeitraum bis zum Auftreten eines neuerlichen Größenwachstums von vorbestehenden Läsionen

Im Durchschnitt kam es nach einem Zeitfenster von 13 Monaten zum Auftreten neuer Vitiligoareale.

Frage 13:

***Kam es zum Auftreten neuer Vitiligoareale nach Therapieende?***

In 57,4 % kam es nach der Therapie zum Auftreten neuer Vitiligoareale. Der Durchschnitt des Auftretens liegt bei ca. einem Jahr. Neue Vitiligoareale traten frühestens sofort nach Beendigung der Therapie bzw. spätestens nach 84 Monaten auf.

Tabelle 12: Neue Vitiligoareale

Auftreten neuer Vitiligoareale	Häufigkeiten in Personen	Prozent
keine Angaben	2	4,3 %
Ja	27	57,4 %
Nein	18	38,3 %
Total	47	100 %

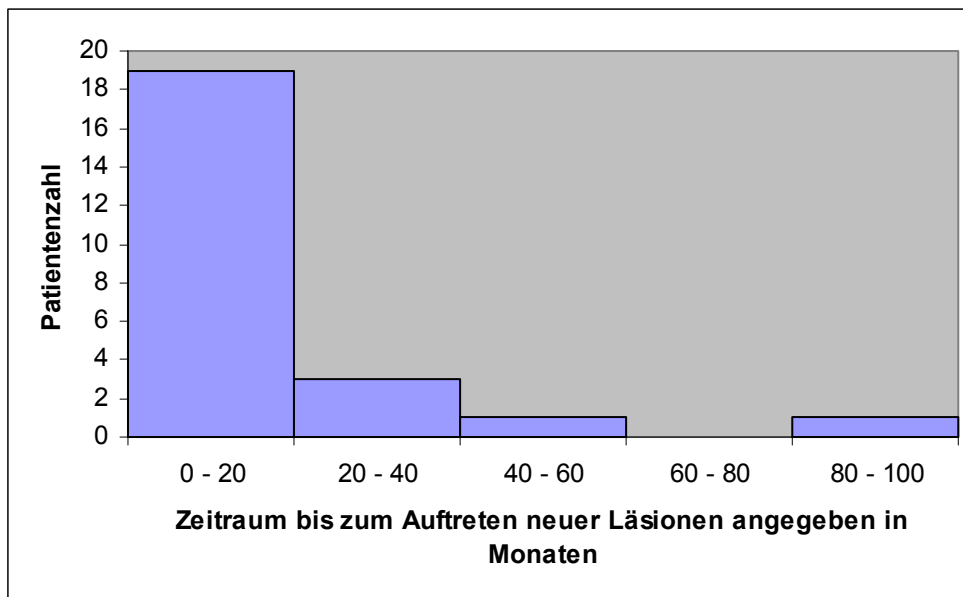


Abbildung 10: Zeitraum bis zum Auftreten erster neuer Läsionen nach Therapie

Frage 14:

**Trat die Vergrößerung vorbestehender Läsionen bzw. das Auftreten neuer Läsionen kontinuierlich oder schubweise auf?**

Die Vergrößerung der vorbestehenden Areale bzw. das Auftreten neuer Läsionen traten in 42,6 % kontinuierlich und in 31,9 % schubweise auf. Die restlichen 25,5 % gaben entweder keine Angaben an oder konnten ihren Verlauf nicht den beiden Möglichkeiten zuordnen.

Tabelle 13: kontinuierliche oder schubweise Vergrößerung der Vitiligoareale

Vergrößerung der Vitiligoareale	Häufigkeiten in Personen	Prozent
keine Angaben	7	14,9 %
kontinuierlich	20	42,6 %
schubweise	15	31,9 %
weder noch	5	10,6 %
Total	47	100 %

Frage 15:

**Bitte schätzen Sie wie viel Prozent der Haut seit Ende der UVB-Therapie neu befallen sind.**

Die Frage, wie viel Prozent der Haut seit Ende der Therapie neu befallen sind, beantworten 13 % mit 0 %. 51 % beklagen einen Neubefall von 1–5 %. Das sind 64 % der befragten Patienten deren Neubefall unter 5 % liegt.

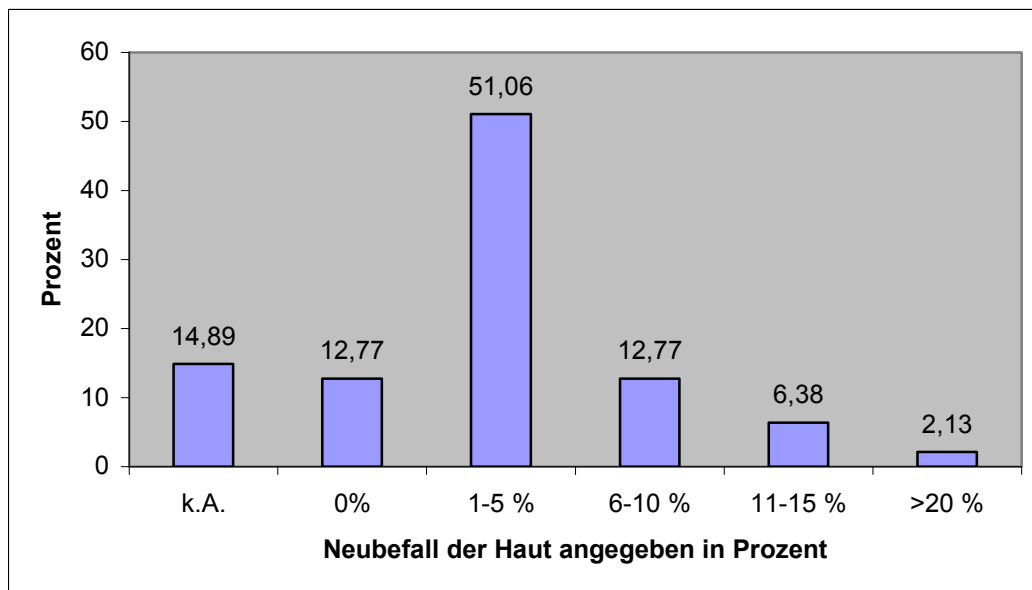


Abbildung 11: Neubefall der Haut in Prozent im Follow-up-Zeitraum

Frage 16:

***Kam es zum Verlust der unter Therapie erzielten Repigmentierung?***

Sechsdreißig Prozent aller befragten Patienten gaben an, dass die unter Therapie erzielte Repigmentierung noch vorhanden ist. In 34 % kam es wieder zu einer zumindest teilweisen Depigmentierung.

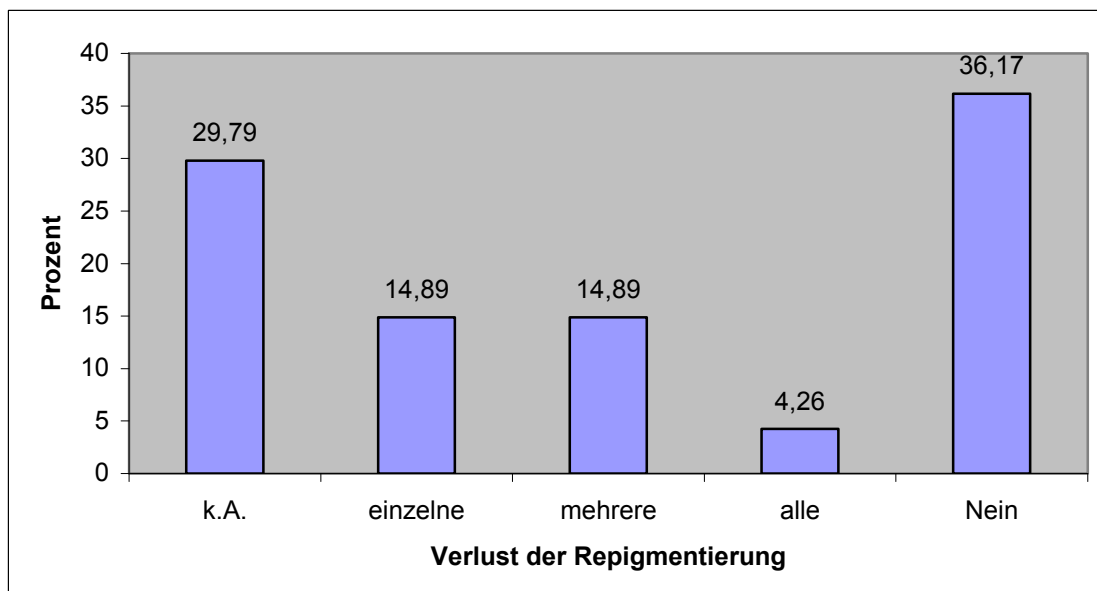


Abbildung 12: Verlust der Repigmentierung im Follow-up-Zeitraum

Zusammenfassung:

Bei 53,2 % der Befragten kam es nach der UVB-311nm-Therapie zu einem vorübergehenden Stillstand der Erkrankung, der bei 77 % dieser Patienten mindestens ein Jahr lang andauerte.

Dreiundvierzig Prozent der Patienten beschrieben eine weitere Repigmentierung nach erfolgter Therapie. In 17 % der Fälle kam es sogar zur gänzlichen Repigmentierung einzelner Vitiligoareale.

Andererseits kam es in 55 % der Patienten nach Therapie wieder zur Vergrößerung bereits vorbestehender Vitiligoläsionen und in 57 % sogar zum Auftreten neuer Vitiligoareale, wobei in beiden Fällen die Phasen mit stabilem Krankheitsverlauf durchschnittlich 12 bzw. 13 Monaten andauerten. Vierundsechzig Prozent der Patienten zeigen, dass der neuerliche Hautbefall nach der Therapie unter 5 % der Hautoberfläche liegt.

### 3.3.3 Allgemeine Therapiefragen

Frage 17:

***Wurde zu einem späteren Zeitpunkt nochmals eine Lichttherapie durchgeführt?***

Einundachtzig Prozent der Befragten haben nach der UVB-311nm-Therapie keine weitere Lichtbehandlung erhalten. Die restlichen 19 % haben eine weitere UVB-311nm-Lichttherapie erhalten, wobei sich die Evaluierung jeweils auf den ersten Therapiedurchgang bezogen hat und somit das Untersuchungsergebnis dadurch nicht beeinflusst wurde.

Frage 18:

***Würden Sie die UVB-311nm-Therapie an andere Vitiligopatienten weiter empfehlen?***

Auf die Frage, ob die Patienten die UVB-311nm-Therapie weiterempfehlen würden, antworteten 81 % mit „Ja“. Die Hälfte der Befragten würde die Behandlung wahrscheinlich und 32 % sicher empfehlen.

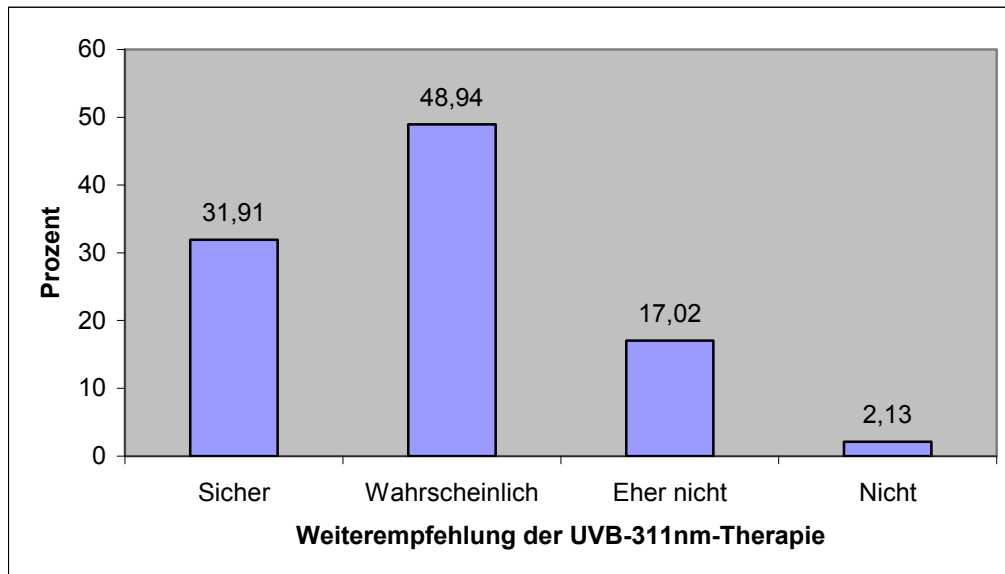


Abbildung 13: Prozentsatz der Patienten, die die UVB-311nm-Therapie bei Vitiligo weiterempfehlen würden.

### 3.4 Fragen zur Lebensqualität

Frage 19:

**Wie sehr fühlen Sie sich in Ihrer Lebensqualität durch Vitiligo im Vergleich zur Zeit vor der Lichttherapie eingeschränkt?**

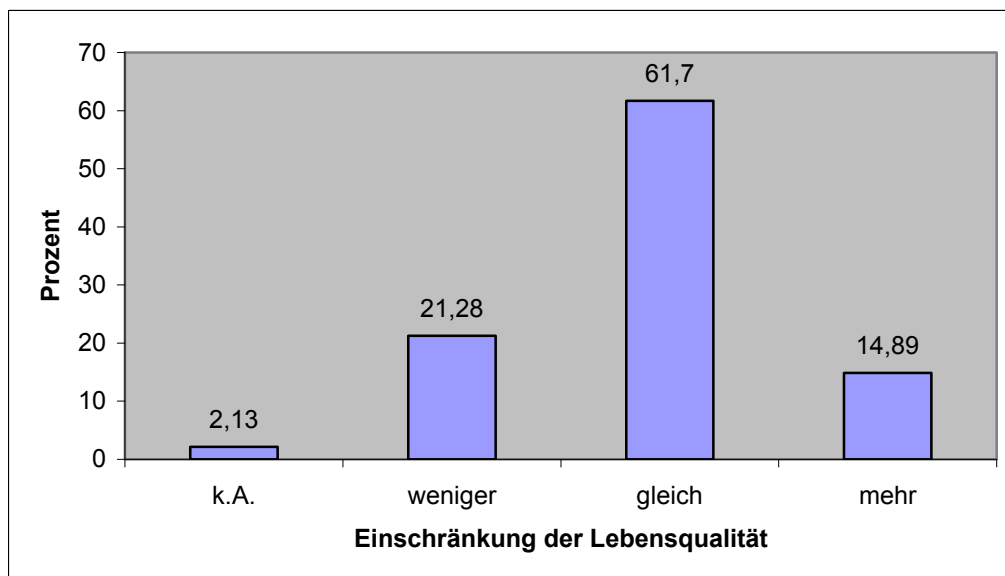


Abbildung 14: Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zur Zeit vor der Lichttherapie

In 22 % konnte durch die Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Bei 62 % sei die Lebensqualität gleich geblieben.

Frage 20:

**Wie viel Zeit verwenden Sie täglich zum Abdecken der Vitiligoareale?**

Auf die Frage, wie viel Zeit die Patienten täglich zum Abdecken benötigen, antworteten 60 %, dass sie ihre Vitiligo-Läsionen nicht abdecken würden.

Dreiundzwanzig Prozent verwenden gleich bzw. weniger Zeit als vor der Therapie.

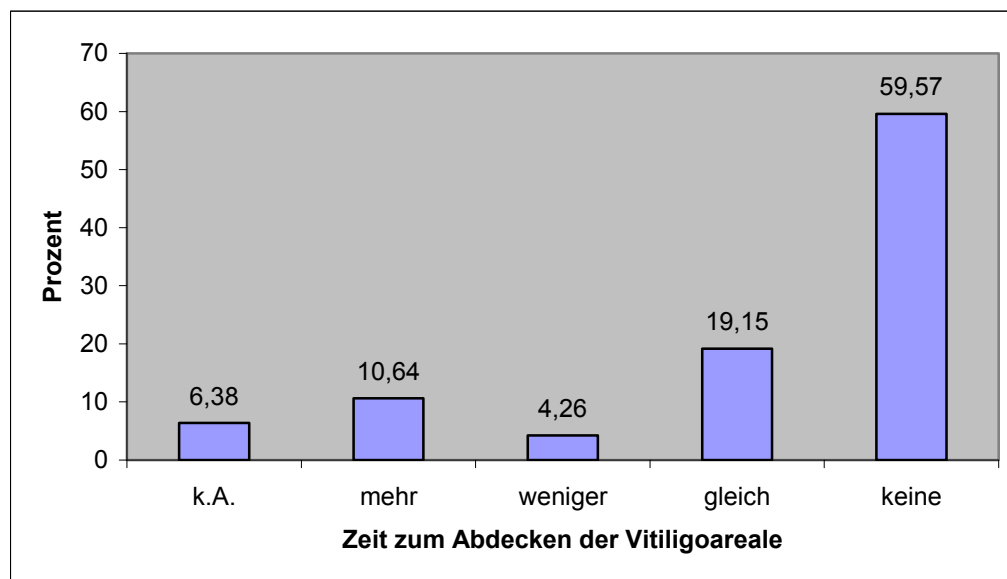


Abbildung 15: Zeitbedarf zum Abdecken der Vitiligo-Läsionen im Vergleich zur Zeit vor der Lichttherapie

Frage 21:

**Haben Sie gelernt mit der Vitiligoerkrankung zu leben.**

Ohne Frage ist die Vitiligo eine Erkrankung, welche die Lebensqualität des Patienten einschränkt. Dennoch haben 77 % der befragten Patienten gelernt mit ihrer Erkrankung umzugehen. Sechs Prozent geben an, dass sie sich nicht mit der Vitiligo abfinden. Diese sind seit 12 bzw. 20 Monaten und seit 22 Jahren an Vitiligo erkrankt.

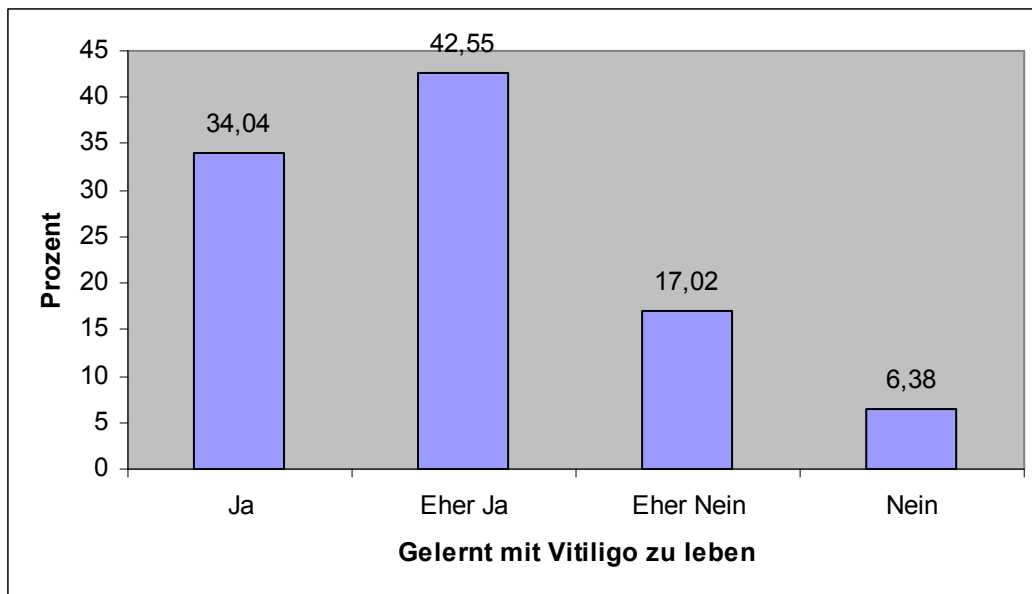


Abbildung 16: Der Umgang mit Vitiligo: Gelernt mit ihr zu leben?

Frage 22:

**Wieweit sind Sie überzeugt, dass sich die Erkrankung bei Ihnen noch deutlich bessern wird?**

Sechsendreißig Prozent der 47 Patienten hoffen auf eine Besserung der Erkrankung. Vierundsechzig Prozent geben an, dass sie eher nicht bzw. nicht an eine Besserung glauben.

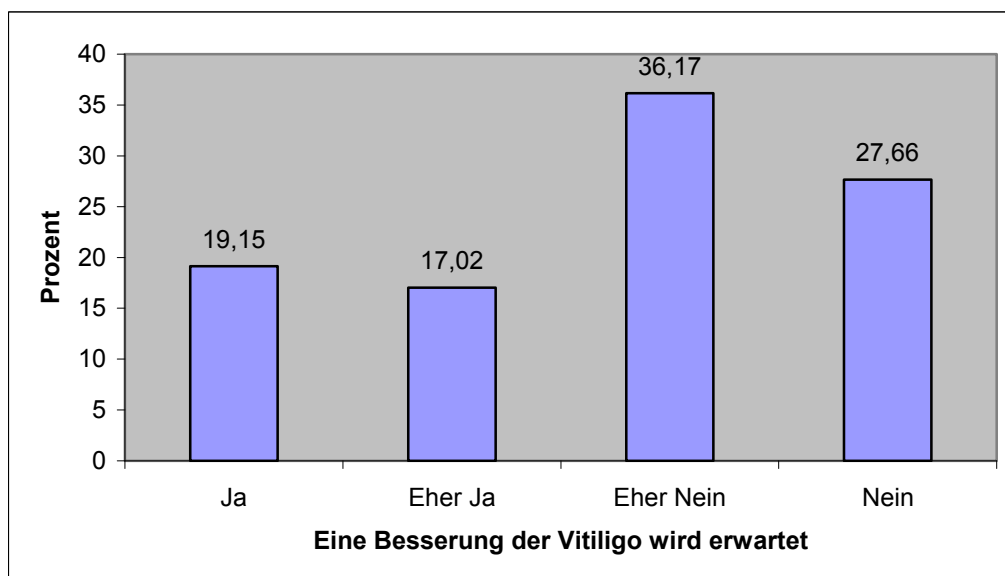


Abbildung 17: Erwartungshaltung auf eine weitere Besserung der Krankheit

## Zusammenfassung:

In 22 % konnte mit einer UVB-311nm-Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden, während 62 % zumindest keine weitere Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt hatten.

Sechzig Prozent der Befragten decken ihre Vitiligo-Läsionen nicht ab. Dreiundzwanzig Prozent verwenden gleich viel bzw. weniger Zeit als vor der Lichttherapie. Elf Prozent brauchen seit der Therapie mehr Zeit als zuvor.

Siebenundsiebzig Prozent der Befragten haben gelernt mit der Vitiligo zu leben.

Eine Besserung ihrer Erkrankung erwarten etwa 36 % der Patienten, während 64 % glauben, dass es zu keiner Besserung mehr kommt wird.

## 4 Diskussion

### 4.1 UVB-311nm-Therapie

Die Verwendung der UVB-311nm-Bestrahlung zur Therapie der Vitiligo wurde erstmals 1997 von Westerhof und Nieuweboer-Krobotova beschrieben [7] und zählt heute zum Goldstandard für die Behandlung der Vitiligo. [20]

Durch das UVB-Licht werden die Melanozyten in den Melanozytenreservoirs der Haarfollikel zur Migration und Proliferation und die Keratinozyten zur Expression von Endothelin-1, IL-1 und Tyrosinase angeregt. Dies spielt wiederum eine entscheidende Rolle in der Melanogenese und in der Melanozytenmigration. [20] Zusätzlich hat UVB-Licht eine hemmende Wirkung auf die T-Lymphozyten und unterdrückt eine weitere Autoimmunreaktion gegen die Melanozyten. [16]

Laut Literatur stellt die UVB-311nm-Therapie nicht nur für die Erwachsenen, sondern auch für die Kinder unter 12 Jahren den Goldstandard dar. [26] Njoo beschreibt die UVB-Therapie als eine wertvolle und sichere Variante die Vitiligo von Kindern zu behandeln. Bei seinen Studien kam es zu einer Repigmentierung von 75 %.

Die Behandlung sollte bei Kindern aber nicht länger als 12 Monate durchgeführt werden. Sollte es nach 6 Monaten zu keinem sichtbaren Erfolg kommen, dann sollte von einer Fortsetzung der Therapie abgeraten werden. [26]

Da die Erkrankungsdauer laut Brazzelli einen Einfluss auf die Repigmentierung nimmt, sollte so bald wie möglich mit der Lichttherapie begonnen werden. [27]

In unserer Studie verzeichnen mehr als die Hälfte der befragten Patienten (53,2 %) unter der UVB-311nm-Therapie eine Repigmentierung ihrer depigmentierten Areale. Neunzehn Prozent konnten sogar ein gänzlich Abheilen einzelner Vitiligoregionen beobachten. Insgesamt liegen diese Ergebnisse unter den in der Literatur beschriebenen. [7, 26, 27, 31]

Dies könnte dadurch erklärt werden, dass sich in unserem Patientenkollektiv die depigmentierten Stellen besonders an den Händen bzw. der oberen und unteren Extremitäten befinden. Diese Regionen zeigen meist nur eine milde Antwort auf

die Therapie. Auch wurde in unserer Studie die Frage der Repigmentierung auf den gesamten Körper bezogen und nicht zwischen besser und schlechter repigmentierbaren Regionen unterschieden. Dadurch kann es zu niedrigeren Ergebnissen als in vergleichbaren Studien kommen.

Die von Brazzelli beschriebene Tatsache, dass das Gesicht die Stelle mit der besten Repigmentierungswahrscheinlichkeit ist, [23] wurde von den 30 Frauen und 17 Männer unserer Studie bestätigt.

Ein Unterschreiten der in der Literatur beschriebenen Repigmentierung könnte weiters dadurch erklärt werden, dass die Therapiedauer in unserer Studie im Durchschnitt unter denen vergleichbarer Studien liegt. Die Durchschnittstherapieanzahl bei Brazzelli lag zum Beispiel bei über 50 Behandlungen. [27] Auch in der Studie, in der Njoo von einer Repigmentierung in 75 % der Fälle spricht, beläuft sich die durchschnittliche Therapieanzahl auf über 70 Behandlungen. [26]

In unserer Studie wurde die Repigmentierung vom Patienten selbst festgestellt und nicht durch einen Fotovergleich objektiviert. Dadurch muss berücksichtigt werden, dass es sich um subjektive Einschätzungen der Repigmentierung handelt. Weiters handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dies bedeutet, dass die Patienten im Nachhinein zu ihrem Therapieerfolg befragt werden, wodurch die Ergebnisse verfälscht werden können.

Die vergleichbaren Studien sind meist prospektive und offene unkontrollierte Studien, wodurch ein Therapieerfolg objektiver beurteilt werden kann. [23, 27, 26]

Über den Langzeiterfolg der UVB-311nm-Therapie gibt es in der Literatur bisher kaum Angaben.

Eine Studie von A. Bhatnagar [25] stellt einen Vergleich zwischen PUVA und Schmalband-UVB-Therapie und deren Wirkung auf die Stabilisierung der Vitiligo an. Es wurden 25 Patienten drei Mal pro Woche mit UVB-311nm-Lichttherapie 12 Monate lang bzw. bis zur 100 %-igen Repigmentierung behandelt. Die Durchschnittstherapiedauer lag bei  $6,3 \pm 1,71$  Monate. 10 der 25 Patienten wiesen eine instabile Erkrankung auf. In 8 der 10 Fälle kam es zu einer Stabilisierung des Zustandsbildes. Die Stabilisierung hielt im Durchschnitt  $3,6 \pm 2,1$  Monate an.

Auch Njoo beschreibt in einer Studie das Auftreten einer Stabilisierung der Vitiligo. [26] In 80 % der Fälle kam es nach der UVB-311nm-Therapie zu einer Stabilisierung. Leider werden keine Daten angegeben, wie lange dieser Zustand angehalten hat.

Im Vergleich dazu kam es in unserer Studie zu einem Stillstand des Fortschreitens der Erkrankung in 53 % der Fälle, wobei dieser bei 77 % der Patienten mindestens ein Jahr andauerte.

Es kam in 55 % der Fälle zur Vergrößerung bereits vorbestehender Vitiligoareale und 57 % zum Auftreten neuer Läsionen, wobei in beiden Fällen das durchschnittliche Auftreten erst nach 12 bzw. 13 Monaten stattfand.

Dies zeigt, dass die UVB-311nm-Therapie nicht nur im Sinne einer Repigmentierung, sondern auch durch einen Stillstand des Fortschreitens der Erkrankung erfolgreich ist. Eine prospektive und kontrollierte Studie über einen Zeitraum von mehreren Jahren mit ausgiebiger Photodokumentation würde sich empfehlen, um diese retrospektiv erkannten Fakten zu bestätigen.

Natürlich muss bei einer Lichttherapie der Nutzen dem Risiko gegenüber gestellt werden. So kommt es immer wieder zu Diskussionen über die Karzinomentstehung aufgrund der UV-Strahlung. Verschiedenste Studien haben sich bereits mit diesem Thema befasst.

Eine deutsche Studie konnte zum Beispiel an 126 Personen zeigen, dass die mit UVB-311nm-Lichttherapie behandelte Gruppe im Vergleich zur Gesamtbevölkerung keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hauttumors in einem Follow-up-Zeitraum von durchschnittlich 68,4 Monaten hatte. [32]

Auch Man beschreibt in einer Studie an 1908 Patienten, dass es innerhalb von vier Jahren zu keinem Anstieg der Karzinome bei den behandelten Patienten kommt. Eine Reevaluierung der letzten Studie soll nach einem weiteren Follow-up-Intervall von fünf Jahren erfolgen. [33]

## 4.2 Lebensqualität

Ein weiterer Punkt, der in unserer Arbeit behandelt wurde, war die Frage der Verbesserung der Lebensqualität nach der UVB-311nm-Behandlung.

Kent beschreibt in seiner Studie 1996, dass jegliche Art von Therapie, welche die Depigmentierung vermindere, zu einer Steigerung des Selbstwertgefühls und in Folge der Lebensqualität führe. [30]

In unserer Studie kam es in 22 % der Fälle bei den befragten 47 Personen zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch die UVB-311nm-Therapie. Zweiundsechzig Prozent gaben an, dass sich seit der Therapie nichts verändert hat, obwohl über 50 % der Patienten die Therapie als erfolgreich beschrieben haben.

Dies liegt möglicherweise daran, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und die Lebensqualität in der Zwischenzeit durch eine neuerliche Depigmentierung abgenommen haben kann.

Njoo beobachtet, dass Kinder bei dem Anschein einer Repigmentierung zufriedener sind. Njoo stimmt zu, dass nicht jedes Kind eine Vitiligotherapie brauche, aber er räumt ein, dass den Eltern und den Kindern rein aus psychologischer Sicht die Möglichkeit einer Therapie angeboten werden soll. Man sollte die Eltern und die Kinder nicht unaufgeklärt nach Hause schicken, sondern ihnen alle Möglichkeiten mit Risiko und Nebenwirkungen nahe bringen. [26]

Diese psychologische Komponente durch die kontinuierlichen ärztlichen Kontrollen unter der Therapie aber auch der Austausch mit anderen betroffenen Patienten konnte auch in unserer Studie beobachtet werden. So gaben 81 % der Befragten an, dass sie die UVB-311nm-Lichttherapie weiterempfehlen würden, obwohl die Behandlung nur in 53 % als erfolgreich beschrieben wurde und nur in 22 % zu einer subjektiv wahrgenommenen Verbesserung der Lebensqualität geführt hat.

Überraschend ist, dass obwohl bei 25 (53 %) von 47 Patienten das Gesicht von der Vitiligo betroffen ist, 60 % der Befragten ihre depigmentierten Areale nicht abdecken.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Westerhof W, Njoo MD, Schallreuter KU. Vitiligo. *Hautarzt* 1997; 48: 677-693.
- [2] Hönigsmann H (Hrsg.), Krutmann J. *Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik* 1997; 111-135.
- [3] Le Pool IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review on the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993; 2: 145-153.
- [4] Cui J, Bystryn JC. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch Dermatol* 1995; 131: 314-318.
- [5] Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 978-981.
- [6] Schallreuter KU. Klinik und Pathogenese der Vitiligo. Autoimmunerkrankungen in der Dermatologie. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EB (Hrsg.): *Jahrbuch der Dermatologie* 1991/92. Biermann-Verlag. Zülpich 121-140.
- [7] Westerhof W, Nieuweboer-Krobtova L. Treatment of vitiligo with UVB radiation vs topical psoralen plus UVA. *Arch Dermatol* 1997; 133 (12): 1525-1528.
- [8] Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; 131: 160-165.
- [9] Koga M. Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 1997: 255-261.
- [10] Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2(3): 167-181.
- [11] Grimes PE. Topical tacrolimus therapy for Vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004 July; 51(1): 52-61.
- [12] Braun-Falco, Plewig, Wolff et al. *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag 2005; 5.Auflage. S.853-856; S.869-872.
- [13] Cui J, Shen LY. Role of hair follicles in the repigmentation of Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 410-416.

- [14] Anbar TS, Westerhof W. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental Vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 157-163.
- [15] Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized Vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol* 2005 Jul; 30(4): 332-336.
- [16] Fitzpatrick TB. Mechanisms of phototherapy in Vitiligo. *Arch Dermatol* Dec. 1997; 133(12); 1591-1592.
- [17] Hohenleutner U, Landthaler M. Der Excimer-Laser (308 nm) - eine neue Option in der dermatologischen UVB-Therapie. *Journal der Deutschen Dermatologie Gesellschaft* Juli 2003; 1(7): 515-516.
- [18] Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of Vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004 Mar; 29(2): 180-184.
- [19] Mulekar SV. Treatment of Vitiligo lesions by ReCell<sup>®</sup> vs. conventional melanocyte-keratinocyte transplantation: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008 Jan; 158(1): 45-49. Epub 2007 Oct 10.
- [20] Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of Vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *International Journal of Dermatology* Jan 2005; 44(1): 57-60.
- [21] Cario-André M, Pain C. The melanocytorrhagic hypothesis of Vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 385-393.
- [22] Kemp EH. Immunological pathomechanisms in Vitiligo. *Expert Rev Mol Med* Jul 2001; 23; 3(20): 1-22.
- [23] Brazzelli V. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. *JEADV* 2007; 21: 1369-1374.
- [24] Rezaei N. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *JEADV* 2007; 21: 865-876.
- [25] Bhatnagar A. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *JEADV* 2007; 21: 638-642.
- [26] Njoo MD. Treatment of generalized Vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Amer Acad Derm* 2000; 42: 245-253.

- [27] Brazzelli V. Useful treatment of Vitiligo in 10 children with UVB Narrowband (311nm). *Pediatric Dermatology* 2005; 22(3): 257-261.
- [28] Njoo MD. Depigmentation therapy in Vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 760-769.
- [29] <http://www.evz.de/UNIQ119943234417757/doc1227A.html> [15.12.2007]
- [30] Kent G. Psychologic effects if Vitiligo: A critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 895-898.
- [31] Scherchun L. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 999-1003.
- [32] Weischer M, Blum A, Eberhard F et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370–374.
- [33] Man I, Crombie IK, Dawe RS et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152:755–757.

## Anhang

### Fragebogen für Vitiligo-Patienten

Bitte beantworten Sie die angeführten Fragen gewissenhaft. Wenn Sie sich bei einer Frage nicht sicher sind, dann wählen Sie bitte die bestmögliche Antwort. Danke!

#### I. Persönliche Angaben

Ist bei Ihnen seit Ihrer letzten Kontrolle in unserer Ambulanz eine der unten angeführten Erkrankungen aufgetreten?

Ja      Nein

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Erkrankung der Schilddrüse mit Hormonunterfunktion                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kreisrunder Haarausfall (Alopezia areata)                           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Diabetes mellitus   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vitamin B12-Mangel (perniziöser Anämie)                             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | zeigt sich um einzelne Muttermale ein weißes ringförmiges Hautareal |

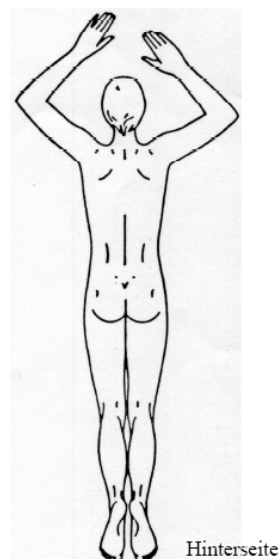
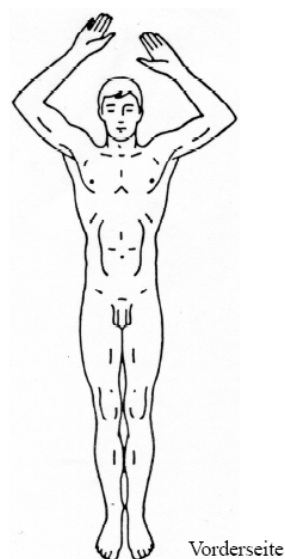
Sind oder waren andere Personen in ihrer Familie ebenfalls an Vitiligo erkrankt?

Ja       Nein

#### II. Fragen zur Vitiligo

Vor wie vielen Jahren bzw. Monaten sind bei Ihnen die ersten weißen Flecken aufgefallen?.....

Lokalisation: Bitte tragen Sie in der folgenden Skizze die derzeit betroffenen Hautareale möglichst genau ein.



### III. Fragen zur Therapie

Bei Ihnen wurde eine **UVB 311nm- Therapie** durchgeführt. Bitte beantworten Sie folgende Fragen dazu:

#### a) Während der UVB- Therapie

1. Wie erfolgreich war die Therapie? Kam es zu einer *Repigmentierung* (= *Verringerung der weißen Hautflächen*) während der Therapie?

Gar nicht       Gering       Mittelmäßig       Großteils       Vollständig

2. Sind einzelne weiße Flecken gänzlich abgeheilt?       Ja       Nein

3. Sind unter der Therapie neue weiße Flecken erschienen?       Ja       Nein

4. Sind bei Ihnen unter Therapie Nebenwirkungen aufgetreten?       Ja       Nein

Wenn Ja: Welche? .....

#### b) Nach der UVB- Therapie?

1. Führte die Lichttherapie zumindest vorübergehend zu einem Stillstand der Erkrankung?

Ja (Stillstand für.....Monate.....Jahre)

Nein

2. Kam es nach der Therapie zu einer weiteren Repigmentierung?       Ja       Nein

Wenn Ja: Wie viel?       Gering       Mäßig       Großteils       Vollständig

3. Kam es zu einer gänzlichen Repigmentierung zumindest einzelner Vitiligoareale nach der Therapie?

Ja (Lokalisationen:.....)

Nein

4. Kam es zur Vergrößerung vorbestehender Vitiligoareale nach dem Ende der Lichttherapie?

Ja       Nein

Wenn Ja: In welchem Zeitraum nach der Lichttherapie kam es zur Vergrößerung vorbestehender Vitiligoareale?

.....Monate.....Jahre

5. Kam es zum Auftreten neuer Vitiligoareale?  Ja  Nein

Wenn Ja: In welchem Zeitraum nach der Lichttherapie kam es zum Auftreten neuer Läsionen?

.....Monate.....Jahre

6. Die Vergrößerung vorbestehender Läsionen bzw. das Auftreten neuer Läsionen trat

a.) kontinuierlich auf  Ja  Nein

b.) schubweise auf  Ja  Nein

Seit Ende der Lichttherapie sind etwa .....Schübe aufgetreten.

7. Bitte schätzen Sie wieviel Prozent der Haut seit Ende der UVB Therapie neu befallen sind. (Eine Handfläche entspricht etwa 1% der Hautfläche)

1-5%  6-10%  11-15%  15-20%  mehr als 20%

8. Kam es zum Verlust der unter Therapie erzielten Repigmentierung?  Ja  Nein

Wenn Ja: Wie viel?  einzelne Stellen  mehrere Stellen  alle Stellen

### c) Allgemeine Therapiefragen

1. Wurde zu einem späteren Zeitpunkt nochmals eine Lichttherapie durchgeführt?

Ja  Nein

Wenn Ja:

a) Welche?  UVA  UVB  PUVA  UVB 311 nm

b) Wo? .....

c) Bei wem? .....

d) Wie lange? .....

2. Würden Sie die **UVB 311nm- Therapie** an andere Vitiligopatienten weiter empfehlen?

Sicher  Wahrscheinlich  Eher nicht  Nicht

#### IV. Fragen zur Lebensqualität

1. Wie sehr fühlen Sie sich in Ihrer Lebensqualität durch Vitiligo im Vergleich zur Zeit vor der Lichttherapie eingeschränkt?

- Weniger als vor der Lichttherapie
- Vergleichbar mit der Zeit vor der Lichttherapie
- Stärker beeinflusst als vor der Lichttherapie

2. Wie viel Zeit verwenden Sie täglich zum Abdecken der Vitiligoareale:

- täglich etwa.....Minuten
- Ich verwende mehr Zeit zum Abdecken als vor der Lichttherapie
- Ich verwende weniger Zeit zum Abdecken als vor der Lichttherapie
- Ich verwende gleich viel Zeit zum Abdecken wie vor der Lichttherapie
- Ich decke die Vitiligoareale nicht ab

3. Ich habe gelernt mit der Vitiligoerkrankung zu leben.

- Ja       Eher ja       Eher nein       nein

4. Ich bin überzeugt, dass sich die Erkrankung bei mir noch deutlich bessern wird.

- Ja       Eher ja       Eher nein       nein

#### **Einverständniserklärung:**

Ich bin damit einverstanden, dass meine angegebenen Daten anonym zur Durchführung einer wissenschaftlichen Studie zur Beurteilung des Langzeiterfolges nach Lichttherapie verwendet werden.

Name:.....Unterschrift:.....

Sollten wir weitere Fragen bezüglich des Fragebogens an Sie haben, würden wir Sie gerne kurz telefonisch kontaktieren. Dazu ersuchen wir Sie höflich um Angabe einer Telefonnummer unter der wir Sie vormittags erreichen könnten.

Telefonnummer:.....

**Bitte senden Sie diesen Fragebogen im beiliegenden, frankierten Kuvert zurück. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

## Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

Name: Wiesinger  
Vorname: Daniela  
Geburtsort: Linz  
Geburtsdatum: 29.08.1982  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1988-1992 Besuch der Volksschule in Leonding  
1992-2000 Besuch des Gymnasiums Kollegium Aloisianum mit Reifeprüfung

### Studium

2000-2008 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

### Praktika/ Auslandsaufenthalte

Sommer 1997: 3-wöchige Sprachferien in England (Eastbourne)  
Sommer 1998: 3-wöchiger Sprachaufenthalt in Frankreich (La Rochelle)  
Anschließend 4 Wochen in England (London, Manchester)  
Sommer 1999: Ferialpraxis in der Landeskinderklinik Linz  
Sommer 2001: Ferialpraxis in der Landesnervenklinik Wagner-Jauregg Linz  
Sommer 2002: Ferialpraxis im KH der Barmherzigen Schwestern Linz

### Famulaturen

07.07.-01.08.2003	LKH Freistadt	Unfallchirurgie	4 Wo
04.07.-29.07.2005	AKH Linz	Interne	4 Wo
03.07.-14.07.2006	AKH Linz	Unfallchirurgie	2 Wo
17.07.-28.07.2006	AKH Linz	Gynäkologie & Geburtshilfe	2 Wo
18.09.-29.09.2006	AKH Linz	Anästhesiologie	2 Wo
05.02.-16.02.2007	LFKL Linz	Interne	2 Wo
09.07.-20.07.2007	BHB Linz	Interne	2 Wo
23.07.-03.08.2007	AKH Linz	Kardiologie	2 Wo
12.02.-11.03.2008	Wenzhou (China)	Auslandsfamulatur- TCM	4 Wo

### Sonstiges

Seit September 1999 beim Roten Kreuz Leonding als Rettungssanitäter tätig

### Sprachkenntnisse

Englisch fließend in Wort und Schrift  
Französisch Maturaniveau  
Latein Maturaniveau